

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



**Вестник Российского университета дружбы народов.
Серия: МЕДИЦИНА**

2022 Том 26 № 4

Тема номера: ГИНЕКОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2022-26-4

<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;

Ответственный секретарь

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

Члены редакционной коллегии

АБРАМОВ Алексей Юрьевич д.м.н., профессор, директор Медицинского института, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;
АЗОВА Мадина Мухамедовна, д.б.н., профессор, кафедра биологии и общей генетики, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;

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

АНИСИМОВ Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, лаборатории канцерогенеза и старения, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия;

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

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

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

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

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

ВУКСАНОВИЧ Александр, д.м.н., профессор, профессор Медицинского факультета Университета г. Белград, Белград, Сербия;

ГАБИБОВ Александр Габирович, академик РАН, д.х.н., профессор, директор Института 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;

ДРАПКИНА Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, Москва, Россия;

ЕЛЬЧАНИНОВ Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия;

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

КАНОНИКА Вальтер, д.м.н., профессор, Директор Центра персонализированной медицины в исследовательской больнице, Роззано, Милан, Италия;

КОСТИН Андрей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;

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

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

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

НОЙХАУС Йохен, д.б.н., профессор, Лейпцигский университет, заведующий научно-исследовательской лабораторией кафедры урологии, г. Лейпциг, Германия;

ПОЛЕВЩИКОВ Александр Витальевич, д.б.н., профессор, заведующий отделом иммунологии Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

РЕЙМЮЛЛЕР Райнер, д.м.н., профессор, Медицинский университет, кафедра радиологии, Грац, Австрия;

РОДИН Сергей Александрович, д.б.н., профессор, старший научный сотрудник отделения хирургических наук Университета г. Уппсала, Уппсала, Швеция;

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

ТИМАНН Маркус, д.м.н., профессор, Институт гематопатологии, г. Гамбург, Германия;

ФАТХУДИНОВ Тимур Хайсамудинович, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия;

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

ХЕ Джи, д.м.н., профессор, Онкологический институт и больница, Китайская академия медицинских наук и Медицинский колледж Пекинского союза, Пекин, Китай.

RUDN University



RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2022 Volume 26 No. 4

Theme of the issue: GINECOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2022-26-4

<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, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

Executive Secretary

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

Members of Editorial Board

Aleksey Y. ABRAMOV, MD, Professor, Director of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

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

Vladimir N. ANISIMOV, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Carcinogenesis and Oncogerontology and the Laboratory of Carcinogenesis and Aging of the Research Institute of Oncology n.a. N.N. Petrov, St. Petersburg, Russia;

Madina M. AZOVA, D. Sc., Professor, Department of Biology and General Genetics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

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

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

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

Walter CANONICA, MD, Professor, Director of the Center for Personalized Medicine at the Research Hospital Humanitas IRCCS, Rozzano, Milan, Italy

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

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

Oksana M. DRAPKINA, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, 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;

Andrey V. ELCHANINOV, MD, Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

Timur Kh. FATKHUDINOV, MD, Professor, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia;

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

Jie HE, MD, Professor, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China

Jochen NEUHAUS, PhD, Professor, University of Leipzig, Head of Research Laboratory, Department of Urology, Leipzig, Germany

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

Andrei A. KOSTIN, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology with courses oncology, radiology and andrology, the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

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

Yakov NAPARSTEK, MD, Professor, Director of the Hadassah Center for Clinical Immunology and Rheumatology at the Hadassah University Medical Center, Jerusalem, Israel;

Alexander V. POLEVSHCHIKOV, D.Sc, Professor, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia;

Rainer RIENMUELLER, MD, Professor Medical University, Department of Radiology, Graz, Austria;

Sergey A. RODIN, PhD, Professor, Senior Researcher, Department of Surgical Sciences, Uppsala. University, Uppsala, Sweden;

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

Markus TIEMANN, MD, Professor, Institute of Hematopathology, Hamburg, German;

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

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;

Alexander VUKSANOVICH, MD, Professor, Professor of the Medical Faculty of the University, Belgrade, Serbia.

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 по специальностям: с 01.02.22 — 1.5.5. Физиология человека и животных (биологические науки), 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки); с 22.11.22 — 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.31. Геронтология и гериатрия (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические науки)».

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. 10, Москва, Россия, 117198

Тел.: +7 (910) 465-15-37

e-mail: medj@rudn.ru

Подписано в печать 15.12.2022. Выход в свет 25.12.2022. Формат 70×100/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Tinos, Roboto».

Усл. печ. л. 10,5. Тираж 500 экз. Заказ № 1222. 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. +7 (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 Publishing House

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., 10, Moscow, Russia, 117198
Ph. +7 (910) 465-15-37; 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: ГИНЕКОЛОГИЯ****Shestakova M.A., Vishnyakova P.A., Fatkhudinov T.Kh.**

Placenta: an organ with high energy requirements (Плацента: орган с высокими энергетическими потребностями) 353

Zhuravleva I.S., Khamoshina M.B., Orazov M.R., Dmitrieva E.M., Azova M.M.

Clinical and genetic aspects of menopausal hormone therapy – a modern paradigm. What changed COVID-19 pandemic? (Клинико-генетические аспекты менопаузальной гормональной терапии – современная парадигма. Что изменила пандемия COVID-19?) 364

Варданян В.Г., Алёхин А.И., Межлумова Н.А., Певгова Г.Ю., Алёхин А.А.

Новые аспекты в хирургической коррекции тазового пролапса 373

Khamoshina M.B., Artemenko Y.S., Bayramova A.A., Ryabova V.A., Orazov M.R.

Polycystic ovary syndrome and obesity: a modern paradigm (Синдром поликистозных яичников и ожирение: современная парадигма) 382

Semyatov S.M., Leffad M.L.

Prediction of infertility in patients with uterine leiomyoma (Прогнозирование бесплодия у пациенток с лейомиомой матки) 396

ИММУНОЛОГИЯ**Корженевский А.А., Корженевская Н.П.**

Иммунотерапия на современном этапе: виды и тактика применения 404

СТОМАТОЛОГИЯ**Hamouri M.H., Salekh K.M.**

Dental implants osseointegration in patients with osteoporosis (Остеоинтеграция дентальных имплантатов у пациентов с остеопорозом) 422

БИОХИМИЯ**Haque S.S.**

Biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative diseases (Биомаркеры в диагностике нейродегенеративных заболеваний) 431

ФИЗИОЛОГИЯ**Saini R., Kacker S., Gupta R., Rao A.**

Association between maximal aerobic capacity and heart rate variability (Связь между максимальной аэробной способностью и вариабельностью сердечного ритма) 441

Минина Е.Н., Степура Е.Е.

Аспекты гетерогенности миокарда в оценке его ремоделирования 451

CONTENTS

THEME OF THE ISSUE: GINECOLOGY

Shestakova M.A., Vishnyakova P.A., Fatkhudinov T.Kh. Placenta: an organ with high energy requirements	353
Zhuravleva I.S., Khamoshina M.B., Orazov M.R., Dmitrieva E.M., Azova M.M. Clinical and genetic aspects of menopausal hormone therapy – a modern paradigm. What changed COVID-19 pandemic?	364
Vardanyan V.G., Alekhin A.I., Mezhlumova N.A., Pevgova G.Yu., Alekhin A.A. New aspects in the surgical correction of pelvic organ prolapse	373
Khamoshina M.B., Artemenko Y.S., Bayramova A.A., Ryabova V.A., Orazov M.R. Polycystic ovary syndrome and obesity: a modern paradigm	382
Semyatov S.M., Leffad M.L. Prediction of infertility in patients with uterine leiomyoma	396

IMMUNOLOGY

Korzhenevsky A.A., Korzhenevskaya N.P. Immunotherapy at the modern stage: types and tactics of application	404
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

DENTISTRY

Hammouri M.H., Saleh K.M. Dental implants osseointegration in patients with osteoporosis	422
----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

BIOCHEMISTRY

Haque S.S. Biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative diseases.....	431
-------------------------------------------------------------------------------------	-----

PHYSIOLOGY

Saini R., Kacker S., Gupta R., Rao A. Association between maximal aerobic capacity and heart rate variability	441
Minina E.N., Stepura E.E. Aspects of myocardial heterogeneity in assessment its remodelling.....	451



THEME OF THE ISSUE: GINECOLOGY ТЕМА НОМЕРА: ГИНЕКОЛОГИЯ


DOI 10.22363/2313-0245-2022-26-4-353-363

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Placenta: an organ with high energy requirements

Maia A. Shestakova¹ , Polina A. Vishnyakova¹  , Timur Kh. Fatkhudinov² 

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov,
Moscow, Russian Federation

² Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution
“Petrovsky National Research Centre of Surgery”, *Moscow, Russian Federation*
 vishnyakova-pa@rudn.ru

Abstract. Placenta is a unique organ, without which the very phenomenon of human pregnancy is impossible. Semi-allogeneous nature, localization of the placenta, complex and heterogeneous cellular composition determines its complex and multifaceted role in the course of physiological pregnancy, indicates the importance of studying this organ in a number of reproductive pathologies. The purpose of this review was to analyze the literature sources illustrating the importance of energy-dependent processes in placental metabolism and to determine the molecular basis of placental energy conversion. Publications of foreign and Russian authors from PubMed database and scientific electronic library eLIBRARY.ru were used when writing the review. The review highlights the main functions of the placenta: transport and synthetic functions in terms of their place in the structure of energy expenditure of the organ. The systems by which the transport of ions and gases from maternal blood through the placental barrier is performed, are considered. The role of the placenta in the synthesis of steroid hormones and glucocorticoids is detailed. The main bioenergetic systems are also considered: placental glucose metabolism, the functional activity of mitochondria and the creatine kinase system of the placenta. These data allow us to put the placenta on a par with other organs with high energy requirements (brain, transverse striated skeletal muscles, heart, kidneys, liver), which are most susceptible to metabolic disorders. Maintaining a balance between expenditure and synthesis of macroergic compounds in the placenta is critical for an adequate course of physiological pregnancy, and imbalances can lead to such pathologies as fetal retardation syndrome or preeclampsia. Further study of placental energy supply systems seems important for understanding the mechanisms of intrauterine development disorders and developing their pathogenetic treatment.

Key words: placenta, mitochondria, creatine kinase, mitochondrial dysfunction, placental steroidogenesis

© Shestakova M.A., Vishnyakova P.A., Fatkhudinov T.Kh., 2022



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

Funding. Study was performed in frame of the government statement № 121040600436—7 and was supported by a grant for young Russian scientists МК-1573.2022.3.

Author contributions. M. Shestakova—literature review. Shestakova M., P. Vishnyakova —writing text; T. Fatkhudinov —concept and design of research. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

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

Ethics approval—not applicable.

Acknowledgements—not applicable.

Consent for publication—not applicable.

Received 13.09.2022. Accepted 17.10.2022.

For citation: Shestakova MA, Vishnyakova PA, Fatkhudinov TKh. Placenta: an organ with high energy requirements. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(4):353—363. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-3-353-363

Introduction

The placenta is a provisory organ which connects the mother and the fetus. It performs transport, secretory and synthetic functions, which require a lot of energy and without which a successful pregnancy is impossible. This peculiarity of the placenta's metabolism unites it with tissues with high energy requirements, which traditionally include the nervous, transverse striated muscle, as well as liver and kidney tissues.

The aim of this review is to summarize the data on the structure of energy expenditure and the main systems of energy generation in the placenta.

Energy-dependent functions of the placenta

Transport function of the placenta

The placenta is a provisory organ that links the mother and the fetus, ensuring the growth and development of the latter.

The placenta reaches functional maturity by the end of the first trimester of pregnancy. At this stage it consists of germinal and maternal parts. The germinal part of the placenta is divided into a villous (facing the myometrium at the implantation site) and a smooth (facing the uterine cavity) chorion. Chorion villi are branched connective tissue outgrowths containing fetal

vessels, and covered with a specific type of epithelium—trophoblast. The maternal part of the placenta is represented by a modified endometrium—decidual sheath, which forms septa (septa) and depressions (lacunas). The latter are filled with oxygenated maternal blood, washing the chorionic villi [1].

As the placenta matures, the cells of its epithelium, the cytotrophoblast (CTB), fuse into a continuous syncytium, the syncytiotrophoblast (STB). As a result, throughout most of pregnancy, the fetomaternal barrier is formed by:

- a) The apical surface of the STB in contact with maternal blood lacunae,
- b) The cytoplasm and basolateral surface of the STB surrounding the fetal capillary tree branches.

Molecules that move in and out of the mother-fetus direction cross the STB and the fetal capillary endothelium. The latter limits the diffusion of large molecules, but is permeable to low molecular weight compounds [2].

Transport through the placenta occurs by the following mechanisms [3]:

- (1) passive diffusion;
- (2) para/transcellular transport;
- (3) protein-mediated transport;
- (4) endo/exocytosis.

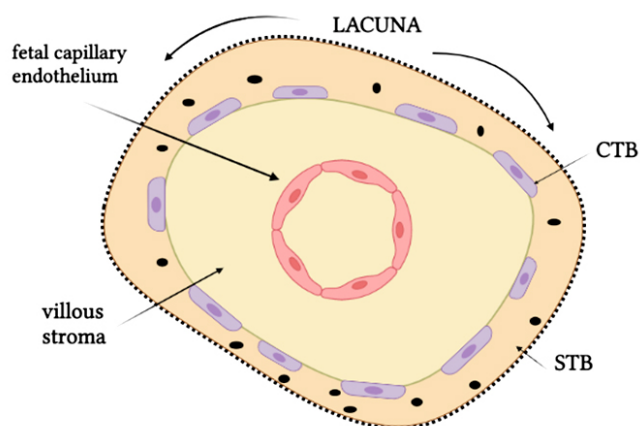


Fig. 1. Schematic image of cross section of a single chorionic villus. STB – syncytiotrophoblast, CTB – cytotrophoblast. The cellular composition of villous stroma is not drawn for simplicity purposes. Endothelial and trophoblast cells are not shown to scale

By passive diffusion, small hydrophobic molecules (such as respiratory gases) are transported. They are well soluble in the cytoplasmic membrane, and therefore their diffusion occurs over the entire surface of the fetal part of the placenta. The intensity of transport of such molecules depends on the rate of their delivery and their distance from the exchange surface (i.e. on the parameters of the fetoplacental and uteroplacental blood flow) [3].

The transplacental transfer of hydrophilic molecules through the STB and the fetal capillary endothelium occurs via the transcellular and paracellular pathways. Local deposits of fibrinoid fibrin type that fill microdamages of STB and serve as a matrix for its reepithelialization by CTC cells are considered as a possible morphological basis for paracellular transport [3].

ABC and SLC proteins located on the surface of the fetal NTBs and fetal vascular endothelium perform active (ATP-dependent) transport in the placenta, as well as facilitated diffusion of xenobiotics and substrates of synthetic reactions. This group includes transporters of glucose, fatty acids, and amino acids [2]. The expression of placental transporter proteins varies depending on the gestational age [4].

In addition, there is evidence that large molecules such as immunoglobulins can move through the STB and the fetal vascular endothelium by endocytosis, but

this transport mechanism in the placenta is the least studied [3].

Sodium-coupled transport systems, such as amino acid transporters, taurine and Na^+/H^+ -pump, are high on the apical surface. In addition, some Na^+ returns to the maternal bloodstream through sodium channels and through paracellular transport. This relationship between Na^+ entry and exit from the placenta promotes the transport of sodium ions toward the fetus while creating a gradient for substrate transport on the maternal side [5].

The transport of calcium ions through the placenta ensures the maintenance of a higher concentration of Ca^{2+} in fetal blood compared with maternal plasma and consists of two components: bilateral paracellular diffusion and active transcellular transport through the fetal surface of the STB [6]. In this context, it is interesting to note that in placental tissue in preeclampsia, pronounced abnormalities of calcium homeostasis are found [7].

The transport capacity of the placenta is limited by its surface area. At the same time, the limitation of fetal growth under the influence of a number of pathological factors leads to an increase in placental efficiency (estimated as the ratio of fetal weight to placental weight). Consequently, we can talk about the ability of placental transport systems to adapt to suboptimal conditions of intrauterine development [8].

Synthetic and secretory function of the placenta

In the structure of placental energy expenditure, synthetic processes that ensure its endo- and paracrine function occupy a significant place. Placenta is a source of a wide range of biologically active substances of different chemical nature. They cause changes in the maternal body, characteristic of pregnancy, control fetal morphogenesis and development of the placenta itself.

Among the products of the placenta are found [9]:

- steroid hormones;
- peptide hormones and hormone-like substances: placental lactogen, placental growth hormone, kisspeptin, adipokines (leptin, adipokinin, resistin), growth factors;
- glycoprotein hormones: chorionic gonadotropin, inhibin A and activin A;

– tachykinins, C-reactive protein [10].

Endoplasmic reticulum stress in trophoblast cells, caused by chemical exposure or chronic hypoxia, leads to impaired protein synthesis, slowed proliferative processes in the placenta itself, inhibited its transport and endocrine function and, as a consequence, the development of intrauterine fetal delay [11].

Placental steroidogenesis

Progesterone synthesis

The process of steroid hormone synthesis is multistep, and its individual steps are localized in different compartments of the cell, including the Golgi complex and mitochondria [12]. The first stages of the synthesis of a number of steroid hormones are carried

out on the inner membrane of the mitochondria of the placenta.

The steroid hormone synthesis system in STB is an electron-transport chain that carries out electron transfer from NADPH to cytochrome P450_{scc} via the protein adrenodoxin through the enzyme adrenodoxin reductase. The aforementioned proteins are localized on the inner mitochondrial membrane as part of specialized contact sites where they synthesize pregnenolone, a precursor hormone of other steroids, from cholesterol. Further conversion of pregnenolone to progesterone is catalyzed by another enzyme located on the inner mitochondrial membrane, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 [13]. In addition, the steroidogenic electron-transport chain depends on the products of Krebs cycle reactions (such as malate and α -ketoglutarate), which are used to produce reduced equivalents of NADPH.

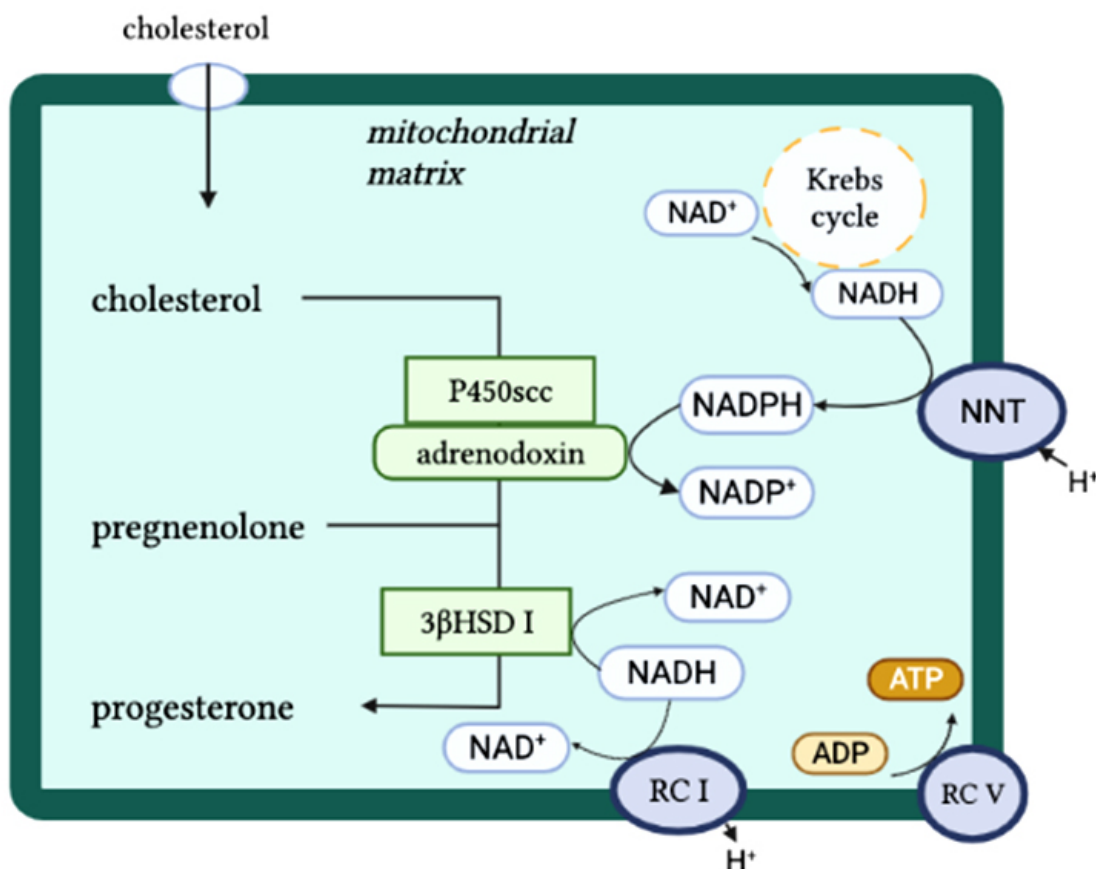


Fig. 2. Steroidogenesis within mitochondrial matrix. P450_{scc} - cholesterol side-chain cleavage enzyme cytochrome P450; 3 β HSD I – 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1; NNT – nicotinamide nucleotide transhydrogenase; RC I – respiratory chain complex I (NADH-CoQ oxidoreductase); RC V – respiratory chain complex V (ATP synthase)

On the other hand, since the conversion reaction of NADH to NADPH is energy-dependent, it requires the mitochondrial respiratory chain to be functionally active as well [14].

According to the literature, trophoblast differentiation is accompanied by a significant change in mitochondrial morphology, namely, the transformation of large round mitochondria with lamellar cristae into small mitochondria with a dense matrix and tubular-vesicular cristae of STB mitochondria. Simultaneously with the growth of the area/volume ratio of mitochondria, increases the efficiency of cholesterol transport to the inner mitochondrial membrane to cytochrome P450scc localized there increases; this process is a rate-limiting step of placental steroidogenesis [13]. It has been shown that CTB contains only 20 % of the total amount of P450scc found in the human placenta homogenate: presumably, cytochrome P450scc expression is activated during CTB syncytization [13].

The placenta, unlike the adrenal glands, is not able to synthesize de novo cholesterol in sufficient amounts. It is assumed that STB can use a small amount of synthesized cholesterol to maintain the morphology of its own cytoplasmic membranes. Also, STB mitochondria contain the enzyme ATP-diphosphohydrolase, which supplies cholesterol transport with energy: the ADP formed during the hydrolytic reaction is used to synthesize ATP in the respiratory chain. To prevent energy dissipation, the activity of ATP-diphosphorylase and the V respiratory complex of the mitochondrial chain are closely coordinated [13].

The placenta receives cholesterol for progesterone synthesis from maternal low-density lipoproteins, which enter the STB by endocytosis [13]. Nonmetabolized maternal cholesterol enters the fetal bloodstream through the fetal vascular endothelium, on which the corresponding ATP-dependent transfer proteins ABCA1 and ABCG1 are expressed [15].

The placenta is a source and target of estrogens

The placenta is a source of estrogens: estrone (E1), estradiol (E2) and estriol (E3). At the same time, the placenta tissue does not contain steroid-17-

hydroxylase (CYP17) and therefore cannot convert progesterone to androgens—dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate—necessary for de novo estrogen synthesis; these substrates come from the fetal adrenal glands. The absence of CYP17 makes the formation of progesterone and estrogens in the placenta possible without progesterone being consumed for androgen synthesis [16].

It is important to consider that throughout pregnancy, the placenta serves not only as a source, but also as a target for estrogens. Thus, all cell types present in the placenta, as well as amniocytes, contain some or other estrogen receptors (ER α , ER β , GPER-1). During syncytization of the trophoblast, its receptor profile also changes. In accordance with this, estrogens induce different responses in the trophoblast at different stages of differentiation and can also directly affect it [17]. In addition, the membrane receptor to estrogen associated G-protein (GPER-1) is involved in trophoblast invasion and its content in the placenta is significantly reduced in fetal growth retardation syndrome [18].

In the context of this review, it is important to note that in studies on isolated mitochondria E2 and progesterone act as stimulators of oxidative phosphorylation, while increasing the coupling of oxidation and phosphorylation in the respiratory chain and reducing free radical synthesis [19]. Under conditions of ischemic and toxic damage in vitro, pretreatment of cells with E2 has a protective effect with respect to ATP synthesis, oxidative phosphorylation processes and maintenance of mitochondrial membrane potential [20]. E2 increases the level of nuclear transcription factor TFAM, which is necessary for mitochondrial DNA replication (mtDNA), and increases the expression of respiratory complexes subunits encoded by the nucleus [21]. ER α and ER β are present in mitochondria, and the E2 receptor complex has been shown to translocate into the mitochondrial matrix [22]. Moreover, the mtDNA contains an E2-sensitive sequence, apparently allowing estrogen to have a direct effect on mitochondrial genome function [22]. Mitochondrial estrogen receptors are of great interest, but their role in the placenta is currently poorly understood.

Glucocorticoid synthesis

The placenta expresses 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases type 1 and 2 (11 β -HSD 1, 11 β -HSD 2), which catalyze the forward and reverse conversion reactions between cortisone and cortisol, respectively. 11 β -HSD 2 is localized in the STB and, through inactivation of maternal cortisol, represents the main barrier to its entry into the fetal bloodstream. In addition, the ATP-dependent pump ABCB 1, located on the apical surface of the STB, removes the unmetabolized cortisol fraction. As a result of 11 β -HSD 2 and ABCB 1 activity, maternal cortisol, which can inhibit fetal growth, is reduced in fetal tissues and the placenta. Interestingly, low 11 β -HSD 2 activity in placental tissue is associated with such pathological conditions as preeclampsia, intrauterine developmental delay, and preterm delivery [23].

Thus, the processes of placental biosynthesis, among which hormone production occupies a special place, require maintaining the energy supply of this organ at a high level.

Placental energy sources

Placental glucose metabolism

Glucose metabolism in the fetoplacental region has been studied in detail in animals [24]; however, the results of these studies cannot be unequivocally extrapolated to humans because of significant morphological and physiological differences between placentas of different biological species. It is known that the human placenta at the early stages of its formation is characterized by high activity of pyruvate kinase, one of the key enzymes of glycolysis, which decreases with the gestational age [25].

Experiments on cells demonstrate that the CTB is characterized by a combination of glycolytic and oxidative mechanisms of energy production, while aerobic metabolism predominates after symplasm formation [26]. On the other hand, under conditions of experimental hypoxia in STB, a decrease in O₂ concentration to at least 3 % is accompanied by compensatory activation of anaerobic glycolysis, which allows maintaining protein biosynthesis at an optimal level [27]. At the same time, there are

indications in the literature of inhibition of placental glycolysis in fetal growth retardation syndrome (in particular, reduced activity of the rate-limiting enzyme phosphofructokinase) [27].

During pregnancy, the placenta contains enzymes required for gluconeogenesis and high levels of pentose phosphate shunt enzymes; the latter is a source of NADPH, which is used, among other things, during the synthesis of steroid hormones [25].

Placental mitochondria

According to the literature, there are two subpopulations of mitochondria: a heavy one (presumably, from the CTB cells) and a light one (located in the STB) [28]. The latter is characterized by its smaller size, irregular shape, atypical cristall morphology, low oxygen metabolism and specialization to steroidogenesis (high cytochrome P450 activity) [28]. At the same time, during pregnancy, STB as the final stage of trophoblast differentiation begins to surpass CTB in volume, which should be taken into account when trying to assess the differential contribution of the mentioned mitochondrial fractions to the overall metabolic activity of the placenta [29]. Nevertheless, recent studies show that the intensity of glycolysis and oxidative phosphorylation in CTB cells isolated from late gestational placenta is higher than that of STB. The intensity of mitochondrial respiration in other types of placental cells (stroma, endotheliocytes) is significantly lower than in trophoblast [30].

There is also an increased content of β -oxidation enzymes of long-chain fatty acids in STB mitochondria; the latter are used by the placenta as an energy source for many transport and synthetic processes [31]. It is worth noting that the activity of placental enzymes of β -oxidation of fatty acids is higher compared with those in the liver [32]. Oxidative stress induced by H₂O₂ exposure to placental tissue leads to a dose-dependent decrease in the intensity of β -oxidation, without changing the expression of its key enzymes [33]. Similarly, β -oxidation is reduced in the placentas of women with PE [34].

It is interesting to note that the mitochondria in smooth chorion STB cells which are not a part of

the fetomaternal border, are morphologically similar to those in villous chorion STB. The presence of a well-developed endoplasmic reticulum and some enzymes characteristic of STBs (alkaline phosphatase, NADPH-diaphorase, NADPH-oxidase Ca²⁺-ATPase) was also shown for these cells. This allows us to speak about smooth chorionic NTBs as metabolically active cells similar to the vortex symplast. Thus, smooth chorion CTB cells degrade uterotonins—endothelin and prostaglandins—of amniotic fluid, as well as perform synthesis of extracellular matrix [35].

In STB mitochondria, in comparison with CTB, the membrane potential is reduced, as well as the conjugation of oxidative phosphorylation and ATP synthesis; the latter can lead to superoxidanion-radial production [36]. In addition, P450_{scc} contributes to the generation of reactive oxygen species in mitochondria [37]. On the other hand, CTB of the first trimester of pregnancy is characterized by high antioxidant protection in due to the expression of superoxide dismutases and catalase, whereas in STB these enzymes start to be detected only after 16 weeks of pregnancy [38]. Thus, we can conclude that in the first trimester of pregnancy, STB is more vulnerable to oxidative damage than CTB, especially under hypoxic conditions. This fact may be significant for understanding how some placental abnormalities are formed.

Syncytization of the cytotrophoblast requires a fully functional respiratory chain: inhibitors of oxidative phosphorylation complexes in non-lethal doses disrupt human CTB differentiation [28]. Mitochondrial biogenesis also increases during differentiation; eventually, the mature placenta STB contains a large number of small mitochondria. The role of mitochondria in trophoblast differentiation is demonstrated by the studies, according to which impaired mitochondrial respiration prevented syncytization of the STB as well as synthesis of placental hormones [28].

Fluctuations in pO₂ throughout pregnancy affect placental mitochondria. Before the 10th week of gestation, pO₂ in the placenta is low and is approximately 2.5 %, as the lumen of the spiral uterine arteries is blocked by extravasal trophoblast cells.

This period is characterized by a reduced content of mitochondria in the placenta and a high intensity of glycolytic processes compared with later gestational periods when, as a result of the establishment of uteroplacental blood flow, pO₂ increases at least 3-fold and is ≈8.5 % [39].

During the formation of a complete uterine-placental circulation, there is also an increase in mitochondrial biogenesis, an increase in oxidative stress and the activity of placental antioxidant systems [39]. Experiments on permeabilized first- and third-trimester placentas demonstrate an increase in the number of placental mitochondria, an increase in their respiratory capacity and cytochrome oxidase activity (IV respiratory complex) by the end of pregnancy [39].

During labor, uterine contractions lead to a sharp restriction of uterine-placental blood flow and placental damage by the mechanism of ischemia/reperfusion. This can probably explain the higher respiratory activity of placental mitochondria during vaginal delivery compared to cesarean section [39].

It is now established that mitochondrial dysfunction occupies an important place in the development of pregnancy complications, such as PE and fetal growth retardation syndrome (more details in reviews: [40, 41]).

Creatine kinase system of the placenta

Creatine kinases (CKs) are a family of enzymes which catalyze the reversible transfer of a phosphate residue from ATP to creatine to form phosphocreatine and ADP. There are cytosolic and mitochondrial isoforms of creatine kinases. On the one hand, mitochondrial creatine kinase (mtCK) is functionally linked to the respiratory chain proteins; on the other hand, both isoforms form a unified system of transport and deposition of macroergic compounds inside the cell.

Two isoforms of creatine kinases, cytosolic creatine kinase B (CKB) and the mitochondrial ubiquitous form, were found in the human placenta, the former being quantitatively predominant in preterm pregnancy [42].

By the third trimester of pregnancy, the CK content in placental tissue increases significantly [43]. To explain the mechanism of this phenomenon, it is important to take into account the presence of E-2-dependent

sequences in the CK genes. It has been shown that the increase in estrogen levels during pregnancy is consistent with the dynamics of mtCK expression, and the addition of E2 to endometrial cell culture causes a rapid increase in mRNA mtCK content in them [43]. Estrogen receptors are present in the trophoblast cells, as well as in the endometrium [44]. In the uterus, E2-mediated CKB expression is mediated by ER α [45]; we cannot exclude the existence of a similar mechanism for creatine kinases in the placenta. In addition, the CK genes contain a regulatory sequence for glucocorticoids [46].

It is also known that the hormone parathyroidin and vitamin D (regulators of calcium metabolism) increase CKB activity in placental tissue explants, presumably in a receptor-mediated way [47]. In this regard, it is interesting to note that preeclampsia is characterized by decreased levels of parathyroidin and vitamin D in the blood [7]. Unfortunately, no data are currently available on the possible effect of these molecules on mtCK function and/or expression.

The human placenta in late gestation is capable both of synthesizing creatine de novo and importing it with the help of the SLC6A8 carrier from maternal blood [48]. Creatine supplementation increases total creatine content not only in most organs, both maternal and fetal, contributing to the protection of the fetal brain from hypoxia during labor [49].

Creatine is synthesized from the amino acids arginine, glycine, and methionine in two sequential enzymatic reactions involving, respectively, arginine: glycine amidinase transferase (AGAT) and guanidine acetate methyltransferase (GAMT) [48]. In the placenta, GAMT and SLC6A8 are localized in the STB, and AGAT is found in the stroma of villi and the endothelium of fetal capillaries [50]. It has been shown that the expression level of SLC6A8 and AGAT is inversely proportional to the weight of the newborn and the weight of the placenta [50]. It is also interesting to note that the gene encoding AGAT is imprinted and is expressed in extraembryonic tissues (placenta and yolk sac) only from the allele inherited from the mother, which suggests epigenetic mechanisms of this enzyme regulation [51].

The functioning of the placental creatine kinase system in normal and abnormal pregnancies has been insufficiently studied and requires more research attention.

Conclusion

The information presented in this review demonstrates the role of energy-dependent processes in the placenta's function in ensuring the vital functions of the fetus and maintaining pregnancy. The interest in placental energy metabolism is dictated by the fact that the success of pregnancy directly depends on the adequacy of placental energy supply systems. A detailed study of the functioning of these systems will open up opportunities for creating new approaches to the treatment of pregnancy complications.

References/ Библиографический список

1. Enders AC, Blankenship TN, Fazleabas AT, Jones CJP. Structure of anchoring villi and the trophoblastic shell in the human, baboon and macaque placenta. *Placenta*. 2001;22(4):284—303. doi: 10.1053/plac.2001.0626
2. Bloise E, Ortiga-Carvalho TM, Reis FM, Lye SJ, Gibb W, Matthews S. ATP-binding cassette transporters in reproduction: a new frontier. *Hum Reprod Update*. 2016;22(2):164—181. doi:10.1093/humupd/dmv049
3. Sibley CP, Birdsey TJ, Brownbill P, Clarkson LH, Doughty I, Glazier JD. Mechanisms of maternofetal exchange across the human placenta. *Biochem Soc Trans*. 1998;26(2):86—91.
4. Walker N, Filis P, Soffientini U, Bellingham M, O'Shaughnessy PJ, Fowler PA. Placental transporter localization and expression in the Human: the importance of species, sex, and gestational age differences. *Biol Reprod*. 2017;96(4):733—742. doi:10.1093/biolre/iox012
5. Johansson M, Jansson T, Powell TL. Na(+)-K(+)-ATPase is distributed to microvillous and basal membrane of the syncytiotrophoblast in human placenta. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279(1):287—294. doi:10.1152/ajpregu.2000.279.1.R287
6. Stulc J, Stulcová B, Smíd M, Sach I. Parallel mechanisms of Ca⁺⁺ transfer across the perfused human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(1):162—167. doi:10.1016/s0002-9378(94)70403-1
7. Haché S, Takser L, LeBellego F, Weiler H, Leduc L, Forest JC. Alteration of calcium homeostasis in primary preeclamptic syncytiotrophoblasts: effect on calcium exchange in placenta. *J Cell Mol Med*. 2011;15(3):654—667. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01039.x
8. Fowden AL, Forhead AJ, Coan PM, Burton GJ. The placenta and intrauterine programming. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(4):439—450. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01663.x

9. Costa MA. The endocrine function of human placenta: an overview. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(1):14—43. doi:10.1016/j.rbmo.2015.10.005
10. Lowry P, Woods R. The placenta controls the physiology of pregnancy by increasing the half-life in blood and receptor activity of its secreted peptide hormones. *J Mol Endocrinol*. 2018;60(1):23—30. doi:10.1530/jme-17-0275
11. Kawakami T, Yoshimi M, Kadota Y, Inoue M, Sato M, Suzuki S. Prolonged endoplasmic reticulum stress alters placental morphology and causes low birth weight. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;275(2):134—144. doi:10.1016/j.taap.2013.12.008
12. Gaignard P, Liere P, Thérond P, Schumacher M, Slama A, Guennoun R. Role of sex hormones on brain mitochondrial function, with special reference to aging and neurodegenerative diseases. *Frontiers in aging neuroscience*. 2017;9:406. doi: 10.3389/fnagi.2017.00406
13. Tuckey RC, Kostadinovic Z, Cameron KJ. Cytochrome P-450scc activity and substrate supply in human placental trophoblasts. *Mol Cell Endocrinol*. 1994;105(2):123—9.
14. Klimek J, Bogusławski W, Zelewski L. The relationship between energy generation and cholesterol side-chain cleavage reaction in the mitochondria from human term placenta. *Biochim Biophys Acta*. 1979;587(3):362—372. doi:10.1016/0304-4165(79)90440-9
15. Stefulj J, Panzenboeck U, Becker T, Hirschmugl B, Schweinzer C, Lang I. Human endothelial cells of the placental barrier efficiently deliver cholesterol to the fetal circulation via ABCA1 and ABCG1. *Circ Res*. 2009;104(5):600—608. doi:10.1161/circresaha.108.185066
16. Sanderson JT. Placental and fetal steroidogenesis. *Methods Mol Biol*. 2009;550:127—136. doi:10.1007/978-1-60327-009-0_
17. Bukovsky A, Cekanova M, Caudle MR, Wimalasena J, Foster JS, Henley DC, Elder RF. Expression and localization of estrogen receptor-alpha protein in normal and abnormal term placentae and stimulation of trophoblast differentiation by estradiol. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:13. doi: 10.1186/1477-7827-1-13
18. Ozer A, Tolun F, Aslan F, Hatirnaz S, Alkan F. The role of G protein-associated estrogen receptor (GPER) 1, corin, raftlin, and estrogen in etiopathogenesis of intrauterine growth retardation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021;34(5):755—760. doi: 10.1080/14767058.2019.1615433
19. Irwin RW, Yao J, Hamilton RT, Cadenas E, Brinton RD, Nilsen J. Progesterone and estrogen regulate oxidative metabolism in brain mitochondria. *Endocrinology*. 2008;149(6):3167—3175. doi:10.1210/en.2007-1227
20. Wang J, Green PS, Simpkins JW. Estradiol protects against ATP depletion, mitochondrial membrane potential decline and the generation of reactive oxygen species induced by 3-nitropropionic acid in SK-N-SH human neuroblastoma cells. *J Neurochem*. 2001;77(3):804—11.
21. Klinge CM. Estrogenic control of mitochondrial function and biogenesis. *J Cell Biochem*. 2008;105(6):1342—1351. doi:10.1002/jcb.21936
22. Yager JD, Chen JQ. Mitochondrial estrogen receptors—new insights into specific functions. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(3):89—91. doi:10.1016/j.tem.2007.02.006
23. Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K, Ellinger I. Physiology and Pathophysiology of Steroid Biosynthesis, Transport and Metabolism in the Human Placenta. *Front Pharmacol*. 2018;9:1027. doi:10.3389/fphar.2018.01027
24. Hay WW. Glucose metabolism in the fetal-placental unit. In: Cowett RM, editors. *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism*. New York: Springer; 1991. p. 250—275.
25. Diamant YZ, Mayorek N, Neumann S, Shafrir E. Enzymes of glucose and fatty acid metabolism in early and term human placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;121(1):58—61. doi:10.1016/0002-9378(75)90975-8
26. Bax BE, Bloxam DL. Energy metabolism and glycolysis in human placental trophoblast cells during differentiation. *Biochim Biophys Acta*. 1997;1319(2—3):283—292. doi:10.1016/s0005-2728(96)00169-7
27. Williams SF, Fik E, Zamudio S, Illsley NP. Global protein synthesis in human trophoblast is resistant to inhibition by hypoxia. *Placenta*. 2012;33(1):31—38. doi:10.1016/j.placenta.2011.09.021
28. Holland O, Dekker Nitert M, Gallo LA, Vejzovic M, Fisher JJ, Perkins AV. Review: Placental mitochondrial function and structure in gestational disorders. *Placenta*. 2017; 54:2—9. doi:10.1016/j.placenta.2016.12.012
29. Jones CJ, Harris LK, Whittingham J, Aplin JD, Mayhew TM. A re-appraisal of the morphophenotype and basal lamina coverage of cytotrophoblasts in human term placenta. *Placenta*. 2008;29(2):215—219. doi:10.1016/j.placenta.2007.11.004
30. Kolahi KS, Valent AM, Thornburg KL. Cytotrophoblast, Not Syncytiotrophoblast, Dominates Glycolysis and Oxidative Phosphorylation in Human Term Placenta. *Sci Rep*. 2017;7:42941. doi:10.1038/srep4294
31. Shekhawat P, Bennett MJ, Sadovsky Y, Nelson DM, Rakheja D, Strauss AW. Human placenta metabolizes fatty acids: implications for fetal fatty acid oxidation disorders and maternal liver diseases. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(6):1098—1105 doi:10.1152/ajpendo.00481.2002
32. Oey NA, den Boer ME, Ruiter JP, Wanders RJ, Duran M, Waterham HR. High activity of fatty acid oxidation enzymes in human placenta: implications for fetal-maternal disease. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(4):385—392.
33. Thomas MM, Haghiac M, Grozav C, Minium J, Calabuig-Navarro V, O'Tierney-Ginn P. Oxidative Stress Impairs Fatty Acid Oxidation and Mitochondrial Function in the Term Placenta. *Reprod Sci*. 2019;26(7):972—978. doi: 10.1177/1933719118802054
34. Bartha JL, Visiedo F, Fernández-Deudero A, Bugatto F, Perdomo G. Decreased mitochondrial fatty acid oxidation in placentas from women with preeclampsia. *Placenta*. 2012;33(2):132—134. doi:10.1016/j.placenta.2011.11.027
35. Matsubara S, Takayama T, Iwasaki R, Minakami H, Takizawa T, Sato I. Morphology of the mitochondria and endoplasmic reticula of chorion laeve cytotrophoblasts: their resemblance to villous syncytiotrophoblasts rather than villous cytotrophoblasts. *Histochem Cell Biol*. 2001;116(1):9—15.
36. Bucher M, Kadam L, Ahuna K, Myatt L. Differences in Glycolysis and Mitochondrial Respiration between Cytotrophoblast and Syncytiotrophoblast In-Vitro: Evidence for Sexual Dimorphism. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(19). doi: 10.3390/ijms221910875
37. Hanukoglu I. Antioxidant protective mechanisms against reactive oxygen species (ROS) generated by mitochondrial P450

systems in steroidogenic cells. *Drug metabolism reviews*. 2006;38(1—2):171—196. doi: 10.1080/03602530600570040

38. Watson AL, Skepper JN, Jauniaux E, Burton GJ. Susceptibility of human placental syncytiotrophoblastic mitochondria to oxygen-mediated damage in relation to gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1697—1705. doi:10.1210/jcem.83.5.4830

39. Holland OJ, Hickey AJR, Alvsaker A, Moran S, Hedges C, Chamley LW. Changes in mitochondrial respiration in the human placenta over gestation. *Placenta*. 2017; 57:102—112. doi:10.1016/j.placenta.2017.06.011

40. Vishnyakova PA, Kan NE, Khodzhaeva ZU, Vysokikh MYu. Placental mitochondria in health and in preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;5:5—8. doi:10.18565/aig.2017.5.5-8. (In Russian). [Вишнякова П.А., Кан Н.Е., Ходжаева З.С., Высоких М.Ю. Митохондрии плаценты в норме и при преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2017. № 5. С. 5—8. doi:10.18565/aig.2017.5.5-8]

41. Perfilova V. Role of placental mitochondria in the etiology and pathogenesis of complicated pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2019;4:5—11. doi:10.18565/aig.2019.4.5-11. (In Russian). [Перфилова В.Н. Роль митохондрий плаценты в этиологии и патогенезе осложненной беременности // Акушерство и гинекология. 2019. № 4. С. 5—11. doi: 10.18565/aig.2019.4.5-11]

42. Thomure MF, Gast MJ, Srivastava N, Payne RM. Regulation of creatine kinase isoenzymes in human placenta during early, mid-, and late gestation. *J Soc Gynecol Investig*. 1996;3(6):322—327

43. Payne RM, Friedman DL, Grant JW, Perryman MB, Strauss AW. Creatine kinase isoenzymes are highly regulated during pregnancy in rat uterus and placenta. *Am J Physiol*. 1993;265(4Pt1):624—635. doi:10.1152/ajpendo.1993.265.4.E624

44. McWhorter ES, Russ JE, Winger QA, Bourma GJ. Androgen and estrogen receptors in placental physiology and dysfunction. *Frontiers in Biology*. 2018;13(5):315—326. doi:10.1007/s11515-018-1517-z

45. Kazi AA, Koos RD. Estrogen-induced activation of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor expression, and edema in the uterus are mediated by the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Endocrinology*. 2007;148(5):2363—2374. doi:10.1210/en.2006-1394

46. Steeghs K, Peters W, Brückwilder M, Croes H, Van Alewijk D, Wieringa B. Mouse ubiquitous mitochondrial creatine kinase: gene organization and consequences from inactivation in mouse embryonic stem cells. *DNA Cell Biol*. 1995;14(6):539—553. doi:10.1089/dna.1995.14.539

47. Weisman Y, Golander A, Binderman I, Spirer Z, Kaye AM, Sömjen D. Stimulation of creatine kinase activity by calcium-regulating hormones in explants of human amnion, decidua, and placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63(5):1052—1056. doi:10.1210/jcem-63-5-1052

48. Dickinson H, Ellery S, Della Gatta P, Ghattas L, Baharo S, Davies-Tuck M. A novel energy source for the feto-placental unit—creatine. *Placenta*. 2014;35(9):68. doi:10.1016/j.placenta.2014.06.221

49. Ireland Z, Russell AP, Wallimann T, Walker DW, Snow R. Developmental changes in the expression of creatine synthesizing enzymes and creatine transporter in a precocial rodent, the spiny mouse. *BMC Dev Biol*. 2009;9:39. doi:10.1186/1471-213x-9-39

50. Ellery SJ, Della Gatta PA, Bruce CR, Kowalski GM, Davies-Tuck M, Mockler JC. Creatine biosynthesis and transport by the term human placenta. *Placenta*. 2017;52:86—93. doi:10.1016/j.placenta.2017.02.020


51. Sandell LL, Guan XJ, Ingram R, Tilghman SM. GATM, a creatine synthesis enzyme, is imprinted in mouse placenta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(8):4622—4627 doi:10.1073/pnas.0230424100

Плацента: орган с высокими энергетическими потребностями

М.А. Шестакова¹ , П.А. Вишнякова¹  , Т.Х. Фатхудинов² 

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, г. Москва, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского г. Москва, Российская Федерация

 vishnyakova-pa@rudn.ru

Аннотация. Плацента — это уникальный орган, без которого невозможен сам феномен беременности человека. Полуаллогенная природа, локализация плаценты, сложный и гетерогенный клеточный состав определяют ее сложную и многогранную роль в протекании физиологической беременности, указывают на важность изучения этого органа при ряде репродуктивных патологий. В рамках данного обзора перед нами стояла цель — провести анализ литературных источников, иллюстрирующих значение энергозависимых процессов в метаболизме плаценты, определить молекулярные основы плацентарной конвертации энергии. При написании обзора были использованы публикации зарубежных и отечественных авторов из базы данных PubMed и научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru. В обзоре освещены основные функции плаценты: транспортная и синтетическая функции с точки зрения их места в структуре энергетических

затрат органа. Рассмотрены системы, с помощью которых происходит транспорт ионов и газов из крови матери через плацентарный барьер. Детализирована роль плаценты в синтезе стероидных гормонов и глюкокортикоидов. Также рассматриваются основные биоэнергетические системы: плацентарный метаболизм глюкозы, функциональная активность митохондрий и креатинкиназная система плаценты. Приведенные данные позволяют поставить плаценту в один ряд с другими органами с высоким уровнем энергетических потребностей (головной мозг, поперечнополосатая скелетная мускулатура, сердце, почки, печень), которые наиболее подвержены метаболическим нарушениям. Поддержание баланса между расходом и синтезом макроэргических соединений в плаценте является критическим для адекватного протекания физиологической беременности, а нарушения баланса может привести к таким патологиям, как синдром задержки развития плода или преэклампсия. Дальнейшее изучение плацентарных систем энергообеспечения представляется важным для понимания механизмов нарушений внутриутробного развития и разработки их патогенетического лечения.

Ключевые слова: плацента, митохондрии, креатинкиназа, митохондриальная дисфункция, плацентарный стероидогенез

Информация о финансировании. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 121040600436-7 и поддержано грантом для молодых российских ученых МК-1573.2022.3.

Вклад авторов: М. Шестакова — обзор литературы. М. Шестакова, П. Вишнякова — написание текста; Т. Фатхудинов — концепция и дизайн исследования. Все авторы внесли значительный вклад в разработку концепции, исследования и подготовку рукописи, прочитали и утвердили окончательную версию перед публикацией.

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

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 13.09.2022. Принята 17.10.2022.

Для цитирования: Шестакова М.А., Вишнякова П.А., Фатхудинов Т.Х. Плацента: орган с высокими энергетическими потребностями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 4. С. 353—363. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-353-363

Corresponding author: Polina Aleksandrovna Vishnyakova — PhD, Senior Researcher, Laboratory of Regenerative Medicine, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, 117198, st. Academician Oparina, 4, Moscow, Russian Federation. E-mail: vpa2002@mail.ru

Shestakova M.A. ORCID 0000-0002-6154-9481

Vishnyakova P.A. ORCID 0000-0001-8650-8240

Fatkhudinov T. Kh. ORCID 0000-0002-6498-5764

Ответственный за переписку: Вишнякова Полина Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории регенеративной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Академика Опарина, 4. E-mail: vpa2002@mail.ru

Шестакова М.А. SPIN-код 1945-0695; ORCID 0000-0002-6154-9481

Вишнякова П.А. SPIN-код 3406-3866; ORCID 0000-0001-8650-8240







Фатхудинов Т.Х. SPIN-код 187523; ORCID 0000-0002-6498-5764




DOI 10.22363/2313-0245-2022-26-4-364-372

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Clinical and genetic aspects of menopausal hormone therapy – a modern paradigm. What changed COVID-19 pandemic?

Irina S. Zhuravleva  , Marina B. Khamoshina , Mekan R. Orazov ,
Elena M. Dmitrieva , Madina M. Azova 

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
 izhuravas@mail.ru

Abstract. In the modern paradigm of public health protection, much attention is paid to the health of women in peri- and postmenopause, and a personalized approach prevails. It is generally recognized that the pathogenetic therapy of menopausal disorders is hormone therapy. But the COVID-19 pandemic has made its own adjustments to the routine strategy of choosing menopausal hormone therapy (MHT). The purpose of this review was to analyze studies on the dependence of the effectiveness of MHT on clinical and genetic aspects in the context of the ongoing COVID-19 pandemic. The review highlights the main risks of MHT for thromboembolic diseases and coagulation complications characteristic of COVID-19, discusses genetic predispositions that aggravate the course of the post-COVID period, as well as the effectiveness of estrogens in protecting the vascular endothelium and increasing the number of CD4+ T cells, providing an adequate immune response when infected with SARS-CoV-2. Numerous studies show that the complications characteristic of the severe course of COVID-19 are multifactorial in nature and cannot be unambiguously explained only by genetic predisposition. However, with the development of personalized medicine, special attention should be paid to the study of genetic aspects that can equally contribute to the occurrence of menopausal disorders in healthy women and aggravate the course of the post-pregnancy period. The data presented allow us to conclude that in the context of the ongoing COVID-19 pandemic at the population level, MHT can bring significant benefits to women during menopause due to the beneficial effect of estrogens on vascular walls. Additional study of the relationship between the course of the postcovid period in MHT users and polymorphisms of candidate genes that determine the risks of thrombotic complications and metabolic consequences is required.

Key words: COVID-19, postcovid syndrome, menopausal hormone therapy, gene polymorphism, PAI-1, ITGB3, MTHFR, VEGF, Vitamin D

Funding. The authors received no financial support for the authorship and publication of this article.

Author contribution. M.B. Khamoshina, I.S. Zhuravleva, E.M. Dmitrieva, M.R. Orazov, M.M. Azova— writing the text of the manuscript. M.B. Khamoshina, I.S. Zhuravleva—review of publications on the topic of the article. All authors have made significant contributions to the manuscript writing, read and approved final version before publication.

© Zhuravleva I.S., Khamoshina M.B., Orazov M.R., Dmitrieva E.M., Azova M.M., 2022



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

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

Ethics approval—not applicable.

Acknowledgements—not applicable.

Consent for publication—not applicable.

Received 14.10.2022. Accepted 14.11.2022.

For citation: Zhuravleva IS, Khamoshina MB, Orazov MR, Dmitrieva EM, Azova MM. Clinical and genetic aspects of menopausal hormone therapy—a modern paradigm. What changed COVID-19 pandemic? *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(4):364—372. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-364-372

Introduction

Increasing the life expectancy of Russians entails a whole range of practically significant problems of organizing medical care for middle-aged women. Disorders related to aging require special attention, among which diseases associated with a deficiency / imbalance of sex hormones occupy a leading position [1—4].

Conditions associated with physiological age-related hypogonadism can be of a very diverse nature and manifest themselves with varying degrees of severity. Most often, the progressive deficiency of sex hormones is associated with the appearance and progression of cardiovascular, metabolic, urogenital and sexual disorders, as well as the development of immunodeficiency states [1—3]. The “gold” standard of treatment and prevention of such diseases and disorders is menopausal hormone therapy (MHT) [2, 3, 5].

The ongoing discussions about its safety have good reasons. On the one hand, a review of numerous data shows that MHT increases the risks of thromboembolic diseases and hypercoagulation-related complications characteristic of COVID-19, including iatrogenic [6—8]. On the other hand, estrogens have been proven to protect the vascular endothelium, since their expression increases the synthesis of endothelial NO synthase, an enzyme involved in the formation of a powerful vasodilating factor nitric oxide (NO). In addition, estradiol increases the number of CD 4+ T cells,

providing an adequate immune response when infected with SARS-CoV-2 [4, 8].

Noteworthy are the results of the analysis of electronic medical records of a large international cohort of patients with COVID-19 (n=68,466), which examined the effects of systemic MHT on mortality rates. The odds ratios and Kaplan-Mayer survival curves were measured, cohorts of 37,086 women with COVID-19 at reproductive age (15—49 years) and peri- and postmenopausal (>50 years) were compared. The results obtained confirmed that the use of systemic MHT reduces the risk of mortality from COVID-19 among women over 50 years of age by almost half [9].

Over time, it becomes obvious that under equal conditions of sex hormone deficiency in postmenopausal women as such, and in those who have had a coronavirus infection, complications may occur, different in nature and severity: from asymptomatic course to pronounced disorders, especially from the cardiovascular system and the coagulation system [6, 7, 10]. Therefore, the approach to the management of such patients cannot be generalizing, but should be of an individual nature, considering race, ethnicity, initial state of health, social risk factors, as well as hereditary history. With the development of personalized medicine, special attention should be paid to the study of genetic aspects that can equally contribute to the occurrence of menopausal disorders in healthy women and aggravate the course of the post-ovarian period, contributing to the development of complications [10—12].

Clinical and genetic aspects of MHT and thrombotic complications of COVID-19

According to the modern paradigm, infection caused by the coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) can occur in a variety of ways: from asymptomatic viral transmission to clinically significant severe forms, including complications in the post-ovoid period. The severe course of COVID-19 is associated with a violation of the regulation of the immune system, accompanied by an excessive release of inflammatory cytokines, which creates a hyperinflammatory reaction and activates the procoagulant medium [7].

Their specificity is very variable: from venous thromboembolism to the development of DIC syndrome. In particular, due to this variability, the safety aspect of the use of anticoagulants in preventive or therapeutic dosages is relevant. In addition, the question arises: why do only some patients with severe COVID-19 develop thrombosis, despite the proven hypercoagulation component of the pathogenesis of the disease? Accumulated experience shows that an important element to be taken into account is the pre-existing individual thrombophilic profile predisposing to thrombotic complications during SARS-CoV-2 infection. These include race, ethnicity, as well as a number of hereditary genetic factors [11, 13, 14].

When studying genetic risk factors, it was shown that the polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G gene is associated with osteonecrosis after COVID-19 mediated by thrombosis. The gene encoding plasminogen activation inhibitor 1 (PAI-1) is a component of the fibrinolytic blood system and plays an important role in fibrin stabilization, vascular remodeling, and cell migration. PAI-1 binds to the tissue activator of plasminogen and inhibits the activity of plasminogen, which reduces fibrinolysis [12].

The results of other studies demonstrate that polymorphism of the ITGB 3 gene is also an independent risk factor for severe COVID-19. So, in one of the studies, 16 polymorphisms of genes responsible for prothrombotic and cardiovascular complications, including COVID-19, were studied. It was found that polymorphism of the ITGB 3 PIA2 gene was independently associated with a higher risk of severe

COVID-19, while single-nucleotide polymorphism in the β -Fbg gene was detected in a homozygous mutated form only in a cohort of severe COVID-19 patients. The ITGB 3 and ITGA2B genes encode subunits of the platelet integrin glycoprotein complex IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), which is responsible for platelet adhesion and activation. The ITGB 3 PIA1/A2 polymorphism is the result of a single amino acid substitution (leucine \rightarrow proline) in residue 33 in the β -chain gene GPIIb/IIIa, which leads to isoforms PIA1 or PIA2. This changes the structural conformation of its β 3 subunit, transferring the latter to a fully active state, which determines the increased reactivity of platelets and their ability to adhere, naturally increasing thrombogenicity [10].

In addition, suggest the participation of polymorphism of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in the formation of prerequisites for the morbidity and severity of COVID-19 [15]. MTHFR is an intracellular enzyme that participates in the conversion of homocysteine to methionine in the presence of pyridoxine and cyanocobalamin cofactors, as well as folic acid substrate. It is known that a high level of homocysteine in plasma significantly increases the frequency of damage to both small and large vessels [16]. Hyperhomocysteinemia has neurotoxic, neuroinflammatory, neurodegenerative, proatherogenic, prothrombotic and prooxidant effects. Recent data indicate the role of homocysteine as a risk factor for thromboembolism, given its effect on platelet reactivity. Thus, there is a high degree of correlation between mutations of the MTHFR gene, morbidity and mortality from COVID-19 [15—22].

According to some authors, one of the most significant indicators associated with the severe course of COVID-19 and helping to calculate the prognosis of the disease is a high level of VEGF-D [23, 24].

The VEGF gene encodes vascular endothelial growth factor (VEGF), which stimulates vasculogenesis and angiogenesis in both normal tissues and tumors. The results show that VEGF polymorphisms rs699947, rs1570360 and rs3025039 can affect the predisposition to coronary heart disease. In addition, VEGF polymorphism rs699947 and rs2010963 can serve as

genetic markers of collateral circulation disorders after myocardial ischemia [26, 27].

There is also evidence that the cytokine storm that occurs during COVID-19 promotes inflammation in brain tissues and subsequently causes neurological manifestations. Vascular growth factor (VEGF), which is widespread in the brain, probably plays a crucial role in this inflammation, promoting the attraction of inflammatory cells and regulating the level of angiotensin II (Ang II). Thus, VEGF is considered a promising therapeutic target for suppressing inflammation in SARS-CoV-2 infection with neurological symptoms [28].

However, other studies show that the use of VEGF inhibitors, for example, in oncological diseases, is associated with the risk of hypertensive complications, which are caused, among other things, by endothelial dysfunction, an imbalance between nitric oxide, oxidative stress, endothelin signaling and prostaglandins [29].

The role of vitamin (hormone) D in the development of various menopausal disorders, including in the postcovid period, deserves special attention.

As is known, vitamin D enters the human body in two forms: in the form of ergocalciferol with plant foods and in the form of cholecalciferol with animal foods. Cholecalciferol is also synthesized in the skin under the influence of ultraviolet radiation. In the future, its metabolism occurs in the liver, where, under the influence of the enzyme 25-hydroxylase, cholecalciferol is converted into the prohormone D₂, or calcidiol. It is this relatively stable molecule (25(OH)D) used for laboratory assessment of vitamin D levels. Further, in the kidneys, under the influence of the enzyme 1 α -hydroxylase, calcidiol turns into its active metabolite calcitriol, 1,25(OH)₂D or “hormone D”. The boom in studies of the hormonal activity of calcitriol became possible after the discovery of specific intracellular and nuclear receptors for vitamin D (VDR).

Binding 1.25(OH)₂D with VDR can regulate hundreds of different genes. VDR are active in almost all tissues, including colon, mammary gland, lungs, ovaries, endometrium, bones, kidneys, parathyroid gland, pancreatic B cells, monocytes, T lymphocytes, melanocytes, keratinocytes, and others, including tumor

cells [30, 31]. Some studies have studied various types of VDR polymorphism and their correlations with various malignant diseases in terms of ethnicity [32].

Vitamin D plays an important role in bone metabolism and is important for the prevention of multifactorial pathological conditions, including osteoporosis (OP) [33, 34]. Polymorphism of the VDR gene can affect individual predisposition to OP and reaction to vitamin D supplements. The association of polymorphisms VDR rs7975232, rs1544410, rs731236 and rs11568820 with a predisposition to OP has been revealed, which can be taken into account for an individual assessment of the risk of fractures and the development of personal recommendations for optimizing vitamin D supplementation, especially in postmenopausal women [35, 36].

In addition, polymorphisms of the VDR gene and their manifestations may differ in different ethnic groups. Thus, the VDR FokI genotype is associated with an increased risk of osteoporosis in Asian women, but not in Caucasian women. In order to draw exhaustive and correct conclusions, further prospective studies with a large number of participants around the world are needed to study the relationship between VDR FokI polymorphism and OP [37]. However, the same polymorphism is associated with an increased risk of cancer of the female reproductive organs. Vitamin D and VDR play a protective role in gynecological cancers. Vitamin D deficiency is detected in ovarian, cervical and vulvar cancers. VDR expression increases in endometrial, ovarian, cervical and vulvar cancers [38].

Some studies show that the replenishment of vitamin D deficiency in the same doses in healthy people has a differentiated effect on the results, which also suggested different variants of mutations of the VDR gene. Vitamin D deficiency is a risk factor for autoimmune diseases, which is also associated with the consequences of COVID-19 [39, 40]. However, some patients develop autoimmune diseases, while others do not, which may also be due to certain genetic determinants, including mutations of the VDR gene [41].

Vitamin D deficiency is directly associated with a high risk of cardiovascular diseases. It is known that VDR activation induces an increase in nitric

oxide (NO) in endothelial cells, and enhances the angiogenic properties of endothelial progenitor cells [42]. In addition, vitamin D can regulate the activity of immune cells by suppressing the release of pro-inflammatory cytokines and increasing the release of anti-inflammatory cytokines, thereby playing a role in protecting blood vessels [43—45]. At the same time, vitamin D is an important regulator of the renin-angiotensin-aldosterone system. Vitamin D deficiency can “turn on” the activation of the renin gene, which leads to an increase in angiotensin II levels, and this, in turn, can lead to hypertension and hypertrophy of the ventricles of the heart. In addition, an increase in the level of angiotensin II may lead to an increase in the production of reactive oxygen species (ROS) and activation of G-proteins, such as Rho A, which threatens the inhibition of pathways necessary for intracellular glucose transport, and, consequently, prerequisites for the development of insulin resistance and the start of the mechanisms of pathogenesis of metabolic syndrome [46—50].

Finally, vitamin D is associated with an atherogenic lipid profile, which includes an increase in serum LDL levels and a decrease in HDL levels. In connection with VDR, calcitriol suppresses the formation of foam cells, reduces the absorption of cholesterol by macrophages and causes LDL autophagy [51]. As a result, vitamin D can lower blood pressure and have anti-inflammatory, antiproliferative, antihypertrophic, antifibrotic, antidiabetic and antithrombotic effects, beneficially modulating classical risk factors for cardiovascular events. At the same time, it was revealed that the polymorphism of VDR FokI (rs2228570) is significantly associated with the development of cardiovascular diseases [52—54].

Vitamin D is an important regulator of the immune system and has an anti-infective and immunomodulatory effect. Recent studies have shown a link between the risk of developing pneumonia in COVID-19 and vitamin D deficiency. The primary point of these studies was to identify the alleged interaction between polymorphisms of vitamin D receptor genes and SARS-CoV-2 infection. There were significant differences ($p < 0.005$) in the frequency of genotypes for polymorphic loci FokI and

TaqI between infected SARS-CoV-2 patients and the control group [55, 56].

Conclusion

Thus, the main complications leading to the severe course of COVID-19 are multifactorial, including those related to genotypes, and cannot be unambiguously explained only by the studied genetic risk factors, which once again confirms the complexity of the pathophysiology of COVID-19. However, there is no doubt that the combination of a number of alleles of the coagulation system genes and the immune response aggravate the course of COVID-19 and postcovid syndrome in people with age-related hypogonadism. This is especially important to consider in women taking MHT [8].

According to the modern paradigm, the focus of attention is primarily on the consequences of the transferred COVID-19. New sections have been added to the ICD-10, including codes U09.9—condition after COVID-19, U08—personal history of COVID-19, code U08.9 is recommended to be used to register “an earlier episode of confirmed or probable COVID-19, which affects the state of human health, and the person is no longer sick with COVID-19 [57, 58]. Summarizing all the above, it is logical to assume that MHT can bring significant benefits to peri- and postmenopausal women in the context of the ongoing COVID-19 pandemic, due to the beneficial effect of estrogens on vascular walls. However, the situation requires additional study in the context of studying the relationship of polymorphisms of candidate genes that determine the personal risks of thrombotic complications and metabolic consequences, with the correction of the dosage regimen, considering contraindications to MHT and justifying the need to enrich the diet with drugs or supplements of folic acid, vitamin D, pyridoxine and cyanocobalamin.

References / Библиографический список



1. Schoenaker DAJM, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int. J. Epidemiol.* 2014;43(5):1542—1562. doi: 10.1093/ije/dyu094

2. Lumsden MA. The NICE Guideline—Menopause: diagnosis and management. *Climacteric*. 2016;19(5):426—429. doi: 10.1080/13697137.2016.1222483
3. Ortmann O, Beckermann MJ, Inwald EC, Strowitzki T, Windler E, Tempfer C. Peri- and postmenopause-diagnosis and interventions interdisciplinary S3 guideline of the association of the scientific medical societies in Germany (AWMF 015/062): short version. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(3):763—777. doi: 10.1007/s00404-020-05682-4
4. Khamoshina MB, Zhuravleva IS, Artemenko YS, Dmitrieva EM. Hormone-dependent diseases of the female reproductive system in the era of COVID-19: quo vadis? *Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training*. 2021;9(3):35—42. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-35-42> (In Russian). [Хамошина М.Б., Журавлева И.С., Артеменко Ю.С., Дмитриева Е.М. Гормонозависимые заболевания женской репродуктивной системы в эпоху COVID-19: quo vadis? // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 3. Приложение. С. 35—42.]
5. Ulumbekova GE, Khudova IY. Assessment of demographic, social and economic effect when taking menopausal hormone therapy. *Orgzdrav: news, opinions, training. Vestnik VSHOUZ*. 2020;6(4):23—53. <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2020-14002> (In Russian). [Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии // Оргздрав: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2020. Т. 6, № 4. С. 23—53.]
6. Schulman S. Coronavirus Disease 2019, Prothrombotic Factors, and Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(7):772—776. doi: 10.1055/s-0040-1710337
7. Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JK, Tretyakova MV, Tsibizova VI, Shkoda AS, Grandone E, Elalami I, Rizzo G, Gris J-C, Schulman S, Brenner B. COVID-19, Hemostasis Disorders and Risk of Thrombotic Complications. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):306—317. doi: 10.15690/vramn1368. (In Russian). [Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Битсадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Цибизова В.И., Шкода А.С., Грандоне Э., Элалами И., Риццо Д., Гри Ж.—К., Шульман С., Бреннер Б. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений. Вестник РАМН. 2020;75(4):306—317]
8. Khamoshina M.B., Zhuravleva I.S., Dmitrieva E.M., Lebedeva M.G. Menopausal hormone therapy and postcovid syndrome: new realities. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):26—33. doi: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-26-33 (In Russian). [Хамошина М.Б., Журавлева И.С., Дмитриева Е.М., Лебедева М.Г. Менопаузальная гормональная терапия и постковидный синдром: новые реалии. Медицинский вестник Юга России. 2022;13(2):26—33.]
9. Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, Heiland M, Preissner R, Preissner S. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med*. 2020;18(1):369. doi: 10.1186/s12916-020-01851-z
10. Lapić I, Radić Antolic M, Horvat I, Premužić V, Palić J, Rogić D, Zadro R. Association of polymorphisms in genes encoding prothrombotic and cardiovascular risk factors with disease severity in COVID-19 patients: A pilot study. *J Med Virol*. 2022;94(8):3669—3675. doi: 10.1002/jmv.27774
11. Gorodin VN, Moisoava DL, Zotov SV, Vanyukov AA, Podosadnaya AA, Tikhonenko YV. The role of polymorphism of hemostasis genes in the pathogenesis of COVID-19. *Infectious diseases*. 2021;19(2):16—26. doi: 10.20953/1729-9225-2021-2-16-26 (In Russian). [Горodin В.Н., Моисова Д.Л., Зотов С.В., Ванюков А.А., Подсадная А.А., Тихоненко Ю.В. Роль полиморфизма генов системы гемостаза в патогенезе COVID-19. Инфекционные болезни. 2021; 19(2): 16—26.]
12. Subbotovskaya AI, Tsvetovskaya GA, Slepukhina AA, Lifshits GI. Polymorphism of the plasminogen activator inhibitor gene in assessing the risk of thrombosis of various localization (pilot study). *Russ J Cardiol*. 2015;10(126):50—53. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-50-53> (In Russian). [Субботовская А.И., Цветовская Г.А., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена в оценке риска развития тромбозов различной локализации (пилотное исследование) // Российский кардиологический журнал 2015. Т. 126. № 10. С. 50—53].
13. Burlacu A, Genovesi S, Popa IV, Crisan-Dabija R. Unpuzzling COVID-19 Prothrombotic State: Are Preexisting Thrombophilic Risk Profiles Responsible for Heterogenous Thrombotic Events? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620952884. doi: 10.1177/1076029620952884
14. Yalın Z, Tutgun Onrat S, Alan S, Aldemir M, Aşar A, Doğan İ, Onrat E. The effects of genetic polymorphisms and diabetes mellitus on the development of peripheral artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2020;48(5):484—493. doi: 10.5543/tkda.2020.15686
15. Ponti G, Pastorino L, Manfredini M, Ozben T, Oliva G, Kaleci S, Iannella R, Tomasi A. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(7): e23798. doi: 10.1002/jcla.23798
16. Raghubeer S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*. 2021;13(12):4562. doi: 10.3390/nu13124562
17. Bouzidi N, Hassine M, Fodha H, Ben Messaoud M, Maatouk F, Gamra H, Ferchichi S. Association of the methylene-tetrahydrofolate reductase gene rs1801133 C677T variant with serum homocysteine levels, and the severity of coronary artery disease. *Sci. Rep*. 2020;10:10064. doi: 10.1038/s41598-020-66937-3
18. Fan Y, Wu L, Zhuang W. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene rs1801133 and rs1801131 Polymorphisms and Essential Hypertension Risk: A Comprehensive Analysis. *Cardiovasc Ther*. 2022;2022:2144443. doi: 10.1155/2022/2144443
19. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015;58(1):1—10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004
20. Liu YT, Lin CC, Wang L, Nfor ON, Hsu SY, Lung CC, Tantoh DM, Chang HR, Liaw YP. Peripheral Vascular Disease Susceptibility Based on Diabetes Mellitus and rs17367504 Polymorphism of the MTHFR Gene. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:2381—2388. doi: 10.2147/DMSO.S309242
21. Lu ML, Ku WC, Syifa N, Hu SC, Chou CT, Wu YH, Kuo PH, Chen CH, Chen WJ, Wu TH. Developing a Sensitive Platform to Measure 5-Methyltetrahydrofolate in Subjects with MTHFR and PON1 Gene Polymorphisms. *Nutrients*. 2022;14(16):3320. doi: 10.3390/nu14163320
22. Ma L, Li J, Yuan Y, Chen W, Zhao J. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on serum

- folate but not vitamin B12 levels in patients with H-type hypertension. *Mol Biol Rep.* 2022;49(10):9535—9541. doi: 10.1007/s11033-022-07844-w
23. Kong Y, Han J, Wu X, Zeng H, Liu J, Zhang H. VEGF-D: a novel biomarker for detection of COVID-19 progression. *Crit Care.* 2020;24(1):373. doi: 10.1186/s13054-020-03079-y
24. Remuzgo-Martínez S, Genre F, Pulito-Cueto V, Atienza-Mateo B, Mora Cuesta VM, Iturbe Fernández D, Fernández Rozas SM, Lera-Gómez L, Alonso Lecue P, Ussetti MP, Laporta R, Berastegui C, Solé A, Pérez V, De Pablo Gafas A, Gualillo O, Cifrián JM, López-Mejías R, González-Gay MÁ. Role of VEGF Polymorphisms in the Susceptibility and Severity of Interstitial Lung Disease. *Biomedicines.* 2021;9(5):458. doi: 10.3390/biomedicines9050458
25. Shimizu Y, Arima K, Noguchi Y, Yamanashi H, Kawashiri SY, Nobusue K, Nonaka F, Aoyagi K, Nagata Y, Maeda T. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphism rs3025039 and atherosclerosis among older with hypertension. *Sci Rep.* 2022;12(1):5564. doi: 10.1038/s41598-022-09486-1
26. Palmer BR, Paterson MA, Frampton CM, Pilbrow AP, Skelton L, Pemberton CJ, Doughty RN, Ellis CJ, Troughton RW, Richards AM, Cameron VA. Vascular endothelial growth factor-A promoter polymorphisms, circulating VEGF-A and survival in acute coronary syndromes. *PLoS One.* 2021;16(7): e0254206. doi: 10.1371/journal.pone.0254206
27. Zhao X, Meng L, Jiang J, Wu X. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Growth Factors.* 2018;36(3—4):153—163. doi: 10.1080/08977194.2018.1477141
28. Yin XX, Zheng XR, Peng W, Wu ML, Mao XY. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Vital Target for Brain Inflammation during the COVID-19 Outbreak. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(12):1704—1705. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00294.
29. Camarda N, Travers R, Yang VK, London C, Jaffe IZ. VEGF Receptor Inhibitor-Induced Hypertension: Emerging Mechanisms and Clinical Implications. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(4):463—474. doi: 10.1007/s11912-022-01224-0
30. Gnagnarella P, Raimondi S, Aristarco V, Johansson H, Bellerba F, Corso F, De Angelis SP, Belloni P, Caini S, Gandini S. Ethnicity as modifier of risk for Vitamin D receptors polymorphisms: Comprehensive meta-analysis of all cancer sites. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;158:103202. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103202.
31. Gnagnarella P, Raimondi S, Aristarco V, Johansson HA, Bellerba F, Corso F, Gandini S. Vitamin D Receptor Polymorphisms and Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1268:53—114. doi: 10.1007/978-3-030-46227-7_4
32. Georgakopoulou A, Papadimitriou-Olivgeris M, Karakantza M, Marangos M. Role of inherited thrombophilic profile on survival of patients with sepsis. *J Investig Med.* 2019;67(8):1131—1135. doi: 10.1136/jim-2019-001034
33. Fu L, Ma J, Yan S, Si Q. A meta-analysis of VDR polymorphisms and postmenopausal osteoporosis. *Endocr Connect.* 2020;9(9):882—889. doi: 10.1530/EC-20-0296
34. Rivera-Paredes B, Quezada-Sánchez AD, Denova-Gutiérrez E, Torres-Ibarra L, Flores YN, Salmerón J, Velázquez-Cruz R. Diet Modulates the Effects of Genetic Variants on the Vitamin D Metabolic Pathway and Bone Mineral Density in Mexican Postmenopausal Women. *J Nutr.* 2021;151(7):1726—1735. doi: 10.1093/jn/nxab067
35. Liao JL, Qin Q, Zhou YS, Ma RP, Zhou HC, Gu MR, Feng YP, Wang BY, Yang L. Vitamin D receptor Bsm I polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal women: a meta-analysis from 42 studies. *Genes Nutr.* 2020;15(1):20. doi: 10.1186/s12263-020-00679-9.
36. Marozik P, Rudenka A, Kobets K, Rudenka E. Vitamin D Status, Bone Mineral Density, and VDR Gene Polymorphism in a Cohort of Belarusian Postmenopausal Women. *Nutrients.* 2021;13(3):837. doi: 10.3390/nu13030837
37. Wang S, Ai Z, Song M, Yan P, Li J, Wang S. The association between vitamin D receptor FokI gene polymorphism and osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. *Climacteric.* 2021;24(1):74—79. doi: 10.1080/13697137.2020.1775806
38. Deuster E, Jeschke U, Ye Y, Mahner S, Czogalla B. Vitamin D and VDR in Gynecological Cancers—A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2328. doi: 10.3390/ijms18112328
39. Zeidan NMS, Lateef HMAE, Selim DM, Razeq SA, Abd-Elrehim GAB, Nashat M, ElGyar N, Waked NM, Soliman AA, Elhewala AA, Shehab MMM, Ibraheem AAA, Shehata H, Yousif YM, Akeel NE, Hashem MIA, Ahmed AA, Emam AA, Abdelmohsen MM, Ahmed MF, Saleh ASE, Eltrawy HH, Shahin GH, Nabil RM, Hosny TA, Abdelhamed MR, Afify MR, Alharbi MT, Nagshabandi MK, Tarabulsi MK, Osman SF, Abd-Elrazek ASM, Rashad MM, El-Gaaly SAA, Gad SAB, Mohamed MY, Abdelkhalek K, Yousef AA. Vitamin D deficiency and vitamin D receptor FokI polymorphism as risk factors for COVID-19. *Pediatr Res.* 2022:1—8. doi: 10.1038/s41390-022-02275-6
40. Zenciroglu A, Okumus N. Association of vitamin D receptor gene FokI and TaqI polymorphisms and risk of RDS. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Nov;33(21):3640—3646. doi: 10.1080/14767058.2019.1582629
41. Ruiz-Ballesteros AI, Meza-Meza MR, Vizmanos-Lamotte B, Parra-Rojas I, de la Cruz-Mosso U. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 17;21(24):9626. doi: 10.3390/ijms21249626
42. Dobrijevic Z, Robajac D, Gligorijevic N, Šunderic M, Penezic A, Miljuš G, Nedic O. The association of ACE1, ACE2, TMPRSS2, IFITM3 and VDR polymorphisms with COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *EXCLI J.* 2022;21:818—839. doi: 10.17179/excli2022-4976
43. Fernandez Lahore G, Raposo B, Lagerquist M, Ohlsson C, Sabatier P, Xu B, Aoun M, James J, Cai X, Zubarev RA, Nandakumar KS, Holmdahl R. Vitamin D3 receptor polymorphisms regulate T cells and T cell-dependent inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(40):24986—24997. doi: 10.1073/pnas.2001966117
44. Scazzone C, Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, Ciaccio M. Vitamin D and Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis. *Biochem Genet.* 2021;59(1):1—30. doi: 10.1007/s10528-020-10010-1
45. Yang X, Ru J, Li Z, Jiang X, Fan C. Lower vitamin D levels and VDR FokI variants are associated with susceptibility to sepsis: a hospital-based case-control study. *Biomarkers.* 2022;27(2):188—195. doi: 10.1080/1354750X.2021.2024598
46. Memon MA, Baig S, Siddiqui PQR. Fok1 VDR Gene Polymorphisms as the Risk factor for Diabetes Mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022 May;32(5):581—585. doi: 10.29271/jcpsp.2022.05.581
47. Sattar NA, Shaheen S, Hussain F, Jamil A. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in North England population

- with Type 2 diabetes mellitus. *Afr Health Sci*. 2021;21(1):8—14. doi: 10.4314/ahs.v21i1.3
48. Totonchi H, Rezaei R, Noori S, Azarpira N, Mokarram P, Imani D. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Metabolic Syndrome (MetS): A Meta-Analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(5):943—955. doi: 10.2174/1871530320666200805101302
49. Yao Liu, Shen HW, Ye XH, He XF. Evaluation of association studies and a systematic review and meta-analysis of VDR polymorphisms in type 2 diabetes mellitus risk. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 16;100(28): e25934. doi: 10.1097/MD.00000000000025934
50. Yu S, Li X, Yu F, Mao Z, Wang Y, Xue Y, Sun H, Ba Y, Wang C, Li W. New evidence for associations between vitamin D receptor polymorphism and obesity: case-control and family-based studies. *J Hum Genet*. 2020;65(3):281—285. doi: 10.1038/s10038-019-0702-5.
51. Faghfouri AH, Faghfuri E, Maleki V, Payahoo L, Balmoral A, Khaje Bishak Y. A comprehensive insight into the potential roles of VDR gene polymorphism in obesity: a systematic review. *Arch Physiol Biochem*. Arch Physiol Biochem. 2022;128(6):1645—1657. doi: 10.1080/13813455.2020.1788097
52. Fronczek M, Strzelczyk JK, Osadnik T, Biernacki K, Ostrowska Z. VDR Gene Polymorphisms in Healthy Individuals with Family History of Premature Coronary Artery Disease. *Dis Markers*. 2021;2021:8832478. doi: 10.1155/2021/8832478
53. González Rojo P, Pérez Ramírez C, Gálvez Navas JM, Pineda Lancheros LE, Rojo Tolosa S, Ramírez Tortosa MDC, Jiménez Morales A. Vitamin D-Related Single Nucleotide Polymorphisms as Risk Biomarker of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8686. doi: 10.3390/ijms23158686
54. Santos BR, Casanova G, Silva TR, Marchesan LB, Oppermann K, Spritzer PM. Are vitamin D deficiency and VDR gene polymorphisms associated with high blood pressure as defined by the ACC/AHA 2017 criteria in postmenopausal women? *Maturitas*. 2021;149:26—33. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.05.004
55. Abdollahzadeh R, Shushizadeh MH, Barazandehrokh M, Choopani S, Azarnezhad A, Paknahad S, Pirhoushiaran M, Makani SZ, Yeganeh RZ, Al-Kateb A, Heidarzadehpilehrood R. Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms and clinical/severe outcomes of COVID-19 patients. *Infect Genet Evol*. 2021;96:105098. doi: 10.1016/j.meegid.2021.105098
56. Apaydin T, Polat H, Dincer Yazan C, Ilgin C, Elbasan O, Dashdamirova S, Bayram F, Tukenmez Tigen E, Unlu O, Tekin AF, Arslan E, Yilmaz I, Haklar G, Ata P, Gozu H. Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on the prognosis of COVID-19. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Jun;96(6):819—830. doi: 10.1111/cen.14664
57. Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 16 (08/18/2022). Ministry of Health of the Russian Federation 2022. 239 p. (In Russian). [Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022). Министерство здравоохранения РФ. 2022. 239 с.]
58. Greenhalgh T, Sivan M, Delaney B, Evans R, Milne R. Long covid—an update for primary care. *BMJ*. 2022.22;378:e072117. doi: 10.1136/bmj-2022-072117

Клинико-генетические аспекты менопаузальной гормональной терапии — современная парадигма. Что изменила пандемия COVID-19?

И.С. Журавлева  , М.Б. Хамошина , М.Р. Оразов ,

Е.М. Дмитриева , М.М. Азова 

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
✉ izhuravas@mail.ru

Аннотация. В современной парадигме охраны здоровья населения здоровью женщин в пери- и постменопаузе уделяется большое внимание, причем господствует персонифицированный подход. Общеизвестно, что патогенетической терапией менопаузальных расстройств является гормональная терапия. Но пандемия COVID-19 внесла свои коррективы в рутинную стратегию выбора менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Целью данного обзора являлся анализ исследований зависимости эффективности МГТ от клинико-генетических аспектов в условиях продолжающейся

пандемии COVID-19. В обзоре выделяются основные риски МГТ тромбоэмболических заболеваний и коагуляционных осложнений, характерных для COVID-19, обсуждаются генетические предрасположенности, отягчающие течение постковидного периода, а также эффективность эстрогенов, защищающих эндотелий сосудов и увеличивающих количество CD4+ T-клеток, обеспечивая адекватный иммунный ответ при инфицировании SARS-CoV-2. Многочисленные исследования показывают, что осложнения, характерные для тяжелого течения COVID-19, носят многофакторный характер и не могут быть однозначно объяснены только генетической предрасположенностью. Однако, с развитием персонализированной медицины, особого внимания заслуживает исследование генетических аспектов, которые могут в равной мере способствовать возникновению менопаузальных расстройств у здоровых женщин и отягчать течение постковидного периода. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 на популяционном уровне МГТ может принести существенную выгоду женщинам в период климактерия за счет благоприятного влияния эстрогенов на стенки сосудов. Требуется дополнительное изучение взаимосвязи течения постковидного периода у пользовательниц МГТ и полиморфизмов генов-кандидатов, определяющих риски тромботических осложнений и метаболических последствий.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, менопаузальная гормональная терапия, полиморфизм генов, PAI-1, ITGB3, MTHFR, VEGF, витамин D

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Вклад авторов: И.С. Журавлева, М.Б. Хамошина, М.Р. Оразов, Е.М. Дмитриева, М.М. Азова — написание текста рукописи. И.С. Журавлева, М.Б. Хамошина — обзор публикаций по теме статьи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 14.10.2022. Принята 14.11.2022.

Для цитирования: Zhuravleva I.S., Khamoshina M.B., Orazov M.R., Dmitrieva E.M., Azova M.M. Clinical and genetic aspects of menopausal hormone therapy — a modern paradigm. What changed COVID-19 pandemic? // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 4. С. 364—372. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-364-372

Corresponding author: Zhuravleva Irina Semenovna — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, 117198, ul. Miklukho-Maklaya, 8, Moscow, Russian Federation. E-mail: izhuravas@mail.ru.

Zhuravleva I.S. ORCID 0000-0001-9425-8616

Khamoshina M.B. ORCID 0000-0003-1940-4534

Orazov M.R. ORCID 0000-0002-5342-8129

Dmitrieva E.M. ORCID 0000-0002-3973-8833

Azova M.M. ORCID 0000-0002-7290-1196

Ответственный за переписку: Журавлева Ирина Семеновна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8. E-mail: izhuravas@mail.ru

Журавлева И.С. SPIN-код 2933-3526; ORCID 0000-0001-9425-8616

Хамошина М.Б. SPIN-код 6790-4499; ORCID 0000-0003-1940-4534

Оразов М.Р. SPIN-код 1006-8202; ORCID 0000-0002-5342-8129

Дмитриева Е.М. SPIN-код 6589-6394; ORCID 0000-0002-3973-8833

Азова М.М. SPIN-код 2590-1013; ORCID 0000-0002-7290-1196



DOI 10.22363/2313-0245-2022-26-4-373-381

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Новые аспекты в хирургической коррекции тазового пролапса

В.Г. Варданиян^{id}, А.И. Алёхин^{id} ✉, Н.А. Межлумова^{id},
Г.Ю. Певгова^{id}, А.А. Алёхин^{id}Научно-клинический Центр № 2 Центральной клинической больницы
Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, г. Москва, Российская Федерация
✉ science@ckbran.ru

Аннотация. Актуальность проблемы тазового пролапса обусловлена распространенностью заболевания, тенденцией к омоложению и прогрессированию. Это, согласно анкетированию, влияет на качество жизни женщин, приводит к нарушению сексуального функционирования, снижает трудоспособность. Существующие в арсенале современной оперативной гинекологии способы хирургического лечения могут способствовать развитию рубцово-спаечного процесса, инфекционных осложнений и рецидива пролапса, что создает необходимость проведения повторных вмешательств. Разработка и внедрение в практику новых способов лечения являются закономерной необходимостью. Наиболее эффективной техникой хирургического лечения пролапса гениталий является лапароскопическая сакрокольпопексия с использованием имплантов из титанового шелка. *Материалы и методы.* Проведено проспективное когортное исследование 30 пациенток в возрасте от 37 до 74 лет с клиническими проявлениями пролапса II—IV степени, статистический анализ данных и анализ результатов анкетирования пациенток в послеоперационном периоде в динамике через 3—6—12 месяцев в период с 2019 по 2021 год. В исследовании была использована трехэтапная методика оперативного пособия (патент от 15.09.2020 года № 2020130382/14(054923) в объеме — лапароскопическая промонтофиксация, пластика крестцово-маточных связок по MacCoul, кольпоррафия, кольпоперинеоррафия, леваторопластика. *Результаты и обсуждение.* Установлено, что беременность и роды относят к основным факторам, провоцирующим развитие несостоятельности мышц тазового дна. Длительность послеоперационного наблюдения в нашем исследовании составила 3—14 месяцев. За этот период осложнений диагностировано не было. У 12 пациенток (40,0 %) в течение первого месяца отмечались периодические тянущие боли в нижних отделах живота и промежности, у 2 (6,6 %) — недержание мочи. Титановый шелк обладает меньшим сродством с окружающими тканями по сравнению с полипропиленовыми каркасными системами, что позволяет рассматривать его в качестве альтернативного материала синтетическим аналогам и снизить риск mesh-ассоциированных осложнений. Устойчивость титанового эндопротеза к антисептикам и микробным агентам предрасполагает к его долгосрочному использованию и отсутствию необходимости замены. *Выводы.* Полученные данные позволяют судить о высокой эффективности разработанной методики хирургического лечения тазового пролапса дефектов тазового дна у больных с ректоцеле и цистоцеле, минимизации рецидивов заболевания и риска развития mesh-ассоциированных осложнений, что позволяет выбрать персонализированную тактику ведения данной когорты пациенток.

© Варданиян В.Г., Алёхин А.И., Межлумова Н.А., Певгова Г.Ю., Алёхин А.А., 2022

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

Ключевые слова: эндопротез, титановый шелк, хирургическая коррекция, сочетанные формы пролапса

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. В.Г. Варданыян, А.И. Алёхин, Н.А. Межлумова, Г.Ю. Певгова, А.А. Алехин — дизайн исследования, сбор и обработка материала, обзор по теме публикации, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации.

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

Этическое утверждение. Исследование проводилось в соответствии с решением Этического комитета Центральной клинической больницы Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, г. Москва.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. У всех пациентов было получено добровольное 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.

Поступила 08.09.2022. Принята 17.10.2022.

Для цитирования: Варданыян В.Г., Алёхин А.И., Межлумова Н.А., Певгова Г.Ю., Алехин А.А. Новые аспекты в хирургической коррекции тазового пролапса // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 4. С. 373—381. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-373-381

New aspects in the surgical correction of pelvic organ prolapse

Vardan G. Vardanyan , Alexandr I. Alekhin  ✉, Natalya A. Mezhlumova 
Galina Yu. Pevgova , Anton A. Alekhin 

Scientific and Clinical Center No. 2 of the Central Clinical Hospital
of the Russian Scientific Center for Surgery named after academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation
✉ science@ckbran.ru

Abstract. Relevance. The relevance of the problem of pelvic prolapse is due to the prevalence of the disease, the tendency to rejuvenation and progression. This, according to the survey, affects the quality of life of women, leads to disruption of sexual functioning, and reduces the ability to work. The methods of surgical treatment that exist in the arsenal of modern operative gynecology can contribute to the development of cicatricial adhesions, infectious complications and recurrence of prolapse, which creates the need for repeated interventions. The development and introduction into practice of new methods of treatment is a natural necessity. The most effective technique for the surgical treatment of genital prolapse is laparoscopic sacrocolpopexy using titanium silk implants. **Materials and Methods.** A prospective cohort study of 30 patients aged 37 to 74 years with clinical manifestations of grade II—IV prolapse, statistical data analysis and analysis of the results of a survey of patients in the postoperative period in dynamics over 3—6—12 months from 2019 to 2021 was carried out. The study used a three-stage method of surgical assistance (patent dated September 15, 2020 No. 2020130382/14 (054923) in the volume — laparoscopic promontofixation, MacCoul sacro-uterine ligament plasty, colporrhaphy, colpoperineorrhaphy, levatoroplasty. **Results and Discussion.** It has been established that pregnancy and childbirth are among the main factors provoking the development of pelvic floor muscle failure. The duration of postoperative follow-up in our study was 3—14 months. No complications were diagnosed during this period. In 12 patients (40.0 %) during the first month there were periodic pulling pains in the lower abdomen and perineum, in 2 (6.6 %) — urinary incontinence. Titanium silk has a lower affinity for surrounding tissues compared to polypropylene

scaffold systems, which makes it possible to consider it as an alternative material to synthetic analogues and reduce the risk of mesh-associated complications. The resistance of the titanium endoprosthesis to antiseptics and microbial agents predisposes to its long-term use and the absence of the need for replacement. *Conclusion.* The data obtained make it possible to judge the high efficiency of the developed technique for the surgical treatment of pelvic prolapse of pelvic floor defects in patients with rectocele and cystocele, minimizing the recurrence of the disease and the risk of developing mesh-associated complications, which allows choosing a personalized management strategy for this cohort of patients.

Key words: endoprosthesis, titanium silk, surgical correction, combined forms of prolapse

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. V.G. Vardanyan, A.I. Alekhin, N.A. Mezhlumova, G. Yu. Pevgova, A.A. Alekhin—research design, collection and processing of material, review on the topic of publication, writing the work, final approval of the version for publication.

Conflicts of interest statement. Authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the decision of the Ethical committee of the Central Clinical Hospital of the Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow.

Acknowledgements—not applicable.

Consent for publication. All patients provided voluntary informed consent to participate in the study in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), the processing of personal data and consent to publication.

Received 08.09.2022. Accepted 17.10.2022.

For citation: Vardanyan VG, Alekhin AI, Mezhlumova NA, Pevgova GYu, Alekhin AA. New aspects in the surgical correction of pelvic organ prolapse. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(4):373—381. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-373-381

Введение

Проблема тазового пролапса у пациенток является актуальной, так как данная патология сопровождается различными симптомами нарушения функции мочевых путей, включающими как недержание мочи и другие расстройства мочеиспускания, так и нарушение сексуального функционирования пациенток и связанный с этими симптомами психологический и социальный дискомфорт [1, 2]. В России накоплен значительный опыт лечения данной когорты пациенток, однако поиск новых оперативных пособий и стандартизация их выполнения является на данный момент приоритетным направлением с целью улучшения результатов лечения и уменьшения послеоперационных осложнений и рецидивов [3—5]. Задачей проведенного исследования явилось изобретение

метода коррекции опущения стенок влагалища за счет надежной фиксации связочного аппарата имплантом, с целью предотвращения развития рецидива заболевания, снижения риска послеоперационных осложнений, профилактики послеоперационного рубцово-спаечного процесса. Благодаря свойствам «титанового шелка» снижается частота инфекционных осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Настоящее исследование выполнялось в гинекологическом отделении Научно-клинического Центра № 2 Центральной клинической больницы Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, г. Москва. В исследовании

участвовали 30 пациенток в возрасте от 37 до 74 лет с клиническими проявлениями пролапса II—IV степени в период с 2019 по 2021 год. Критериями включения в исследование были пролапс тазовых органов с опущением передней и задней стенок влагалища II—IV степени и согласие на установку титанового имплантата. Оценка степени генитального пролапса осуществлялась согласно классификации Pelvic Organ Prolapse Quantification System (1996 г.). Критерием исключения было развитие гнойно-воспалительных заболеваний. Исследование проводилось в соответствии с решением этического комитета Центральной клинической больницы Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, г. Москва. У всех пациенток было получено добровольное 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.

У всех пациенток был проведен сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включающее в себя УЗИ органов малого таза, при наличии сопутствующих заболеваний проведена консультация смежных специалистов. После хирур-

гического вмешательства проводилось наблюдение и контроль клинико-лабораторных показателей.

В исследовании была использована трехэтапная методика оперативного пособия (патент от 15. 09.2020 года № 2020130382/14(054923). Объем операции — лапароскопическая промонтофиксация, пластика крестцово-маточных связок по MacCoul, кольпоррафия, кольпоперинеоррафия, леваторопластика. Анестезия — эндотрахеальный наркоз. 1-й этап — выкраивание фрагмента имплантата из «титанового шелка» в соответствии с анатомо-физиологическими особенностями пациентки; 2-й этап — лапароскопическая промонтофиксация сетчатого имплантата (рис 1); 3-й этап — укрепление тазового дна (рис 2).

Оперативное лечение продолжалось от 60 до 90 минут и в среднем составляло 69 ± 8 минут. Кровопотеря во время операции составила от 20 до 100 мл ($43 \pm 12,6$ мл). После оперативного лечения всем пациенткам проводилась антибиотикопрофилактика, обезболивание и профилактика тромбоэмболических осложнений. Пациентка находилась в стационаре в течение $7 \pm 1,5$ дней.

После хирургического лечения пациентки были приглашены на контрольный осмотр через 1, 3, 6 месяцев и 1 год.

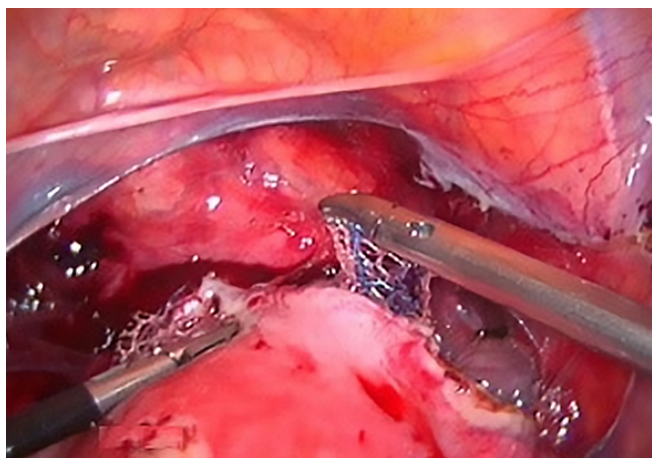


Рис. 1. Установка и фиксация сетчатого имплантата из титанового шелка

Picture 1. Placement and fixation of titanium Mesh implant

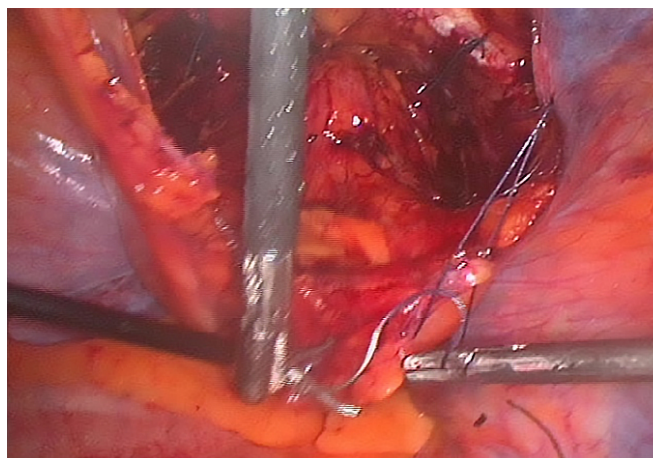


Рис. 2. Укрепление тазового дна.

Picture 2. Strengthening the pelvic floor

Данные, полученные в ходе исследования, были проанализированы с помощью стандартных методов описательной и вариационной статистики. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди предъявляемых жалоб были отмечены дискомфорт и чувство инородного тела во влагалище — 100 % случаев, тянущие боли внизу живота, иррадиирующие в пояснично-крестцовую область — 92,8 % случаев, неприятные и болезненные ощущения при ходьбе — 78 % случаев, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря — 26 % случаев. Длительность ощущения дискомфорта составляла от 2 до 10 и более лет (у одной пациентки около 24 лет, у четырнадцати — 10—15 лет, у девяти — 7—9 лет, и у четверых женщин — 3—5 лет). Среди 64,2 % женщин, живущих активно половой жизнью, отмечались жалобы на невозможность половой жизни и болезненность во время полового акта (рис. 3).

Каждой 4-ой пациентке по месту жительства было рекомендовано использование влагалищного пессария, однако эффект от его применения был временный.

При развитии опущения органов малого таза происходит нарушение анатомического строения, а также функциональные нарушения, за счет чего клинические симптомы приобретают разнообразный характер.

Нарушение анатомо-функционального строения органов малого таза обуславливает разнообразие клинических симптомов у женщин с генитальным пролапсом. Факторы риска развития пролапса гениталий можно разделить на три группы: предрасполагающие (генетический фактор; расовое отношение; неврологический статус; состояние соединительной ткани (коллагеновый статус); провоцирующие (беременность и роды; хирургические вмешательства, в том числе гистерэктомия; повреждение тазовых нервов и мышц); способствующие (лишний вес у больного; низкий уровень активности; расстройства кишечника в анамнезе; курение; заболевания легких; избыточные физические нагрузки) [6, 7].

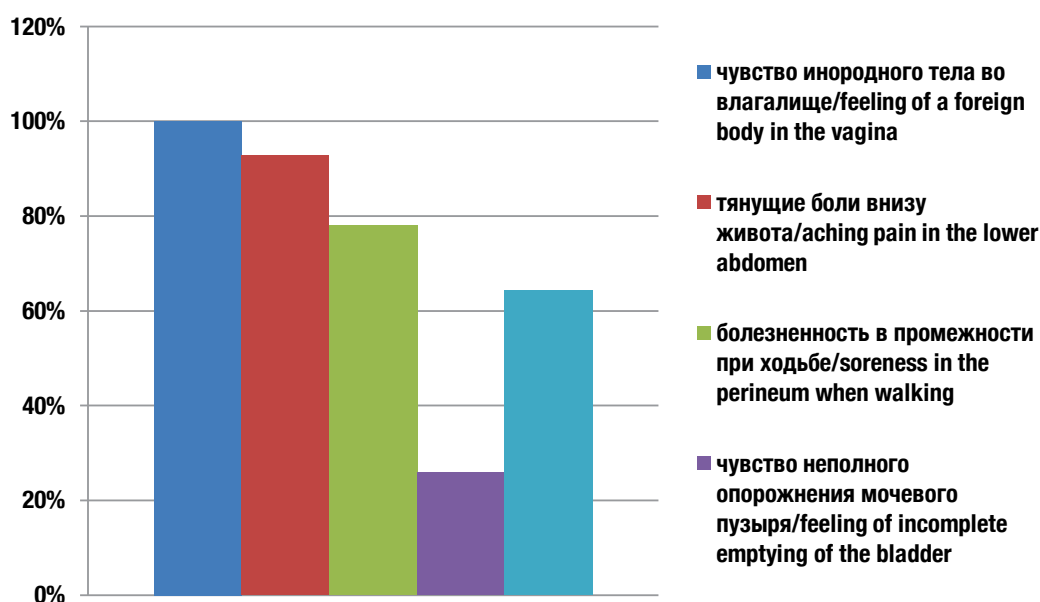


Рис. 3 Анализ жалоб пациенток с пролапсом тазовых органов
 Picture 3. Analysis of complaints of patients with pelvic organ prolapse

Учитывая вышеприведенную классификацию, установлено, что беременность и роды относят к основным факторам, провоцирующим развитие несостоятельности мышц тазового дна, поэтому особое внимание уделялось анализу акушерского анамнеза. При изучении клинико-анамнестических данных у пациенток с пролапсом гениталий были выявлены следующие особенности.

У всех пациенток (100 %) в анамнезе были роды через естественные родовые пути. Из них у 6 (20 %) — одни роды, у 16 (53,4 %) — двое родов, у 8 (26,7 %) трое и более родов. Стремительные роды отмечены у 7 (23,3 %) больных, травматичные роды (с разрывом промежности) у 4 (13,3 %) пациенток, роды крупным плодом у 5 (16,7 %) больных, многоплодные роды у 1 (3,3 %) больной, эпизиотомия выполнена 23 (76,7 %). Средний вес новорожденных у пациенток с пролапсом гениталий составил $3456,3 \pm 420,8$ г. Также в проведенном исследовании изучался наследственный анамнез женщин, в результате чего установлено, что в каждом пятом случае отмечался пролапс тазовых органов у матерей и в каждом десятом случае у бабушек по материнской линии.

Нарушение жирового обмена также играет одну из основных ролей в развитии пролапса гениталий. В нашем исследовании ожирение отмечено у 13 пациенток (43,3 %, $p < 0,05$) от всех обследованных с пролапсом гениталий, а избыточный вес (ИМТ 25—29,9) еще у 11 пациенток (36,7 %, $p < 0,05$).

У 46,6 % (14 пациенток) наблюдалась так же клинически значимая соматическая патология, в частности сердечно-сосудистые заболевания, варикозная болезнь вен нижних конечностей и вен малого таза, грыжи, вывихи суставов, что может свидетельствовать о наличии системных структурных нарушений соединительной ткани у данной категории пациенток [8]. У пациенток с жалобами на запоры (22,4 % пациенток с патологией желудочно-кишечного тракта) и кашель (8,4 % пациенток с хронической бронхолегочной патологией) происходит повышение внутрибрюшного давления, что при наличии уже существующей патологии подвешивающего и фиксирующего связочного

аппарата малого таза приводит к развитию и прогрессированию пролапса тазовых органов.

При осмотре пациенток установлены признаки пролапса тазовых органов, такие как зияние половой щели, атрофия эпителия влагалища, снижение тонуса тканей и укорочение промежности. 25 пациенткам установлен пролапс тазовых органов II—III степени, 5 пациенткам — IV степени.

Оптимальным методом лечения пролапса тазовых органов является хирургическая коррекция. Показанием к оперативному исследованию в нашем исследовании был ПТО II—IV степени, сопровождающийся субъективным ухудшением качества жизни женщин. В настоящее время для коррекции пролапса тазовых органов широко используется передняя кольпоррафия и задняя кольпоперинеоррафия. Однако эта операция не является «золотым стандартом» лечения данной патологии вследствие большого количества рецидивов. За последнее десятилетие внедрение методик с использованием биологических или синтетических материалов, замещающих дефекты тазовой фасции, позволяет снизить количество обращений пациенток для повторного оперативного лечения по поводу данной патологии [7—9].

В проведенном нами исследовании с целью разработки и внедрения технологии малоинвазивной эндовидеохирургической пластики передней и задней стенок влагалища у больных с цисто- и ректоцеле использован инертный сетчатый материал «титановый шелк» [8, 10]. Подвергнутые особой технологической обработке полотна моно- и полифиламентных нитей приобретают атензионный эффект (снижение напряжения), повышая пластичность эндопротезов и адгезию к ране. Высокие атензионные характеристики обеспечивают равномерность распределения полотна, отсутствие скручивания и возможность свободного моделирования при растяжении в операционной ране без опасности смещения. Доступность подслизистого и подбрюшинного расположения титановых протезов достигается за счет исключения биомеханического конфликта между тканями и самим имплантом.

Титановый шелк обладает меньшим сродством с окружающими тканям по сравнению с полипро-

пиленовыми каркасными системами, что позволяет рассматривать его в качестве альтернативного материала синтетическим аналогам и снизить риск mesh-ассоциированных осложнений [11, 12]. Устойчивость титанового эндопротеза к антисептикам и микробным агентам предрасполагает к его долгосрочному использованию и отсутствию необходимости замены [13].

Важным моментом в период репарации являются такие качества титанового имплантата, как высо-

кая скорость диффузии биологических жидкостей и наполнение фибробластами. Все это обеспечивает интеграцию протеза в ткани и не приводит к образованию затеков за счет отсутствия задержки раневого отделяемого.

Основными ранними послеоперационными осложнениями явились боли в паховой области, промежности, ягодицах и повышение температуры тела (таблица).

Структура интра- и ранних (1–6 суток) операционных осложнений

The structure of intra- and early (1–6 days) surgical complications

Интра- и ранние послеоперационные осложнения / Intra- and early postoperative complications	N = 30	
	Абс/Abs	%
Интраоперационная кровопотеря > 400 мл / intraoperative blood loss > 400 ml	-	-
П/операционная гематома (>15 мл), инфильтраты, нагноение, расхождение швов/ P / surgical hematoma (> 15 ml), infiltrates, suppuration, suture divergence	-	-
Лихорадка 37,9 в течение 1 суток / Fever 37.9 for 1 day	1	3,3
Длительная лихорадка (t>38,0) / Prolonged fever (t>38.0)	-	-
Боли в паховой области, промежности, ягодицах / Pain in the groin, perineum, buttocks	10	33,3

Длительность послеоперационного наблюдения составила 3—14 месяцев. За этот период осложнений диагностировано не было. У 12 пациенток (40,0 %, $p < 0,05$) в течение первого месяца отмечались перидические тянущие боли в нижних отделах живота и промежности, у 2 (6,6 %) — недержание мочи.

В послеоперационном периоде был проведен ультразвуковой контроль состояния имплантата, который позволил удостовериться в отсутствии деформации и его смещения.

О высокой эффективности разработанного способа хирургического лечения опущения органов малого таза свидетельствует минимизация Mesh-ассоциированных осложнений. Все женщины в послеоперационном периоде отметили положительный эффект от проведенной операции, который проявился в виде субъективного улучшения психоэмоционального состояния и повышения сексуальной удовлетворенности, а также устранения социального дискомфорта.

Ограничением исследования является количество пациентов — 30 человек, а также продолжительность наблюдения — 12—14 месяцев.

Выводы

Полученные результаты применения имплантатов из титанового шелка в хирургической коррекции переднего и апикального пролапса позволяют рассматривать сетчатые сверхлегкие эндопротезы «титановый шелк» в качестве современной альтернативы существующим методикам для лечения опущения органов малого таза за счет улучшенных технических и эргономических показателей. Разработанный способ коррекции дефектов тазового дна у больных с ректоцеле и цистоцеле помог повысить эффективность оперативного лечения пролапса, минимизировать количество рецидивов заболевания и риск развития mesh-ассоциированных осложнений, что

позволяет выбрать персонализированную тактику ведения данной когорты пациенток.

Однако необходимы дальнейшие исследования этой методики с целью совершенствования технологии, в том числе для лечения иных или сочетанных форм генитального пролапса.

Библиографический список

1. Chen B., Yeh J. Alterations in connective tissue metabolism in stress incontinence and prolapse // *J Urol*. 2011. V. 186. № 5. P. 1768—72. doi: 10.1016/j.juro.2011.06.054
2. Campeau L., Gorbachinsky I., Badlani G.H., Andersson K.E. Pelvic floor disorders: linking genetic risk factors to biochemical changes // *BJU Int*. 2011. V. 108. № 8. P. 1240—7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10385.x
3. Краснополяский В.И., Попов А.А., Абрамян К.Н., Пушкарь Д.Ю., Гвоздев М.Ю., Серегин А.С., Петрова В.Д., Добровольская Т.Б., Насырова Н.И. Осложнения экстрAPERитонеальной кольпопексии с применением сетчатых протезов: результаты многоцентрового исследования // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010. Т. 10. № 6. С. 53—57
4. Севастьянов В.И., Кирпичников М.П. Биосовместимые материалы: Учебное пособие. Москва: Изд-во МИА, 2011. 544 с.
5. Le Normand L., Cosson M., Cour F., Deffieux X., Donon L., Ferry P., Fatton B., Hermieu J.F., Marret H., Meurette G., Cortesse A., Wagner L., Fritel X. Clinical practice guidelines: Synthesis of the guidelines for the surgical treatment of primary pelvic organ prolapse in women by the AFU, CNGOF, SIFUD-PP, SNFCP, and SCGP // *2016;45(10):1606—1613*. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.020
6. Крутова В.А., Тарабанова О.В., Хачецукова А.А. Стрессовое недержание мочи de novo у женщин после коррекции пролапса гениталий // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018. Т. 17. № 6. С. 26—32. doi: 10.20953/1726-1678-2018-6-26-32
7. Ищенко А.И., Александров Л.С., Ищенко А.А., Горбенко О.Ю., Тарасенко Ю.Н., Худолеев Е.П. К вопросу о патогенезе тазовой дисфункции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии // *2016*. Т. 15. № 5. С. 53—8. doi: 10.20953/1726-1678-2016-5-53-58
8. Паршиков В.В., Миронов А.А., Аникина Е.А., Заславская М.И., Алехин А.И., Казанцев А.А. Протезирующая пластика брюшной стенки с применением легких и ультралегких синтетических и титансодержащих материалов в условиях высокой бактериальной контаминации (экспериментальное исследование) // *Современные технологии в медицине*. 2015. № 4. С. 64—71. doi: 10.17691/stm2015.7.4.08
9. Чечнева М.А., Буянова С.Н., Попов А.А., Краснополяский В.И. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и недержания мочи у женщин. Москва: МЕДпрессИнформ. 2016. 136 с.
10. Паршиков В.В., Миронов А.А., Аникина Е.А., Казанцев А.А., Заславская М.И., Алехин А.И. К вопросу о возможности применения ультралегких титансодержащих сетчатых эндопротезов для пластики брюшной стенки в условиях инфицирования (экспери-

ментальное исследование) // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016. № 11. С. 64—70. doi: 10.17116/hirurgia20161164-70

11. Колпаков А.А., Казанцев А.А. Сравнительный анализ результатов применения протезов «титановый шелк» и полипропилена у больных с послеоперационными вентральными грыжами // *Русский медицинский журнал*. 2015. Т. 23. № 13. С. 774—775.

12. Kawaguchi S., Narimoto K., Hamuro A., Nakagawa T., Urata S., Kadomoto S., Iwamoto H., Yaegashi H., Iijima M., Nohara T., Shigehara K., Izumi K., Tachibana D., Kadono Y., Mizokami A., Koyama M. Transvaginal polytetrafluoroethylene mesh surgery for pelvic organ prolapse: 1-year clinical outcomes // *Int J Urol*. 2021. V. 28. № 3. P. 268—272. doi: 10.1111/iju.14444

13. Kato K., Gotoh M., Takahashi S., Kusanishi H., Takeyama M., Koyama M. Techniques of transvaginal mesh prolapse surgery in Japan, and the comparison of complication rates by surgeons' specialty and experience // *Int. J. Urol*. 2020. № 27. P. 996—1000. doi: 10.1111/iju.14343

References

1. Chen B, Yeh J. Alterations in connective tissue metabolism in stress incontinence and prolapse. *J Urol*. 2011;186(5):1768—72. doi: 10.1016/j.juro.2011.06.054
2. Campeau L, Gorbachinsky I, Badlani GH, Andersson KE. Pelvic floor disorders: linking genetic risk factors to biochemical changes. *BJU Int*. 2011;108(8):1240—7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10385.x
3. Krasnopolskiy VI, Popov AA, Abramian KN, Pushkar' DIu, Gvozdev MIu, Seregin AS, Petrova VD, Dobrovolskaia TB, Nasyrova NI. Complications due to extraperitoneal colpopexy using mesh prostheses: Results of a multicenter study. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010;10(6):53—57. (in Russian).
4. Sevastyanov VI, Kirpichnikov MP. Biocompatible materials. Tutorial. Moscow: MIA Publishing House. 2011. 544 p.
5. Le Normand L, Cosson M, Cour F, Deffieux X, Donon L, Ferry P, Fatton B, Hermieu JF, Marret H, Meurette G, Cortesse A, Wagner L, Fritel X. Recommandations pour la pratique clinique: synthèse des recommandations pour le traitement chirurgical du prolapsus génital non récidivé de la femme par l'AFU, le CNGOF, la SIFUD-PP, la SNFCP, et la SCGP [Clinical practice guidelines: Synthesis of the guidelines for the surgical treatment of primary pelvic organ prolapse in women by the AFU, CNGOF, SIFUD-PP, SNFCP, and SCGP]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(10):1606—1613. French. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.020
6. Krutova VA, Tarabanova OV, Khachetsukova AA. De novo stress urinary incontinence in women after management of genital prolapse. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2018;17(6):26—32. (in Russian). doi: 10.20953/1726-1678-2018-6-26-32
7. Ishchenko AI, Aleksandrov LS, Ishchenko AA, Gorbenko OYu, Tarasenko YuN, Khudolei EP. On the problem of the pathogenesis of pelvic dysfunction. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2016;15(5):53—8. doi: 10.20953/1726-1678-2016-5-53-58 (In Russ.).
8. Parshikov VV, Mironov AA, Anikina EA, Zaslavskaya MI, Alyokhin AI, Kazantsev AA. Prosthetic Repair of the Abdominal Wall Using Light and Ultra-Light Synthetic and Titan-Containing

Materials in High Bacterial Contamination (Experimental Study). *Modern technologies in medicine*. 2015;4:64—71. (in Russian). doi: 10.17691/stm2015.7.4.08

9. Chechneva M.A., Buyanova S.N., Popov A.A., Krasnopolsky V.I. Ultrasound diagnosis of genital prolapse and urinary incontinence in women. Moscow: MEDpressInform. 2016. 136 p. (in Russian).

10. Parshikov VV, Mironov AA, Anikina EA, Kazantsev AA, Zaslavskaya MI, Alyokhin AI. K voprosu o vozmozhnosti primeneniya ul'traleghkikh titansoderzhashchikh setchatykh endoprotezov dlya plastiki bryushnoi stenki v usloviyakh infitsirovaniya (eksperimental'noe issledovanie) [To the question about a possibility of use ultra-light titanium-containing mesh in abdominal wall repair in contaminated fields (experimental study)]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2016;(11):64—70. (in Russian). doi: 10.17116/hirurgia20161164-70

11. Kolpakov A.A., Kazantsev A.A. Comparative analysis of the results of using prostheses “titanium silk” and polypropylene in patients with postoperative ventral hernias. *Russian medical journal*. 2015;23(13):774—775. (in Russian).

12. Kawaguchi S, Narimoto K, Hamuro A, Nakagawa T, Urata S, Kadomoto S, Iwamoto H, Yaegashi H, Iijima M, Nohara T, Shigehara K, Izumi K, Tachibana D, Kadono Y, Mizokami A, Koyama M. Transvaginal polytetrafluoroethylene mesh surgery for pelvic organ prolapse: 1-year clinical outcomes. *Int J Urol*. 2021 Mar;28(3):268—272. doi: 10.1111/iju.14444

13. Kato K, Gotoh M, Takahashi S, Kusanishi H, Takeyama M, Koyama M. Techniques of transvaginal mesh prolapse surgery in Japan, and the comparison of complication rates by surgeons' specialty and experience. *Int J Urol*. 2020;27(11):996—1000. doi: 10.1111/iju.14343

Ответственный за переписку: Алехин Александр Иванович — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по научной Научно-клинического центра № 2 Центральной клинической больницы Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Российская Федерация, 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., 2. E-mail: science@ckbran.ru

Варданын В.Г. ORCID 0000-0003-4907-6527

Алехин А.И. SPIN-код: 7764-0400; ORCID 0000-0002-3689-921X

Межлумова Н.А. ORCID 0000-0002-6113-944X

Певгова Г.Ю. ORCID 0000-0003-0414-4485

Алехин А.А. ORCID 0000-0001-5894-5574

Corresponding author: Alekhin Alexander Ivanovich — PhD, MD, Doctor of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Research of the Scientific and Clinical Center No. 2 of the Central Clinical Hospital of the Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, 119991, Abrikosovsky per., 2, Moscow, Russian Federation. E-mail: science@ckbran.ru

Vardanyan V.G. ORCID 0000-0003-4907-6527

Alekhin A.I. ORCID 0000-0002-3689-921X

Mezhlumova N.A. ORCID 0000-0002-6113-944X

Pevgova G. Yu. ORCID 0000-0003-0414-4485

Alekhin A.A. ORCID 0000-0001-5894-5574



DOI 10.22363/2313-0245-2022-26-4-382-395


REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Polycystic ovary syndrome and obesity: a modern paradigm

Marina B. Khamoshina¹ , Yulia S. Artemenko¹  , Ayshan A. Bayramova¹ ,
Valentina A. Ryabova² , Mekan R. Orazov¹ 

¹Peoples' Friendship University of Russia, *Moscow, Russian Federation*

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, *Moscow, Russian Federation*

 iu.pavlova@yandex.ru

Abstract. Polycystic ovary syndrome is a heterogeneous endocrine disease that affects women of childbearing age. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome has not been fully studied to date, its paradigm considers the genetic determinism of the manifestation of hormonal and metabolic disorders, which are considered to be criteria for the verification of the disease (hyperandrogenism, oligo/anovulation and/or polycystic ovarian transformation during ultrasound examination (ultrasound)). This review discusses the main ways of interaction between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity and their role in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome, as well as possible methods of treatment for this category of patients. The review analyzes the role of hyperandrogenism and insulin resistance in the implementation of the genetic scenario of polycystic ovary syndrome and finds out the reasons why women with polycystic ovary syndrome often demonstrate the presence of a «metabolic trio» - hyperinsulinemia, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. It is noted that obesity is not included in the criteria for the diagnosis of polycystic ovary syndrome, but epidemiological data confirm the existence of a relationship between these diseases. Obesity, especially visceral, which is often found in women with polycystic ovary syndrome, enhances and worsens metabolic and reproductive outcomes with polycystic ovary syndrome, as well as increases insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, which, in turn, stimulates adipogenesis and suppresses lipolysis. Obesity increases the sensitivity of theca cells to luteinizing hormone stimulation and enhances functional hyperandrogenism of the ovaries, increasing the production of androgens by the ovaries. Excess body weight is associated with a large number of inflammatory adipokines, which, in turn, contribute to the growth of insulin resistance and adipogenesis. Obesity and insulin resistance exacerbate the symptoms of hyperandrogenism, forming a vicious circle that contributes to the development of polycystic ovary syndrome. These data allow us to conclude that bariatric surgery can become an alternative to drugs (metformin, thiazolidinedione analogs of glucagon-like peptide-1), which has shown positive results in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome and obesity.

Key words: polycystic ovary syndrome, obesity, hyperandrogenism, insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia

Funding. The authors received no financial support for the research.

© Khamoshina M.B., Artemenko Y.S., Bayramova A.A., Ryabova V.A., Orazov M.R., 2022



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

Author contribution. M.B. Khamoshina — concept and design of the study; Y.S. Artemenko, A.A. Bayramova — literature review; M.B. Khamoshina, Y.S. Artemenko, V.A. Ryabova, M.R. Orazov — analysis of the data obtained, writing the text. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

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

Ethics approval—not applicable.

Acknowledgements—not applicable.

Consent for publication—not applicable.

Received 14.11.2022. Accepted 14.11.2022.

For citation: Khamoshina MB, Artemenko YS, Bayramova AA, Ryabova VA, Orazov MR. Polycystic ovary syndrome and obesity: a modern paradigm. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(4):382—395. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-382-395

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disease among women of reproductive age, with an estimated prevalence of 8—13 % [1]. According to the Rotterdam criteria, PCOS is diagnosed when two of the following three criteria are met:

- oligoanovulation;
- hyperandrogenemia (clinical or biochemical);
- polycystic ovarian morphology according to ultrasound [2].

Although the molecular mechanism underlying the pathogenesis of PCOS remains largely undetermined, emerging evidence suggests that hyperandrogenism plays a vital role in the development and complications of PCOS [3, 4].

Obesity is a global pandemic with clinical, social, and economic consequences in both developed and developing countries. Globally, the prevalence of obesity has almost tripled since 1975, and in 2016, more than 1.9 billion adults were overweight, of which more than 650 million were obese [5]. Also during this period, the incidence of comorbidities associated with obesity increased [6]. The development of many conditions such as diabetes, dyslipidemia, and hypertension associated with obesity is due to secondary insulin resistance that

occurs with obesity. The capacious term Metabesity, which everyone understands has appeared [7].

Obesity is closely associated with PCOS [8] as supported by epidemiological data showing that, on average, 50 % of women with PCOS are either overweight or obese [9]. Metabolic dysfunction is not included in the criteria for diagnosing PCOS but often accompanies it, significantly reducing the effectiveness of the treatment of the main symptoms and reproductive outcomes [10]. A meta-analysis of relevant studies published in the literature confirmed that women with PCOS had a greater risk of being overweight and obese than women without the condition [11]. In addition, Meri-Maija E Ollila et al. (2016) showed that PCOS was significantly associated with BMI in all age categories [12], and the early manifestation of obesity was associated with the development of PCOS and high BMI in adulthood [13].

Androgen synthesis and possible mechanisms of hyperandrogenism in a woman with PCOS

Androgens are part of the family of steroid hormones, and manifestations of their excess are recognized as one of the main clinical manifestations of PCOS [14]. This group includes testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT),

androstenedione (A4), dehydroepiandrosterone (DHEA), and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S). A4, DHEA, and DHEA-S serve as precursors for DHT and T. Only T and DHT can directly interact with the androgen receptor.

The ovaries and adrenal glands are the two main sources of androgens in women [15], and steroidogenic enzymes regulate their production. The entire synthesis of steroid hormones begins with the conversion of cholesterol to pregnenolone by the cholesterol side chain cleavage enzyme, cytochrome P450 (P450_{scc}), which is encoded by CYP11A1 [16]. In a study by S. Bakhshalizadeh et al. (2018) noted that the expression of CYP11A1 in granulosa cells in rats with PCOS was increased [17]. Cytochrome P450 17 α -hydroxylase (CYP17A1) is another major enzyme involved in androgen production in the ovaries and adrenal cortex and is also overexpressed in PCOS [18, 19].

In the ovaries, androgen synthesis occurs in theca cells under the action of luteinizing hormone (LH). Several downstream LH signaling pathways, such as cAMP-PKA-CREB [20], Ras-Raf-MEK-ERK [21], and PI3K-Akt [22], have been reported to promote the expression of steroidogenic enzymes to increase androgen biosynthesis. The cAMP/PKA pathway increases LH levels by maintaining the expression of genes responsible for the synthesis of enzymes such as CYP17A1, CYP11A1, and 3 β -HSD [23].

The final stage of steroid genesis is the conversion of androgens to estrogens using a three-step aromatization reaction involving the specific aromatase enzyme (P450_{arom}) [24]. In women with PCOS, the hyperandrogenic follicular environment significantly downregulates P450_{arom} expression in granulosa cells [25]. Thus, insufficient levels of P450_{arom} reduce the conversion of androgen to estrogen, which leads to an increase in androgen levels.

Hyperandrogenism causes a number of pathophysiological changes, including insulin resistance [26], hyperinsulinemia, dyslipidemia [27] and an imbalance in the LH/FSH ratio [28]. These changes, not only individually, but also interacting with each other and forming a vicious circle, contribute to the

development and progressive course of PCOS from a metabolic point of view.

Insulin resistance and hyperandrogenism: pathways of interaction in the pathogenesis of PCOS

The relationship between insulin resistance and androgen excess determines the main mechanism for the formation of PCOS in women. Insulin mediates two major molecular signaling pathways, including the phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3K)/Akt pathway [29], which is more involved in cellular metabolism, and the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway, which is primarily involved in stimulation growth, proliferation and differentiation of cells [30, 31].

Iqbal Munir et al. (2004) in their study showed that insulin is able to stimulate 17 α -hydroxylase through the PI3K signaling pathway, promoting excessive androgen synthesis in theca cells [29]. Also, several studies demonstrate that the interaction between insulin and LH increases the expression of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and CYP17A1 mRNA, thereby increasing androgen levels [32, 33]. In addition, high insulin levels can reduce the synthesis of sex hormone-binding globulin (SHBG), which, in turn, increases the pool of free androgens in the body [28].

Insulin resistance appears to be the central etiological characteristic in most women with PCOS. Although the mechanism of insulin resistance in PCOS is not fully understood, the main defect, as we reported above, occurs in the PI3K post-receptor pathway, which mediates the metabolic effects of insulin [34]. Hyperinsulinemia plays an important role in the development of some of the phenotypic features of PCOS and, together with β -cell dysfunction, increases the risk of developing other metabolic disorders such as type 2 diabetes mellitus (DM2), hypertension, dyslipidemia, and cardiovascular disease, collectively referred to as the metabolic syndrome [35]. By increasing body weight, the post-receptor insulin PI3K pathway becomes resistant to its effects due to the formation of selective dysfunction of this pathway, which leads to compensatory hyperinsulinemia [36].

Metabolic dysfunction in PCOS: the role of androgen excess

Abdominal obesity and insulin resistance synergistically stimulate androgen synthesis in the ovaries and adrenal glands, which subsequently leads to even more fat deposition in the trunk and around the internal organs, thus creating a vicious exchange cycle [37—39]. Hyperandrogenism plays an important role in the development of metabolic disorders associated with PCOS, affecting both peripheral tissues and the central level.

The effect of hyperandrogenism on adipose tissue

There is a differential pattern of fat distribution between men and women. Women accumulate fat predominantly in subcutaneous fat depots (SAD) and especially in the gluteal and femoral areas, while men accumulate fat in the visceral depot [40].

In women with PCOS, the visceral form of obesity often predominates [37], which is mainly due to androgen excess [41]. Testosterone contributes to the accumulation of visceral fat and the development of insulin resistance by inhibiting lipolysis and stimulating lipogenesis [42]. However, the molecular mechanisms involved in chronic androgen-induced abdominal obesity remain largely unknown. Nohara K. et al. (2014) in a preclinical study of female mice showed that an excess of androgens can impair the ability of leptin to stimulate energy expenditure, which, in turn, contributes to the accumulation of visceral fat [43]. Such a change in regional fat distribution induced by androgens may have particularly detrimental metabolic consequences for patients with PCOS since the formation of visceral obesity is recognized as a risk factor for the development of the metabolic syndrome and contribute to the progression of metabolic disorders associated with this endocrinopathy [44]. A large study showed that the formation of visceral obesity in women with PCOS is due to the inability of the adipose tissue of the gluteofemoral region to properly accumulate lipids, confirming this by a decrease in the expression of genes associated with lipid metabolism (LPL, CD36, SNAIL

and ADIPOQ), angiogenesis (VEGF α , RSPO3) and genes involved in the remodeling of the extracellular matrix (FN1, COL6A1, and MMP3), as well as a decrease in lipolysis in the adipose tissue of the same area [45].

A growing body of evidence suggests that androgen excess increases the size of adipocytes in subcutaneous adipose tissue in women with PCOS [46, 47]. This hypertrophy can lead to their dysfunction, as it has been suggested that enlarged adipocytes are more susceptible to inflammation, macrophage infiltration, and apoptotic processes [48]. Interestingly, the adipose tissue in women with PCOS has a greater potential for inflammation and fibrosis, as well as a lower angiogenic capacity compared to the adipose tissue of women without PCOS.

The expression ratio of TIMP4/MMP3 in the study by Divoux A. et al. (2022) was significantly lower in women with PCOS than in controls [45]. TIMP4 is an adipogenesis activator [49], and the TIMP4/MMP3 ratio reflects the body's ability to adipogenesis [50]. Since PCOS is associated with higher levels of circulating testosterone, which is believed to contribute to the corresponding disease phenotype, the correlation between TIMP4 gene expression and circulating testosterone levels was evaluated and found to be negative [45].

Recent studies have also looked at the effect of androgens on adipocyte size and differentiation. So Echiburu B. et al. (2018) showed in their work that androgen excess increases the size of adipocytes in women with PCOS [47]. These data were confirmed in an experimental rodent study in which excessive exposure to androgens was associated with an increase in the size of adipocytes in the subcutaneous and visceral fat depot and the development of insulin resistance [51].

There is also information that androgens affect the differentiation of adipocytes, disrupting the transition of preadipocytes to mature adipocytes [52]. So Chazenbalk G. et al. (2013), examining subcutaneous adipocytes isolated from non-obese women, showed that androgens impair the differentiation of human adipocyte-derived stem cells into preadipocytes by altering the activity of bone morphogenic protein 4 (BMP4), the

effect of which was blocked after administration of an antiandrogen drug [53]. Failure to properly differentiate can lead to IR, the formation of large adipocytes filled with excess lipids and inflammatory markers [54].

It should be noted that under the action of androgens the function of adipose tissue suffers. A recent study showed that androgen production within adipose tissue, mediated by the AKR 1C 3 enzyme in PCOS, leads to adipose tissue dysfunction. This enzyme promotes the synthesis of testosterone from androstenedione, and in patients with PCOS, its increased expression was noted, thereby increasing local production of androgens. This condition led to a decrease in the processes of lipolysis and the formation of lipotoxicity, insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia. Interestingly, in vitro experiments have shown that insulin increases the expression of the AKR 1C 3 enzyme, which can exacerbate androgen production within adipose tissue and create a vicious circle, thereby increasing the severity of metabolic complications in patients with PCOS [55].

It should be added that adipose tissue is defined as an endocrine organ that produces adipokines (leptin, adiponectin, resistin, chemerin, omentin, visfatin, etc.) [56].

Adiponectin is a hormone synthesized by adipocytes that has a positive effect on the sensitivity of the whole body to insulin [57], as well as on the functional activity of pancreatic β -cells. Research by van Houten E.L. et al. (2012) confirmed the ability of androgens to reduce the level of circulating adiponectin, contributing to the development of insulin resistance in women with PCOS [58]. In an experimental study in mice, it was shown that its increased expression in adipose tissue prevents metabolic disorders associated with continuous exposure to androgens [59].

In addition to the fact that adiponectin levels are affected, it should be emphasized that androgens also decrease circulating levels of another adipokine, omentin-1. The latter has insulin-sensitizing properties and its circulating levels are negatively correlated with free testosterone levels in obese patients with PCOS [60]. Taken together, these results demonstrated that hyperandrogenism reduces the level of adipokines

with insulin-sensing properties, which may be an additional source of insulin resistance in women with PCOS.

A number of studies show that visfatin plays a role in pathways that include metabolism, inflammation, and insulin sensitivity [61, 62]. Serum levels of visfatin are higher in women with PCOS than in control women [62—64]. Thus, an increase in serum visfatin in PCOS may contribute to insulin resistance and metabolic dysfunction, which requires further study.

Folliculogenesis in PCOS: the impact of hyperandrogenism, hyperinsulinemia and obesity

In the developmental cycle of the follicles in PCOS, most of them gradually stop at an early stage of development. This disruption of folliculogenesis is the result of hyperandrogenism, hyperinsulinemia with insulin resistance, and exposure to abnormal reactive oxygen species (ROS) and inflammatory cytokines, which are present in excess in obesity. Folliculogenesis is a very complex and carefully organized process with many developmental stages that differ in terms of morphology, physiology, and molecular composition. Follicular development is regulated by endocrine signals from the pituitary gland and locally produced intraovarian factors that act in a paracrine and autocrine manner. Optimal androgen levels are required to maintain normal ovarian function [65]. Aberrant androgen levels disrupt the balance required for normal growth and maturation of follicles in various animal models, leading to a negative effect of androgens on ovarian function [66]. There is evidence that the features of the regulation of growth and differentiation of ovarian follicles by androgens depend on the stage of follicle development [3]. Androgens can inhibit the growth of antral follicles during folliculogenesis. In contrast, preantral follicles respond to androgens by stimulating follicular growth [67]. In addition, androgens inhibit FSH-induced aromatase activity in large follicle granulosa cells, thereby inhibiting follicle development. The growth and differentiation of follicles are determined by the dose of androgens. Low doses can

promote recruitment and growth of follicles, while high doses promote excessive secretion of anti-Müllerian hormone (AMH) by granulosa cells, which in turn inhibits folliculogenesis [68].

Hyperinsulinemia can also interfere with the growth and development of follicles. In the preovulatory stage of development, an increase in insulin helps to reduce the growth of large follicles, and thus reduces the likelihood of ovulation and conception. The effect becomes more evident when hyperinsulinemia is combined with an increase in LH levels [24]. In addition, the regulation of growth and differentiation of follicles by insulin is possible through the insulin-like growth factor (IGF) system. An excess of insulin can reduce the synthesis of IGF-binding proteins (IGFBP), increasing the content of free IGF-1 [69], which is a direct target of miR-323-3p [70]. Androgen stimulation results in the downregulation of miRNA-323-3p while IGF-1 is elevated. This can accelerate the apoptosis of granulosa cells and, as a result, significantly impair folliculogenesis [70]. In addition, insulin or IGF can increase vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in luteinized granulosa cells [69]. VEGF is the main regulator of physiological angiogenesis. VEGF levels and vascular flow index are elevated in women with PCOS [71]. Increased vascularization can lead to increased androgenic steroidogenesis and lead hyperandrogenism. These results suggest that an increase in VEGF levels may be one of the mechanisms relevant to the pathogenesis of PCOS.

Dysfunction of adipose tissue in obesity is characterized by increased synthesis and accumulation of pro-inflammatory cytokines, and infiltration by macrophages and other immune cells [56, 72]. Such infiltration leads to the formation of a pro-inflammatory profile (latent inflammation) in obese women, which causes disturbances in tissues throughout the body. As the study by Macarena B Gonzalez et al. (2018) intrafollicular cytokine levels (IL6, TNF α , and IL10) correlate more strongly with lipid levels than with BMI. They suggest that dyslipidemia and saturated lipotoxic fatty acids, which are elevated in the follicular fluid of obese women, are responsible for increased inflammation in ovarian tissue, which

exacerbates folliculogenesis [73]. It was previously mentioned that adipose tissue produces a number of adipokines. Leptin is a peptide hormone of adipose tissue that regulates energy metabolism. Serum leptin can be elevated in patients with PCOS, and high concentrations of leptin inhibit the expression of aromatase mRNA in granulosa cells, thereby preventing the conversion of androgens to estrogens, which leads to an increase in serum androgen levels and, ultimately, contributes to follicular atresia [14]. In recent years, adiponectin has attracted increasing attention from researchers. Adiponectin receptors, including AdipoR 1 and AdipoR 2, are expressed in female granulosa cells [74]. Adiponectin can increase IGF-1-induced progesterone and estrogen production [74]. In porcine ovarian granulosa cells, adiponectin can induce the expression of ovulation-associated proteins such as cyclooxygenase (COX)-2 and prostaglandin [75]. Therefore, a decrease in adiponectin leads to suppression of the ovulatory mechanism [76]. Moreover, adiponectin significantly reduces the secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) from hypothalamic neuronal cells, which reduces LH secretion. Thus, a decrease in its concentration in the body in patients with obesity, in combination with other factors, contributes to the development of PCOS [77].

PCOS and obesity: genetic aspects

The commonality of obesity with PCOS was also considered at the genetic level. Day F.R. et al. (2015) found an association between high BMI and PCOS based on a Mendelian randomized study of 32 single nucleotide polymorphisms (SNPs) [78]. Conclusions opposite to this opinion were made by Batarfi A.A. et al. (2019) in a randomized controlled trial that refuted the data for a single genetic component of obesity and PCOS [79]. However, Xu L. et al. (2014) identified SNP-501 A/C (rs26802) of the ghrelin gene, which has been associated with some metabolic changes in PCOS. BMI and waist-to-hip ratio were higher in PCOS patients with SNP-501 A/CA than in PCOS patients with SNP-501 A/CC. In addition, the frequency of

occurrence of the –501 A/CA allele was higher in the group of patients with PCOS [80].

The latest large-scale study of the genomic correlation and causation between obesity and PCOS was carried out by Qianwen Liu et al. (2022). Using genome-wide association studies (GWAS); they identified 15 common loci underlying PCOS and associated with obesity (9 loci between BMI and PCOS, 6 loci between waist to hip circumference and PCOS). Mendelian randomization (MR) has supported causal roles for both adult BMI and childhood BMI in PCOS. This study suggests a common genetic basis for obesity and PCOS [81].

Treatment of PCOS in patients with metabolic dysfunction

Considering the fact that today there is no specific method for treating metabolic dysregulation in PCOS, and most women with PCOS are overweight and obese, and also show insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia, which ultimately forms a risk group for the development of DM2, the initial stage of therapy is recommended diet and exercise in order to reduce body weight. To date, data from a meta-analysis including 15 studies have shown that lifestyle modification, namely diet, and exercise, contributed to the reduction of free androgen index and body weight in women with PCOS [82]. Nybacka et al. (2011) conducted a randomized comparison of the effects of diet and/or exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with PCOS. After four months, the authors noted a decrease in BMI, serum testosterone levels, and an increase in SHBG levels. At the same time, more than every second of the patients restored the menstrual cycle. These results suggest that diet and exercise alone or in combination are equally effective in improving fertility in overweight or obese women with PCOS [83]. Chan Hee Kim et al. (2022), reviewing 25 studies, noted that a combination of diet and exercise can reduce BMI and fasting blood glucose and improve tissue sensitivity to insulin. Subgroup analyzes showed that the lifestyle

modification group had significantly more patients who had normalized menstrual cycles compared to control groups [84]. However, most obese women with PCOS cannot achieve significant weight loss through lifestyle modification. For these women, the use of insulin-sensitizing drugs such as metformin is the preferred treatment. Improving insulin sensitivity while taking this group of drugs helps to reduce the level of circulating insulin and weaken the insulin-mediated stimulation of androgen production in the ovaries [1, 85].

However, the use of metformin has had conflicting results. Chan Hee Kim et al. (2020) conducted a meta-analysis including studies comparing the efficacy of metformin and lifestyle modification. The authors demonstrate no difference in the number of patients who recovered their menstrual cycle between lifestyle modification in conjunction with metformin and lifestyle modification alone. Pregnancy rates and BMI were not significantly different between the lifestyle modification group and the metformin group. Diet and exercise reduced insulin resistance and increased serum SHBG levels compared with metformin [86].

Thiazolidinediones (TZDs) are an alternative treatment for metabolic and reproductive disorders associated with PCOS. TZDs are a group of drugs that activate PPAR- γ , a nuclear receptor, resulting in increased insulin sensitivity, mainly in adipose tissue and skeletal muscle [87]. Treatment with this group of drugs has been shown to improve insulin sensitivity, lower insulin levels, and improve reproductive parameters in women with PCOS [88]. However, like metformin, TZDs have little effect on body weight or may even contribute to weight gain [89].

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs have recently emerged as novel antidiabetic drugs that have hypoglycemic effects and reduce insulin resistance and promote weight loss [90]. Given the importance of weight loss and increased insulin sensitivity in obese/overweight women with PCOS, several studies have evaluated the metabolic and reproductive effects of this group of drugs in the above cohort of patients. Studies have shown that GLP1 treatment reduces body weight and serum androgen levels normalize the

menstrual cycle in obese women with PCOS [91, 92]. Interestingly, a recent meta-analysis reported that the use of GLP-1 drugs may be more effective than metformin monotherapy in improving insulin sensitivity and other metabolic parameters [93]. Thus, drugs of the GLP-1 group can be considered as clinically beneficial drugs in the choice of tactics for managing patients with obesity and PCOS. Of note, the combined action of GLP-1 and metformin may be more effective than either drug alone for the treatment of metabolic and reproductive disorders associated with PCOS [94] and may even improve metabolic outcomes in women who previously showed poor response to the action of metformin [95]. However, despite the study results, further studies are needed to evaluate the reproductive and metabolic efficacy and safety of this drug combination in obese women with PCOS.

Bariatric surgery is widely used to treat obesity and related diseases such as type 2 diabetes, hypertension, and sleep apnea. Currently, there are few studies looking at the effectiveness of bariatric surgery for PCOS. A recent meta-analysis of nine different studies covering 234 obese patients with PCOS found that bariatric surgery reduced BMI, circulating serum glucose, and IR in patients with PCOS. The operation also helped to reduce the level of androgens in the blood, and restore the menstrual and ovulatory cycles [96]. A significant decrease in androgen levels and ovarian volume in women with PCOS was also noted by Christ J.P. et al. (2018) in their study using bariatric surgery [97]. Singh D. et al. (2020) in a prospective study that included 50 women with PCOS and obesity who underwent bariatric surgery, observed the normalization of the menstrual cycle, a decrease in the hirsute number to the minimum values, and a decrease in the level of free testosterone in the blood serum. Complete resolution of polycystic disease according to ultrasound was observed in 70 % of patients in the studied cohort [98]. The specific mechanisms by which bariatric surgery improves metabolic and reproductive dysfunction in patients with obesity and PCOS remain unclear and require further study.

Conclusion

PCOS is a heterogeneous disease and its pathogenic mechanisms remain unclear.

Analysis of the literature of the last decade shows that androgen excess not only contributes to the development of PCOS, but may also interact with several factors that exacerbate it, such as insulin resistance, hyperinsulinemia, and obesity. Interestingly, there is a genetic correlation between obesity and PCOS. A detailed study of the specific mechanisms of the relationship between androgens, insulin resistance and obesity that regulate the functioning of the female reproductive system will help identify and develop targeted treatments for women with PCOS. At the same time, priority areas are associated with risk prediction, the reduction of which is based on the normalization of body weight. To date, there are several groups of drugs for the treatment of metabolic dysfunction in women with PCOS, these include metformin, thiazolidinediones, and GLP-1 analogs. In the near future, experimental and clinical studies will focus on the potential therapeutic utility of new GLP-1-based unimolecular poly-agonists for the treatment of metabolic and reproductive disorders associated with PCOS. The metabolic efficacy and safety of these unimolecular multi-agonists compared to GLP-1 receptor agonists have recently been demonstrated in various preclinical models of obesity [99] and several of these drugs are currently being clinically evaluated for the treatment of T2DM.

Reference/ Библиографический список

1. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L., et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602—1618. doi:10.1093/humrep/dey256
2. Polycystic ovary syndrome. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/258> (In Russian).
3. Lim JJ, Lima PDA, Salehi R, Lee DR, Tsang BK. Regulation of androgen receptor signaling by ubiquitination during folliculogenesis and its possible dysregulation in polycystic ovarian syndrome. *Sci Rep*. 2017;7(1):10272. doi:10.1038/s41598-017-09880-0

4. Bertoldo MJ, Caldwell ASL, Riepsamen AH, Lin D, Gonzalez MB, Robker RL. A Hyperandrogenic Environment Causes Intrinsic Defects That Are Detrimental to Follicular Dynamics in a PCOS Mouse Model. *Endocrinology*. 2019;160(3):699—715. doi:10.1210/en.2018-00966
5. World Health Organization: Obesity and overweight fact sheet. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
6. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88. doi:10.1186/1471-2458-9-88
7. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119874042. doi:10.1177/1179558119874042
8. Wikiera B, Zubkiewicz-Kucharska A, Nocoń-Bohusz J, Noczyńska A. Metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;23(4):204—208. doi:10.18544/PEDM-23.04.0094
9. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*. 2019;92:108—120. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.002
10. Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome: is obesity a symptom? *Womens Health (Lond)*. 2013;9(6):505—507. doi:10.2217/whe.13.53
11. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618—637. doi:10.1093/humupd/dms030
12. Ollila MM, Piltonen T, Puukka K, Ruokonen A, Järvelin MR, Tapanainen JS. Weight Gain and Dyslipidemia in Early Adulthood Associate With Polycystic Ovary Syndrome: Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):739—747. doi:10.1210/jc.2015-3543
13. Koivuaho E, Laru J, Ojaniemi M, Puukka K, Kettunen J, Tapanainen JS. Age at adiposity rebound in childhood is associated with PCOS diagnosis and obesity in adulthood-longitudinal analysis of BMI data from birth to age 46 in cases of PCOS. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(7):1370—1379. doi:10.1038/s41366-019-0318-z
14. Lim JJ, Han CY, Lee DR, Tsang BK. Ring Finger Protein 6 Mediates Androgen-Induced Granulosa Cell Proliferation and Follicle Growth via Modulation of Androgen Receptor Signaling. *Endocrinology*. 2017;158(4):993—1004. doi:10.1210/en.2016—1866
15. Nanba AT, Rege J, Ren J, Auchus RJ, Rainey WE, Turcu AF. 11-Oxygenated C 19 Steroids Do Not Decline With Age in Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2615—2622. doi:10.1210/jc.2018-02527
16. Li H, Chen Y, Yan LY, Qiao J. Increased expression of P450scc and CYP17 in development of endogenous hyperandrogenism in a rat model of PCOS. *Endocrine*. 2013;43(1):184—190. doi:10.1007/s12020-012-9739-3
17. Bakhshalizadeh S, Amidi F, Shirazi R, Shabani Nashtaei M. Vitamin D 3 regulates steroidogenesis in granulosa cells through AMP-activated protein kinase (AMPK) activation in a mouse model of polycystic ovary syndrome. *Cell Biochem Funct*. 2018;36(4):183—193. doi:10.1002/cbf.3330
18. Gonzalez E, Guengerich FP. Kinetic processivity of the two-step oxidations of progesterone and pregnenolone to androgens by human cytochrome P450 17A1. *J Biol Chem*. 2017;292(32):13168—13185. doi:10.1074/jbc.M117.794917
19. Kakuta H, Iguchi T, Sato T. The Involvement of Granulosa Cells in the Regulation by Gonadotropins of Cyp17a1 in Theca Cells. *In Vivo*. 2018;32(6):1387—1401. doi:10.21873/invivo.11391
20. Xu JN, Zeng C, Zhou Y, Peng C, Zhou YF, Xue Q. Metformin inhibits StAR expression in human endometriotic stromal cells via AMPK-mediated disruption of CREB-CRTC 2 complex formation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2795—2803. doi:10.1210/jc.2014-1593
21. Martinat N, Crépieux P, Reiter E, Guillou F. Extracellular signal-regulated kinases (ERK) 1, 2 are required for luteinizing hormone (LH)-induced steroidogenesis in primary Leydig cells and control steroidogenic acute regulatory (StAR) expression. *Reprod Nutr Dev*. 2005;45(1):101—108. doi:10.1051/rnd:2005007
22. Chow LS, Mashek DG, Wang Q, Shepherd SO, Goodpaster BH, Dubé JJ. Effect of acute physiological free fatty acid elevation in the context of hyperinsulinemia on fiber type-specific IMCL accumulation. *J Appl Physiol*. 2017;123(1):71—78. doi:10.1152/jappphysiol.00209.2017
23. Hattori K, Orisaka M, Fukuda S, Tajima K, Yamazaki Y, Mizutani T, et al. Luteinizing Hormone Facilitates Antral Follicular Maturation and Survival via Thecal Paracrine Signaling in Cattle. *Endocrinology*. 2018;159(6):2337—2347. doi:10.1210/en.2018-00123
24. Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Raevskaya O.A. Essays on endocrine gynecology. Radzinsky V.E., editor. M.: Editorial Office of the journal StatusPraesens; 2020. 576 p. (In Russian) [*Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Раевская О.А. Очерки эндокринной гинекологии / под редакцией В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. 576 с.*]
25. Yang F, Ruan YC, Yang YJ, Wang K, Liang SS, Han Y. Follicular hyperandrogenism downregulates aromatase in luteinized granulosa cells in polycystic ovary syndrome women. *Reproduction*. 2015;150(4):289—296. doi:10.1530/REP-15-0044
26. Li A, Zhang L, Jiang J, Yang N, Liu Y, Cai L, Cui Y, Diao F, Han X, Liu J, Sun Y. Follicular hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome patients with normal circulating testosterone levels. *J Biomed Res*. 2017;32(3):208—214. doi:10.7555/JBR.32.20170136
27. Torre-Villalvazo I, Bunt AE, Alemán G, Marquez-Mota CC, Diaz-Villaseñor A, Noriega LG., Estrada I, Figueroa-Juárez E, Tovar-Palacio C, Rodríguez-López LA, López-Romero P, Torres N, Tovar AR. Adiponectin synthesis and secretion by subcutaneous adipose tissue

- is impaired during obesity by endoplasmic reticulum stress. *J Cell Biochem*. 2018;119(7):5970—5984. doi:10.1002/jcb.26794
28. Malini NA, Roy George K. Evaluation of different ranges of LH: FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS)—Clinical based case control study. *Gen Comp Endocrinol*. 2018;260:51—57. doi:10.1016/j.ygcn.2017.12.007
29. Munir I, Yen HW, Geller DH, Torbati D, Bierden RM, Weitsman SR, Agarwal SK, Magoffin DA. Insulin augmentation of 17 α -hydroxylase activity is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology*. 2004;145(1):175—183. doi:10.1210/en.2003-0329
30. Zhang Y, Sun X, Sun X, Meng F, Hu M, Li X., Li W, Wu XK, Brännström M, Shao R, Billig H. Molecular characterization of insulin resistance and glycolytic metabolism in the rat uterus. *Sci Rep*. 2016;6:30679. doi:10.1038/srep30679
31. Arkun Y, Yasemi M. Dynamics and control of the ERK signaling pathway: Sensitivity, bistability, and oscillations. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195513. doi:10.1371/journal.pone.0195513
32. Cadagan D, Khan R, Amer S. Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biol*. 2016;16(1):53—60. doi:10.1016/j.repbio.2015.12.006
33. Zhang G, Garmey JC, Veldhuis JD. Interactive stimulation by luteinizing hormone and insulin of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and 17 α -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17) genes in porcine theca cells. *Endocrinology*. 2000;141(8):2735-2742
34. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):137—145.
35. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: what's new? *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017;26(2):359—367. doi:10.17219/acem/59380
36. Muntoni S, Muntoni S. Insulin resistance: pathophysiology and rationale for treatment. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(1):25—36.
37. Moran LJ, Norman RJ, Teede HJ. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(3):136—143. doi:10.1016/j.tem.2014.12.003
38. Lazúrová I, Lazúrová Z, Figurová J, Ujházi S, Dravecká I, D'Alessandro B. Relationship between steroid hormones and metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome. *Physiol Res*. 2019;68(3):457—465. doi:10.33549/physiolres.934062
39. Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, Cherchi PL, Dessole S. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(3):405—419. doi:10.1007/s00404-017-4429-2
40. Tchernof A, Brochu D, Maltais-Payette I, Mansour MF, Marchand GB, Carreau AM, Kapeluto J. Androgens and the Regulation of Adiposity and Body Fat Distribution in Humans. *Compr Physiol*. 2018;8(4):1253—1290. doi:10.1002/cphy.c170009
41. Durmus U, Duran C, Ecirli S. Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:487—97. doi:10.1007/s40618-016-0582-x
42. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016;37:467—520. doi:10.1210/er.2015-1104
43. Nohara K, Laque A, Allard C, Munzberg H, Mauvais-Jarvis F. Central mechanisms of adiposity in adult female mice with androgen excess. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(6):1477—1484. doi:10.1002/oby.20719
44. Kwon H, Kim D, Kim JS. Body Fat Distribution and the Risk of Incident Metabolic Syndrome: A Longitudinal Cohort Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):10955. doi:10.1038/s41598-017-09723-y
45. Divoux A, Erdos E, Whytock K, Osborne TF, Smith SR. Transcriptional and DNA Methylation Signatures of Subcutaneous Adipose Tissue and Adipose-Derived Stem Cells in PCOS Women. *Cells*. 2022;11(5):848. doi:10.3390/cells11050848
46. Dimitriadis GK, Kyrou I, Randeva HS. Polycystic ovary syndrome as a proinflammatory state: the role of adipokines. *Current Pharmaceutical Design*. 2016;22(36):5535—5546. doi:10.2174/1381612822666160726103133
47. Echiburú B, Pérez-Bravo F, Galgani JE, Sandoval D, Saldías C, Crisosto N, Maliqueo M, Sir-Petermann T. Enlarged adipocytes in subcutaneous adipose tissue associated to hyperandrogenism and visceral adipose tissue volume in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2018;130:15—21. doi:10.1016/j.steroids.2017.12.009
48. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Gonzalez F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertility and Sterility*. 2011;95(3):1048—1058. e1041—1042. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.11.036
49. Wu Y, Lee MJ, Ido Y, Fried SK. High-fat diet-induced obesity regulates MMP3 to modulate depot- and sex-dependent adipose expansion in C57BL/6J mice. *Am. J. Physiol. Metab*. 2017;312: E58—E71. doi: 10.1152/ajpendo.00128.2016
50. Maquoi E, Munaut C, Colige A, Collen D, Lijnen HR. Modulation of Adipose Tissue Expression of Murine Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors With Obesity. *Diabetes*. 2002;51:1093—1101. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1093
51. Nohara K, Waraich RS, Liu S, Ferron M, Waget A, Meyers MS. Developmental androgen excess programs sympathetic tone and adipose tissue dysfunction and predisposes to a cardiometabolic syndrome in female mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(12): E1321-E1330. doi:10.1152/ajpendo.00620.2012
52. Puttabyatappa M, Lu C, Martin JD, Chazenbalk G, Dumesic D, Padmanabhan V. Developmental programming: impact of prenatal testosterone excess on steroidal machinery and cell differentiation markers in visceral adipocytes of female sheep. *Reproductive Sciences*. 2018;25(7):1010—1023. doi:10.1177/1933719117746767

53. Chazenbalk G, Singh P, Irge D, Shah A, Abbott DH, Dumesic DA. Androgens inhibit adipogenesis during human adipose stem cell commitment to preadipocyte formation. *Steroids*. 2013;78(9):920—926. doi:10.1016/j.steroids.2013.05.001
54. Vishvanath L, Gupta RK. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. *J. Clin. Investig.* 2019;129:4022—4031. doi: 10.1172/JCI129191
55. O'Reilly MW, Kempgowda P, Walsh M, Taylor AE, Manolopoulos KN, Allwood JW et al. AKR1C3-Mediated Adipose Androgen Generation Drives Lipotoxicity in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3327—3339. doi:10.1210/jc.2017-00947
56. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85—97. doi:10.1038/nri2921
57. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab.* 2013;2:133—141. doi:10.1016/j.molmet.2013.04.001
58. van Houten EL, Kramer P, McLuskey A, Karels B, Themmen AP, Visser JA. Reproductive and metabolic phenotype of a mouse model of PCOS. *Endocrinology.* 2012;153(6):2861—2869. doi:10.1210/en.2011-1754
59. Benrick A, Chanclon B, Micallef P, Wu Y, Hadi L, Shelton JM. Adiponectin protects against development of metabolic disturbances in a PCOS mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(34):E7187-E7196. doi:10.1073/pnas.1708854114
60. Ozgen IT, Oruculu S, Selek S, Kutlu E, Guzel G, Cesur Y. Omentin-1 level in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *Pediatrics International.* 2019;61(2):147—151. doi:10.1111/ped.13761
61. Barber TM, Franks S. Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;373(1—2):68—76. doi:10.1016/j.mce.2012.10.010
62. Yildiz BO, Bozdogan G, Otegen U, Harmanci A, Boynukalin K, Vural Z, Kirazli S, Yarali H. Visfatin and retinol-binding protein 4 concentrations in lean, glucose-tolerant women with PCOS. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(1):150—155. doi:10.1016/j.rbmo.2009.10.016
63. Cekmez F, Cekmez Y, Pirgon O, Canpolat FE, Aydinöz S, Ipcioglu OM, Karademir F. Evaluation of new adipocytokines and insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw.* 2011;22(1):32—37. doi:10.1684/ecn.2011.0279
64. Dikmen E, Tarkun I, Canturk Z, Cetinarlan B. Plasma visfatin level in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2010;27(7):475—479. doi:10.3109/09513590.2010.495796
65. Prizant H, Gleicher N, Sen A. Androgen actions in the ovary: balance is key. *J Endocrinol.* 2014;222(3): R141-R151. doi:10.1530/JOE-14-0296
66. Walters KA, Handelsman DJ. Role of androgens in the ovary. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;465:36—47. doi:10.1016/j.mce.2017.06.026
67. Rodrigues JK, Navarro PA, Zelinski MB, Stouffer RL, Xu J. Direct actions of androgens on the survival, growth and secretion of steroids and anti-Müllerian hormone by individual macaque follicles during three-dimensional culture. *Hum Reprod.* 2015;30(3):664—674. doi:10.1093/humrep/deu335
68. Pierre A, Taieb J, Giton F, Grynberg M, Touleimat S, Hachem HE, Fanchin R, Monniaux D, Cohen-Tannoudji J, di Clemente N, Racine C. Dysregulation of the Anti-Müllerian Hormone System by Steroids in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):3970—3978. doi:10.1210/jc.2017-00308
69. Stanek MB, Borman SM, Molskness TA, Larson JM, Stouffer RL, Patton PE. Insulin and insulin-like growth factor stimulation of vascular endothelial growth factor production by luteinized granulosa cells: comparison between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and non-PCOS women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2726—2733. doi:10.1210/jc.2006-2846
70. Wang T, Liu Y, Lv M, Xing Q, Zhang Z, He X, Xu Y, Wei Z, Cao Y. miR-323-3p regulates the steroidogenesis and cell apoptosis in polycystic ovary syndrome (PCOS) by targeting IGF-1. *Gene.* 2019;683:87—100. doi:10.1016/j.gene.2018.10.006
71. Ng EH, Chan CC, Yeung WS, Ho PC. Comparison of ovarian stromal blood flow between fertile women with normal ovaries and infertile women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1881—1886. doi:10.1093/humrep/deh853
72. Goossens GH, Blaak EE. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6(55). <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00055>
73. Gonzalez MB, Lane M, Knight EJ, Robker RL. Inflammatory markers in human follicular fluid correlate with lipid levels and Body Mass Index. *J Reprod Immunol.* 2018;130:25—29. doi:10.1016/j.jri.2018.08.005
74. Chabrolle C, Tosca L, Ramé C, Lecomte P, Royère D, Dupont J. Adiponectin increases insulin-like growth factor I-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Fertil Steril.* 2009;92(6):1988—1996. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.008
75. Ledoux S, Campos DB, Lopes FL, Dobias-Goff M, Palin MF, Murphy BD. Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. *Endocrinology.* 2006;147(11):5178—5186. doi:10.1210/en.2006-0679
76. Shorakae S, Abell SK, Hiam DS, Lambert EA, Eikelis N, Jona E, Sari CI, Stepto NK, Lambert GW, de Courten B, Teede HJ. High-molecular-weight adiponectin is inversely associated with sympathetic activity in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;109(3):532—539. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.11.020
77. Cheng XB, Wen JP, Yang J, Yang Y, Ning G, Li XY. GnRH secretion is inhibited by adiponectin through activation of AMP-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase. *Endocrine.* 2011;39(1):6—12. doi:10.1007/s12020-010-9375-8
78. Day FR, Hinds DA, Tung JY, Stolk L, Stykarsdottir U, Saxena R, Bjonnes A, Broer L, Dunger DB, Halldorsson BV, Lawlor DA, Laval G, Mathieson I, McCardle WL, Louwers Y,


- Meun C, Ring S, Scott RA, Sulem P, Uitterlinden AG, Wareham NJ, Thorsteinsdottir U, Welt C, Stefansson K, Laven JSE, Ong KK, Perry JRB. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat Commun*. 2015;6:8464. doi:10.1038/ncomms9464
79. Batarfi AA, Filimban N, Bajouh OS, Dallol A, Chaudhary AG, Bakhashab S. MC 4R variants rs12970134 and rs17782313 are associated with obese polycystic ovary syndrome patients in the Western region of Saudi Arabia. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):144. doi:10.1186/s12881-019-0876-x
80. Xu L, Shi Y, Gu J, Wang Y, Wang L, You L, Qi X, Ye Y, Chen Z. Association between ghrelin gene variations, body mass index, and waist-to-hip ratio in patients with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(3):144—148. doi:10.1055/s-0034-1367024
81. Liu Q, Zhu Z, Kraft P, Deng Q, Stener-Victorin E, Jiang X. Genomic correlation, shared loci, and causal relationship between obesity and polycystic ovary syndrome: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *BMC Med*. 2022;20(1):66. doi:10.1186/s12916-022-02238-y
82. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3): CD007506. doi:10.1002/14651858.CD007506.pub4
83. Nybacka Å, Carlström K, Ståhle A, Nyrén S, Hellström PM, Hirschberg AL. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011;96(6):1508—1513. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.09.006
84. Kim CH, Lee SH. Effectiveness of Lifestyle Modification in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel)*. 2022;12(2):308. doi:10.3390/life12020308
85. Nathan N, Sullivan SD. The utility of metformin therapy in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;15(1):70—83. doi:10.2174/1389201015666140330195142
86. Kim CH, Chon SJ, Lee SH. Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):7802. doi:10.1038/s41598-020-64776-w
87. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep*. 2019;19(12):151. doi:10.1007/s11892-019-1270-y
88. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:163—170. doi:10.1016/j.diabres.2017.06.011
89. Du Q, Yang S, Wang YJ, Wu B, Zhao YY, Fan B. Effects of thiazolidinediones on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2012;29(9):763—774. doi:10.1007/s12325-012-0044-6
90. Tudurí E, López M, Diéguez C, Nadal A, Nogueiras R. Glucagon-Like Peptide 1 Analogs and their Effects on Pancreatic Islets. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(5):304—318. doi:10.1016/j.tem.2016.03.004
91. Lamos EM, Malek R, Davis SN. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(4):401—408. doi:10.1080/17512433.2017.1292125
92. Jensterle M, Kravos NA, Pfeifer M, Kocjan T, Janez AA. 12-week treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide leads to significant weight loss in a subset of obese women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*. 2015;14(1):81—90. doi:10.1007/BF03401383
93. Han Y, Li Y, He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2019;39(2):332—342. doi:10.1016/j.rbmo.2019.04.017
94. Elkind-Hirsch K, Marrisonaux O, Bhushan M, Vernor D, Bhushan R. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(7):2670—2678. doi:10.1210/jc.2008-0115
95. Jensterle Sever M, Kocjan T, Pfeifer M, Kravos NA, Janez A. Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(3):451—459. doi:10.1530/EJE-13-0797
96. Li YJ, Han Y, He B. Effects of bariatric surgery on obese polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019;15(6):942—950. doi:10.1016/j.soard.2019.03.032
97. Christ JP, Falcone T. Bariatric Surgery Improves Hyperandrogenism, Menstrual Irregularities, and Metabolic Dysfunction Among Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Obes Surg*. 2018;28(8):2171—2177. doi:10.1007/s11695-018-3155-6
98. Singh D, Arumalla K, Aggarwal S, Singla V, Ganie A, Malhotra N. Impact of Bariatric Surgery on Clinical, Biochemical, and Hormonal Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Obes Surg*. 2020;30(6):2294—2300. doi:10.1007/s11695-020-04487-3
99. Brandt SJ, Gotz A, Tschop MH, Muller TD. Gut hormone polyagonists for the treatment of type 2 diabetes. *Peptides*. 2018;100:190—201. doi:10.1016/j.peptides.2017.12.021

Синдром поликистозных яичников и ожирение: современная парадигма

М.Б. Хамошина¹ , Ю.С. Артеменко¹  , А.А. Байрамова¹ ,
В.А. Рябова² , М.Р. Оразов¹ 

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, г. Москва, Российская Федерация

 iu.pavlova@yandex.ru

Аннотация. Синдром поликистозных яичников представляет собой гетерогенное эндокринное заболевание, которым страдают женщины детородного возраста. Патогенез синдрома поликистозных яичников на сегодняшний день до конца не изучен, его парадигма рассматривает генетическую детерминированность манифестации гормональных и метаболических нарушений, которые принято считать критериями верификации заболевания (гиперандрогения, олиго/ановуляция и/или поликистозная трансформация яичников при ультразвуковом исследовании). В данном обзоре рассмотрены основные пути взаимодействия гиперандрогении, инсулинорезистентности и ожирения и их роль в патогенезе синдрома поликистозных яичников, а также возможные методы лечения данной категории пациенток. В обзоре анализируется роль гиперандрогении, и инсулинорезистентности в реализации генетического сценария синдрома поликистозных яичников и выясняются причины, почему женщины с синдромом поликистозных яичников часто демонстрируют наличие «метаболического трио» - гиперинсулинемии, резистентности к инсулину и сахарного диабета 2 типа. Отмечается, что ожирение не входит в критерии постановки диагноза синдрома поликистозных яичников, но эпидемиологические данные подтверждают наличие взаимосвязи между этими заболеваниями. Ожирение, особенно висцеральное, которое часто встречается у женщин с синдромом поликистозных яичников, усиливает и ухудшает метаболические и репродуктивные исходы при синдроме поликистозных яичников, а также увеличивает резистентность к инсулину и компенсаторную гиперинсулинемию, что, в свою очередь, стимулирует адипогенез и подавляет липолиз. Ожирение повышает чувствительность тека-клеток к стимуляции лютеонизирующим гормоном и усиливает функциональную гиперандрогению яичников, повышая выработку андрогенов яичниками. Избыток массы тела ассоциирован с большим количеством воспалительных адипокинов, которые, в свою очередь, способствуют росту резистентности к инсулину и адипогенез. Ожирение и инсулинорезистентность усугубляют симптомы гиперандрогении, образуя порочный круг, способствующий развитию синдрома поликистозных яичников. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что альтернативой лекарственным средствам (метформин, тиазолидиндионы аналоги глюкагоноподобного пептида-1) может стать бариатрическая хирургия, показавшая положительные результаты лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и ожирением.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, ожирение, гиперандрогения, инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. М.Б. Хамошина — концепция и дизайн исследования; Ю.С. Артеменко, А.А. Байрамова — обзор литературы; М.Б. Хамошина, Ю.С. Артеменко Ю.С., В.А. Рябова, М.Р. Оразов — анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Этическое утверждение — неприменимо.

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

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 14.10.2022. Принята 14.11.2022.

Для цитирования: *Khamoshina M.B., Artemenko Y.S., Bayramova A.A., Ryabova V.A., Orazov M.R.* Polycystic ovary syndrome and obesity: a modern paradigm // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 4. С. 382—395. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-382-395

Corresponding author: Yulia Sergeevna Artemenko — Postgraduate Student, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, 117198, ul. Miklukho-Maklaya, 8, Moscow, Russian Federation. E-mail: iu.pavlova@yandex.ru

Khamoshina M.B. ORCID 0000-0003-1940-4534

Artemenko Y.S. ORCID 0000-0003-2116-1420

Bayramova A.A. ORCID 0000-0001-6391-940X

Ryabova V.A. ORCID 0000-0003-4292-6728

Orazov M.R. ORCID 0000-0002-1767-5536

Ответственный за переписку: Юлия Сергеевна Артеменко — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая 8. E-mail: iu.pavlova@yandex.ru.

Хамошина М.Б. SPIN-код: 6790-4499; ORCID 0000-0003-1940-4534

Артеменко Ю.С. SPIN-код: 7954-6537; ORCID 0000-0003-2116-1420

Байрамова А.А. SPIN-код: 7144-1746; ORCID 0000-0001-6391-940X


Рябова В.А. SPIN-код: 3214-5020; ORCID 0000-0003-4292-6728

Оразов М.Р. SPIN-код: 1006-8202; ORCID 0000-0002-1767-5536

DOI 10.22363/2313-0245-2022-26-4-396-403

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Prediction of infertility in patients with uterine leiomyoma

Said M. Semyatov¹ , Lemin M. Leffad²  ¹City Clinical Hospital № 64, Moscow, Russian Federation²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation Lemin.leffad@gmail.com

Abstract. Infertility is an important socio-economic problem due to the fact that planned childbearing occurs much later than three decades ago. In recent years, more attention has been paid to the role of uterine leiomyoma in the development of infertility. Uterine leiomyoma is a benign monoclonal, well-demarcated encapsulated tumor originating from the smooth muscle cells of the cervix or body of the uterus. Uterine leiomyoma is the most common uterine tumor in the reproductive age group, affecting 20—50 % of women. With conceptual changes in marriage and childbearing, the number of women over 35 with leiomyoma who want to have children has also increased significantly. The need to treat submucosal fibroids is widely recognized, but fibroids of other locations and sizes remain a clinical mystery. The purpose of the literature review was to determine the role of uterine fibroids in predicting infertility. It has been established that the incidence of uterine leiomyoma in women of reproductive age is on average about 40 %, infertility associated with this pathology occurs in 5—10 % of women. In 10 % of cases of infertility, uterine leiomyoma is the only established cause of infertility. Uterine leiomyoma is common among women of reproductive age, and as women continue to delay childbearing, an increasing number of patients will require fertility-preserving treatment options. Leiomyoma affects not only fertility but also obstetric outcomes. Women with intramural fibroids without cavity deformity have a 21 % reduction in live birth rates after in vitro fertilization compared with controls without fibroids. Despite advances in fundamental understanding of the biology of leiomyomas, the role of different fibroid variants remains a matter of discussion. The question of the negative impact of submucosal nodes on infertility today is not in doubt, and the effect of subserous and intramural nodes requires further study.

Key words: uterine leiomyoma, infertility, prediction, risk factors, submucosal, subserous, intramural nodes

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. M.L. Leffad—literature review, writing text. S.M. Semyatov—concept and design of research, writing and editing text. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

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

© Semyatov S.M., Leffad M.L., 2022



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

Ethics approval—not applicable.

Acknowledgements—not applicable.

Consent for publication—not applicable.

Received 14.10.2022. Accepted 14.11.2022.

For citation: Semyatov SM, Leffad ML. Prediction of infertility in patients with uterine leiomyoma. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(4):396—403. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-396-403

Introduction

The clinical guidelines define infertility as a disease characterized by the inability to achieve a clinical pregnancy after 12 months of regular intercourse without contraception due to an impairment of the subject's ability to reproduce, either individually or in conjunction with her partner [1]. The causes of infertility are varied, one of which is undoubtedly the uterine factor due to the presence of uterine fibroids. Leiomyoma of the uterus (Further—LU) defined as “a benign monoclonal, well-demarcated encapsulated tumor of smooth muscle cell origin of the cervix or uterine body” [2].

LU is the most common uterine tumor in the reproductive age group, affecting 20—50 % of these women and hence its association with infertility, although controversial, is always of great concern to both clinicians and patients [3].

Infertility, both primary and secondary, is a common occurrence in this disease; some studies have found that the incidence LU in women of reproductive age is up to 40 %, infertility associated with LU occurs in 5—10 % of women [4]. In other studies, primary infertility associated with LU is detected in 20—25 % of cases, secondary in 35—50 %. At the same time, the combination of LU with other factors of infertility is observed in 40—60 % of women [5]. In another study, LU is associated with 10 % of cases of infertility and is the only established cause of infertility in 1—3 % of patients [6]. At the same time, the role of LU in the development of infertility has not yet been determined, since there are numerous cases of pregnancy with a favorable outcome with multiple LU, even large ones [7].

Risk factors for uterine leiomyoma

Several risk factors for the disease have been identified, ranging from genetic predisposition to poor lifestyle habits [8].

Risk factors for developing LU include: race, age, lack of pregnancy and even delayed, early menarche, parity (protective effect), caffeine, alcohol, high blood pressure, obesity, genetic changes and others, such as a diet that includes an abundance of red meat, while smoking, possibly associated with a relative change in estrogen metabolism, reduces the risk of developing fibroids [9—10].

Symptoms and pathogenesis of uterine leiomyoma

In most cases, LU is asymptomatic, especially at the beginning of the development of the disease, with small sizes of nodes, a small number of them, which undoubtedly reduces the actual frequency of detection of this disease [11], all this against the background of a delayed first pregnancy, which in turn is a risk factor for the development of LU.

The purpose of the literature review was to determine the role of uterine fibroids in predicting infertility.

The solution of the researcher-task was carried out through analysis of corpora of scientific publications and discourse analysis, based on the definition of various mechanisms for the occurrence of such an ailment as infertility in women with uterine myoma.

Mechanisms of infertility development in uterine leiomyoma

Scientific interest in this issue is relevant and is described in many works of national and foreign scientists affecting genetics, epidemiology, hormonal aspects and molecular mechanisms of tumor development. However, there is no specific pathogenetic substantiation of the effect of LU on the reproductive function of women [12].

Analyzing this subject, it is impossible not to talk about the pathogenesis of infertility caused by LU. The beginning of everything is considered “hormonal changes that occur in a woman’s body due to changes in various departments of a single functional system: the hypothalamus-pituitary gland-ovaries-uterus. In 56—60 % of patients with LU, anovulatory cycles with varying degrees of estrogen saturation and / or biphasic menstrual cycles with luteal phase deficiency are detected [13]. In addition to hormonal disorders, there are other mechanisms for the development of infertility in LU.

Next, we consider some mechanisms of infertility development in LU.

The pathogenesis of infertility in LU is fairly well known and includes:

1. Mechanical factor (resistance to sperm, egg or embryo transport has been proposed as a mechanism to explain the effect of fibroids on fertility);

2. Dysfunctional myometrial injury (Cine MRI demonstrated accelerated mid-luteal peristalsis (defined as ≥ 2 peristaltic movements in 3 min) in the presence of intramural fibroids and reached a 40 % pregnancy rate in this population within 1 year after restoration of normal peristalsis by myomectomy);

3. Implantation disorders due to cytokine factors (decrease in the levels of certain cytokines, mainly IL-10 and glycodefin, in mid-luteal uterine lavages of women with submucosal fibroids) [3].

The effect of LU on fertility undoubtedly depends on its location [14].

Classification given by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) is of the greatest importance, since with this classification it is possible to

determine all variants of the pathogenesis of infertility due to LU.

There are a number of different mechanisms by which LU negatively affects fertility.

Mechanical factor. In addition to the fact that the promotion of spermatozoa in the uterine cavity is difficult, as well as the entry of the embryo through the fallopian tubes after fertilization, it has also been proven in a number of studies that LU leads to a change in the functional properties of the endometrium, a change in the architectonics of the endometrium with a violation of its implantation ability due to impaired blood circulation passing through the uterine arteries, LU also contributes to impaired endometrial receptivity, which determines endometrial dysfunction. According to Pritts et al. submucosal nodules causing intracavitary curvature were associated with a lower implantation rate than in LU women (3.0—11.5 % vs. 14—30 %) and an increased risk of early pregnancy loss (47 % vs. 22 %) [15,16,17]. A recent analysis has shown that submucosal, intramural, and subserous fibroids affect fertility differently, and they are mainly associated with submucosal lesions leading to implantation defects [18].

On the contrary, there is controversy as to whether LMs that do not cause distortion of the uterine cavity affect fertility. The influence of intramural and subserous nodes on the reproductive function of women remains a subject of discussion due to the inconsistency of two studies of the same year: Christopoulos G. et al. and Styer A.K. et al. [19, 20].

On the other hand, intramural fibroids in contact with the endometrium may have a very different effect on implantation than those in which the myometrium is located between the myoma and the endometrium. For example, a recent study using the FIGO classification system found that single or multiple type 3 leiomyomas ≥ 2 cm in diameter, alone or in combination, were associated with lower implantation rates as well as reduced rates of clinical pregnancy and delivery [21]. It should be emphasized that the presence of intramural and subserous myomas is associated with changes in uterine peristalsis and vascular blood flow, as well as impaired transport of spermatozoa and oocytes and embryo implantation [22]. It is worth noting that the

data show a 21 % reduction in live birth rates after in vitro fertilization (IVF) in women with intramural fibroids without cavity deformity compared to controls without fibroids [23].

Subserous fibroids, both sessile and pedunculated, that distort the outer contour of the uterus, do not appear to have a significant effect on fertility potential, despite the fact that the same study by Pritts et al. showed that the presence of fibroids, regardless of location, significantly reduced the incidence of implantation, clinical pregnancy, and current pregnancy/live birth, when the analysis was limited to subserous fibroids, no difference was observed for any of these endpoints. Therefore, subserous fibroids do not appear to affect fertility outcomes and their removal does not provide any benefit [24]. Other studies have shown that submucosal fibroids cause a blunted decidualization response with reduced release of cytokines important for implantation, such as leukocyte inhibitory factor and cell adhesion molecules [25].

Endometrial factor. This factor occupies one of the main places in the genesis of reproductive failures. “Optimal conditions for immersion of the ovum into the endometrium are noted during the “implantation window”, which corresponds to 6—10 days after the peak of luteinizing hormone (LH) in the blood, or 20—24 days of a 28-day menstrual cycle” [26]. Successful implantation is determined by a complex of structural and functional characteristics of the endometrium (genetic, proteomic and morphological), united by the term “Endometrial receptivity” [27].

The expression of genes encoding specific proteins reflects the essence of the genetic level of endometrial receptivity. The proteomic level includes: receptors for sex steroid hormones, various adhesion molecules, cytokines and growth factors that play a decisive role in the process of blastocyst implantation [26].

The results of the study show that LU causes vascular changes in the endometrium, and as a result, inflammation, which leads to the creation of an unfavorable environment for embryo implantation and, thus, to infertility [28].

Certain intrauterine cytokines in early pregnancy are believed to be responsible for implantation and early

embryonic development. Implantation is a complex process involving several factors such as HOXA-10, glycodelin, leukemia inhibitory factor and glutathione peroxidase 3 [29]. The exact cellular and molecular mechanisms that guide and control the development and growth of LU are not clearly understood. However, several factors have been implicated in the development and growth of LU, such as cytokines, chemokines, growth factors, extracellular matrix components, vasoactive substances, and miRNAs [30].

Cytokines are low molecular weight proteins that are produced and released by cells of the immune system, they regulate intercellular and intersystem interactions, determine cell survival, stimulation or suppression of their growth, differentiation, functional activity and apoptosis, and also ensure the coordination of the action of the immune, endocrine and nervous systems under normal conditions and in response to pathological influences.

Interleukins (hereinafter referred to as ILs) are a type of cytokines that were originally thought to be expressed only by leukocytes, but were later found to be produced by many other cells in the body. They play an important role in the activation and differentiation of immune cells, as well as in proliferation, maturation, migration and adhesion. ILs also have pro-inflammatory properties. Thus, the main function of IL is to modulate growth, differentiation, and activation during inflammatory and immune responses [31]. To date, many subclasses of IL are known; IL-10, which is an anti-inflammatory cytokine, the production of which is predominantly carried out by subpopulations of T cells or macrophages, plays a certain role in the pathogenesis of LU. IL-10 usually inhibits the activation of neutrophils and macrophages, which can be sources of IL-6 and TNF- α synthesis. In addition, several authors have described the unique ability of IL-10 to block cytokines and chemokines of macrophages activated by lipopolysaccharide (LPS), which can stimulate inflammatory processes [32]. Significant reductions in the levels of several cytokines, mainly IL-10 and glycodelin, have been reported in mid-luteal uterine lavages of women with submucosal fibroids.

Glycodelin is a progesterone-regulated glycoprotein secreted into the uterine cavity by secretory/decidualized endometrial glands and has properties such as angiogenesis stimulation and natural killer (NK) suppression. Glycodelin has three main isoforms that are found in different tissues and environments of the reproductive system, depending on the place of their production: amniotic fluid (glycodelin A), endometrium (glycodelin A), seminal plasma (glycodelin S) and follicular fluid (glycodelin F) [3].

Glycodelin is synthesized in the ovaries (follicle, corpus luteum), fallopian tubes, secretory endometrium, maternal part of the placenta, in men—in the seminal vesicles, this protein was found in endometriosis foci, extracts of malignant and benign tumors of the ovaries and uterus, in including LU. In the female reproductive tract, spermatozoa are exposed to glycodelin A and F, which inhibit the binding of spermatozoa to the zona pellucida. As spermatozoa migrate through the cumulus matrix, glycodelin F as well as glycodelin A-dependent inhibitory activity of gamete interaction is reduced due to the presence of a specific isoform of cumulus glycodelin, designated as glycodelin C, which has the effects of stimulating sperm binding to the zona pellucida [33]. There is also an opinion that the deficiency of glycodelin that develops with infertility of unknown origin indicates a failure of the “friend or foe system, as a result of which the spermatozoon can be perceived by the egg as a foreign cell” [34].

In addition to glycodelin’s “contraceptive” properties, it has been suggested that glycodelin is immunosuppressive by inhibiting natural killer (NK) cell activity. During implantation, glycodelin levels rise and may protect the embryo at the endometrial level from destruction of NK cells [35].

It is believed that the proliferative effects of estrogens and progesterone can be manifested through pro-inflammatory mediators: tumor necrosis factor α (TNF α), growth factors: transforming growth factor β (TGF- β), basic fibroblast growth factor (basic FGF), as well as inhibitors of apoptosis: cellular tumor antigen p53 (p53), apoptosis regulator bcl-2 (bcl-2) [36]. The HOXA10 gene also plays a certain role in the development of infertility in intramural and subserous

LM. The HOXA10 and HOXA11 genes and the protein products they encode are currently considered as one of the key regulators of endometrial receptivity during embryo implantation, which determine fertility in general [37]. HOXA-10 is responsible for cell differentiation while glycodelin is responsible for promoting angiogenesis, suppressing NK cells and inhibiting sperm binding to the zona pellucida, as already mentioned above. Typically, both factors decrease during the follicular phase and increase during implantation [29]. In an animal model, a decrease or absence of HOXA10 in the uterine endometrium leads to subfertility or infertility due to the inability of the embryo to implant, a study by Rackow and Taylor showed that HOXA10 is significantly reduced in submucosal fibroids compared with the control group, and although in patients with intramural myomas, there was a trend towards lower HOXA10 levels, this trend was not significant, in contrast, Matsusaki and colleagues showed a significant decrease in HOXA10 in patients with intramural fibroids compared with healthy controls [38], in another study of the effect of LU on the endometrium, using molecular markers of endometrial receptivity, a decrease in HOX gene expression was found throughout the endometrium, and not just over submucosal fibroids. This observation implies that impaired fertility may be due to a global effect, and not just a focal change in the endometrium that covers the fibroids [39].

In the presence of LU, both HOXA-10 and glycodelin were reduced at the time of implantation. Although the studies that have shown decreasing trends in HOXA-10 are not extreme, this decrease, which causes failure of embryo implantation, has been confirmed in an animal model. Thus, it is proposed that the reduction of both factors is the reason for the failure of embryo implantation, causing infertility [28].

Conclusion

LU is common among women of reproductive age, and as women continue to delay childbearing, an increasing number of patients will require fertility-preserving treatment options. It is worth emphasizing

that LU affects not only fertility, but also obstetric outcomes.

It is worth recognizing the progress made in the fundamental understanding of the biology of the LU. As already mentioned, the role of different variants of myomas remains a matter of debate. The question of the negative impact of submucosal nodes on infertility today is not in doubt, and the effect of subserous and intramural nodes requires further study.

References / Библиографический список

1. Female infertility. Modern approaches to diagnosis and treatment. Clinical guidelines. 2021. Ministry of Health of the Russian Federation. 81 p. (In Russian). [Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации. 2021. Министерство здравоохранения РФ. 81 с.]
2. Uterine fibroids. Clinical guidelines. 2020. Ministry of Health of the Russian Federation. 48 p. (In Russian). [Миома матки. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2020. 48 с.]
3. Purohit P, Vigneswaran K. Fibroids and Infertility. *Current obstetrics and gynecology reports*. 2016;5:81—88. doi: 10.1007/s13669-016-0162-2
4. Sevostyanova O, Lisovskaya T, Chistyakova G, Kiseleva M, Sevostyanova N, Remizova I, Buev Y. Proinflammatory mediators and reproductive failure in women with uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36:33—35. doi: 10.1080/09513590.2020.1816726
5. Olive DL, Pritts EA. Fibroids and reproduction. *Semin Reprod Med*. 2010;28(3):218—27.
6. Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Semin Reprod Med*. 2017;35 (6):473—480. doi: 10.1055/s-0037-1607264
7. Badmaeva SJ, Tschay VB, Grigoriyn ES, Polstynaya GN. Uterine fibroids: modern aspects of etiology and pathogenesis (literature review). *Mat' I ditya v Kuzbasse*. 2019;76(1):4—9. (In Russian). [Бадмаева С.Ж., Цхай В.Б., Григорян Э.С., Полстяная Г.Н. Миома матки: современные аспекты этиологии и патогенеза // Мать и Дитя. 2019. Т. 76. № 1. С. 4—9.]
8. Ciebiera M, Włodarczyk M, Słabuszewska-Józwiak A, Nowicka G, Jakiel G. Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2016;106(07):1787—1792. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.007
9. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665—686. doi: 10.1093/humupd/dmw023
10. Kim, JJ, Sefton, EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;358(2):223—231. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.044
11. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501—1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640
12. Tskhay VB, Grigoryan ES, Kostareva OV, Badmaeva SZ. Uterine fibroids and infertility: etiology, pathogenesis and modern treatment principles (literature review). *Siberian Medical Review*. 2019;(4):25—33 doi: 10.20333/2500136-2019-4-25-33. (In Russian). [Цхай В.Б., Григорян Э.С., Костарева О.В., Бадмаева С.Ж. Миома матки и бесплодие: этиология, патогенез, современные принципы лечения (обзор литературы) // Сибирское медицинское обозрение. 2019. № 4. С. 25—33.]
13. Tskhay VB, Schtoh EA. Uterine fibroids and women's reproductive function. Communication Uterine fibroids with infertility. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(4):42—47. (In Russian). [Цхай В.Б., Штох Е.А. миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2014. Т. 8. № 4. С. 42—47.]
14. Middelkoop MA, Harmsen MJ, Manyonda I, Mara M, Ruuskanen A, Daniels J, Mol BWJ, Moss J, Hehenkamp WJK, Wu O. Uterine artery embolization versus surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids: Protocol for a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021; 256: 179—183. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.027
15. Tolibova GK. Pathogenetic determinants of endometrial dysfunction in patients with myoma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):65—72. doi: 10.17816/JOWD67165-72 (In Russian). [Толубова Г.Х. Патогенетические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67. № 1. С. 65—72.]
16. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R. Prise en charge des fibromes utérins en présence d'une infertilité autrement inexplicable. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(12S): S 597-S 608. doi: 10.1016/j.jogc.2016.09.066
17. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2019;111(4):629—640. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.008
18. Sohn GS, Cho S, Kim YM, Cho CH., Kim MR, Lee SR; Working Group of Society of Uterine Leiomyoma. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci*. 2018.61(2):192—201. doi: 10.5468/ogs.2018.61.2.192
19. Christopoulos G, Vlismas A, Salim R, Islam R, Trew G, La very S. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *BJOG*. 2017;124:615—621. doi: 10.1111/1471-0528.14362
20. Styer AK, Jin S, Liu D, Wang B, Polotsky AJ, Christianson MS, Vitek W, Engmann L, Hansen K, Wild R, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, Christman GM, Christy A, Diamond MP, Eisenberg E, Zhang H, Santoro N; National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. Association of uterine fibroids and pregnancy outcomes after ovarian stimulation-intrauterine insemination for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2017;107(3):756—762.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.012
21. Yan L, Yu Q, Zhang YN, Guo Z, Li Z, Niu J, Ma J. Effect of type 3 intramural fibroids on in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertil Steril*. 2018;109(5):817—822.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.007

22. Van Heertum K, Barmat L. Uterine fibroids associated with infertility. *Womens Health (Lond)*. 2014;10(6):645—53.
23. Sunkara SK., Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2010;25(2):418—29.
24. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5926470. doi: 10.1155/2017/5926470
25. Ikhen DE, Bulun SE. Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function. *Reprod Sci*. 2018;25(5):635—643. doi: 10.1177/1933719117725827.
26. Aganezov SS, Aganezova NV, Morotskaya AV, Ponomarenko KY. Endometrial receptivity in women with disorders in reproductive system. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(3):135—142. doi: 10.17816/JOWD663135—142. (In Russian). [Аганезов С.С., Аганезова Н.В., Морозкая А.В., Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 3. С. 135—142.]
27. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015.103(4):27—32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128
28. Pier BD, Bates GW. Potential causes of subfertility in patients with intramural fibroids. *Fertility research and practice*. 2015;1;12. doi: 10.1186/s40738-015-0005-2.
29. Supermaniam S, Thye WL. Intramural fibroid and fertility— to operate or not. *Gynecol Pelvic Med*. 2019;2:31. doi: 10.21037/gpm.2019.11.01
30. Navarro A, Bariani MV, Yang Q, Al-Hendy A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:633180. doi: 10.3389/fcell.2021.633180.
31. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Interleukin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
32. Tagashira Y, Taniguchi F, Harada T, Ikeda A, Watanabe A, Terakawa N. Interleukin-10 attenuates TNF-alpha-induced interleukin-6 production in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*. 2009;91(5 Suppl):2185—92. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.052
33. Posiseeva LV, Gerasimov AM, Petrova UL. Glycodelin in obstetric and gynecological practice: past, present and future. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(3):11—22. (In Russian). doi 10.17116/repro20202603111. [Посисеева Л.В., Герасимов А.М., Петрова У.Л. Гликоделин в акушерско-гинекологической практике: прошлое, настоящее, будущее // Проблемы репродукции. 2020. 26(3):11—22. doi 10.17116/repro20202603111]
34. Galimova EF, Akmadoulina GK, Bouligin KV, Mochalov KC, Galimov CN. Glycodelin S in blood serum and ejaculate in idiopathic infertility. *Medical immunology*. 2015. Т. 17. С. 264. (In Russian). [Галимова Э.Ф., Ахмадулина Г.Х., Бульгин К.В., Мочалов К.С., Галимов Ш.Н. Гликоделин S в сыворотке крови и эякуляте при идиопатическом бесплодии // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. С. 264.]
35. Farimani Sanooe M, Alizamir T, Faramarzi S, Saidijam M, Yadegarazari R, Shabab N, Rastgoo Haghi A, Alizadeh Z. Effect of myomectomy on endometrial glutathione peroxidase 3 (GPx3) and glycodelin mRNA expression at the time of the implantation window. *Iran Biomed J*. 2014;18(2):60—6. doi: 10.6091/ibj.1222.2013
36. Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, Adam S, Kilic GS, Al-Hendy A. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Reprod Sci*. 2017;24(9):1235—1244. doi: 10.1177/1933719116678686
37. Sukhikh GT, Osipyants AI, Maltseva LI, Smolina GR, Poloznikov AA, Muzyhnek EL, Kiselev VI. Abnormal hypermethylation of the HOXA10 and HOXA11 genes in infertility associated with chronic endometritis. *Obstetrics and gynecology*. 2015;12:69—74. (In Russian). [Сухих Г.Т., Осипьянц А.И., Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Полозников А.А., Музыжнек Е.Л., Киселев В.И. Аномальное гиперметилование генов HOXA10 и HOXA11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом // Акушерство и гинекология. 2015. № 12. С. 69—74.]
38. Pier BD, Bates GW. Potential causes of subfertility in patients with intramural fibroids. *Fertil Res Pract*. 2015;1:12. doi: 10.1186/s40738-015-0005-2
39. Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2010;93(6):2027—2034. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.03.029

Прогнозирование бесплодия у пациенток с лейомиомой матки

С.М. Семятов¹ , М.Л. Леффад²  

¹Городская клиническая больница № 64, г. Москва, Российская Федерация

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

✉ Lemin.leffad@gmail.com

Аннотация. Бесплодие является важной социально-экономической проблемой, в связи с тем что запланированное деторождение происходит гораздо позже, чем три десятилетия назад. В последние годы все больше внимания уделяется

роли лейомиомы матки в развитии бесплодия. Лейомиома матки — доброкачественная моноклональная, хорошо отграниченная капсулированная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки. Лейомиома матки является наиболее распространенной опухолью матки в репродуктивной возрастной группе, поражающей 20—50 % женщин. С концептуальными изменениями в вопросах брака и деторождения число женщин старше 35 лет с лейомиомой, желающих иметь детей, также значительно увеличилось. Необходимость лечения подслизистых миом широко признана, но миомы других локализаций и размеров продолжают представлять собой клиническую загадку. Целью литературного обзора являлось определение роли миомы матки при прогнозировании бесплодия. **Выводы.** Установлено, что частота встречаемости лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста составляет в среднем около 40 %, бесплодие ассоциированной с данной патологией встречается у 5—10 % женщин. В 10 % случаев бесплодия лейомиома матки является единственной установленной причиной бесплодия. Лейомиома матки широко распространена среди женщин репродуктивного возраста, и поскольку женщины продолжают откладывать деторождение, все большему числу пациентов потребуются варианты лечения, сохраняющие фертильность. Лейомиома влияет не только на фертильность, а также на акушерские исходы. У женщин с интрамуральными миомами без деформации полостей наблюдается снижение частоты живорождения на 21 % после экстракорпорального оплодотворения по сравнению с контрольной группой без миомы. Несмотря на прогресс, достигнутый в фундаментальном понимании биологии лейомиомы, роль различных вариантов миом остается предметом для дискуссии. Вопрос об отрицательном влиянии субмукозных узлов на бесплодие на сегодняшний день не вызывает сомнений, а влияние субсерозных и интрамуральных узлов требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: лейомиома матки, бесплодие, прогнозирование, факторы риска, субмукозные, субсерозные, интрамуральные узлы

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов: М.Л. Леффад — обзор литературы, написание текста; С.М. Семятов — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

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

Поступила 14.10.2022. Принята 14.11.2022.

Для цитирования: *Semyatov S.M., Leffad M.L.* Prediction of infertility in patients with uterine leiomyoma // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 4. С. 396—403. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-396-403

Corresponding author: Leffad M.L. — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, 117198, ul. Miklukho-Maklaya, 8, Moscow, Russian Federation. E-mail: lemin.leffad@gmail.com.

Semyatov S.M. ORCID 0000-0002-0582-3618

Leffad M.L. ORCID 0000-0001-6816-3314

Ответственный за переписку: Леффад Мохамед Лемин — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8. E-mail: lemin.leffad@gmail.com.

Семятов С.Д. SPIN-код 2563-1843; ORCID 0000-0002-0582-3618

Леффад М.Л. ORCID 0000-0002-5842-5904




ИММУНОЛОГИЯ IMMUNOLOGY

DOI 10.22363/2313-0245-2022-26-4-404-421

**ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW**

Иммунотерапия на современном этапе: виды и тактика применения

А.А. Корженевский^{1,2}  , Н.П. Корженевская¹ ¹ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа, Российская Федерация² Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация koral@ufanet.ru

Аннотация. Сумма воздействий всех отрицательных факторов на организм человека проявляется, в том числе в виде формирования дисбаланса в работе иммунной системы, что приводит к нарушению распознавания и элиминации чужеродных веществ самого разнообразного происхождения. Это проявляется в повышении частоты развития воспалительных процессов, риске их хронизации, развитии осложнений, выявлении в качестве возбудителя оппортунистической или условно-патогенной флоры, в том числе с атипичными биологическими свойствами и антибиотикорезистентностью. Использование в лечении только этиотропной химиотерапии не позволяет достичь достаточного контроля над многими инфекционными заболеваниями. Целью настоящего обзора являлся поиск дополнительных, альтернативных подходов воздействия на противоионфекционный иммунитет. Проведен анализ стратегии, основанной на использовании при лечении пациентов модуляции иммунного ответа и определены её преимущества перед традиционным антимикробным лечением. Обсуждается понятие «иммунотерапия», предполагающее разнообразные воздействия на иммунную систему с целью прекращения патологического процесса. В обзоре выделяются основные виды иммунотерапии — местная, общая, комбинированная и моноиммунотерапия, а также активная и пассивная, специфическая и неспецифическая. В обзоре приводятся убедительные данные о необходимости соответствия иммуномодуляторов ряду требованиям, анализируются различные способы их классификации и области применения. Подчеркивается необходимость применения иммуностропных препаратов на основании комплексного обследования, учитывая соответствие характера клинических проявлений выраженности изменений в иммунологических показателях. Проанализированные данные позволяют сделать вывод, что

© Корженевский А.А., Корженевская Н.П., 2022

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

иммуномодулирующая терапия может использоваться для восстановления функции иммунной системы до показателей физиологической нормы после тяжелого воспалительного процесса на этапе иммунореабилитации.

Ключевые слова: иммунитет, иммунотерапия, иммуномодуляторы, иммунокоррекция

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов: А.А. Корженевский— концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов; Н.П. Корженевская — анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности. Хотелось бы выразить слова признательности переводчику языковой школы Know and Speak (г. Уфа) Корженевской А.А.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 18.08.2022. Принята 21.09.2022.


Для цитирования: Корженевский А.А., Корженевская Н.П. Иммуноterapia на современном этапе: виды и тактика применения // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 4. С. 404—421. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-404-421

Immunotherapy at the modern stage: types and tactics of application

Alexey A. Korzhenevsky^{1,2}  , Nina P. Korzhenevskaya¹ 

¹Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

 koral@ufanet.ru

Abstract. The sum of the effects of all negative factors on the human body is manifested, including in the form of an imbalance in the work of the immune system, which leads to a violation of the recognition and elimination of foreign substances of the most diverse origin. This is manifested in an increase in the frequency of development of inflammatory processes, the risk of their chronicity and the development of complications, the identification of opportunistic or conditionally pathogenic flora as a pathogen, including those with atypical biological properties and antibiotic resistance. The use of etiotropic chemotherapy alone in the treatment does not allow achieving sufficient control over many infectious diseases. The purpose of this review was to investigate additional, alternative approaches to influencing anti-infective immunity. An analysis of the strategy based on the use of modulation of the immune response in the treatment of patients was carried out and its advantages over traditional antimicrobial treatment were determined. The concept of «immunotherapy» is discussed, which implies a variety of effects on the immune system in order to stop the pathological process. The review highlights the main types of immunotherapy - local, general, combined and

monoimmunotherapy, as well as active and passive, specific and nonspecific. The review provides convincing data on the need for immunomodulators to meet a number of requirements, analyzes various ways of classifying them and their areas of application. The necessity of using immunotropic drugs on the basis of a comprehensive examination is emphasized, taking into account the correspondence between the nature of clinical manifestations and the severity of changes in immunological parameters. The analyzed data allow us to conclude that immunomodulatory therapy can be used to restore the function of the immune system to the physiological norm after a severe inflammatory process at the stage of immunorehabilitation.

Key words: immunity, immunotherapy, immunomodulators, immunocorrection

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. A.A. Korzhenevsky—concept and design of the study, collection and processing of materials; N.P. Korzhenevskaya—analysis of the obtained data, writing the text. All authors have made significant contributions to the manuscript writing, read and approved final version before publication.

Conflicts of interest statement. Authors declare no conflict of interest.

Ethics approval—not applicable.

Acknowledgements. I would like to express my gratitude to the translator of the Know and Speak language school (Ufa) Korzhenevskaya A.A

Consent for publication—not applicable.

Received 18.08.2022. Accepted 21.09.2022.

For citation: Korzhenevsky A.A., Korzhenevskaya N.P. Immunotherapy at the modern stage: types and tactics of application. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(4):404—421. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-404-421

Введение

Иммунная система (ИС) выполняет одну из важнейших функций в организме — обеспечение его генетического гомеостаза. Она выявляет, распознает и нейтрализует в организме патогенные вещества самого разнообразного происхождения — как экзогенной природы (микробы, вирусы, простейшие), так и эндогенно образующиеся (собственные измененные клетки, в т. ч. опухолевые) [1]. На состояние иммунобиологической защиты влияет множество факторов: образ жизни человека, состояние экологии, сбалансированность питания, наследственная предрасположенность, физическая активность, наличие стрессов и т. д. Она зависит также от правильности выбранной тактики терапии при развитии того или иного заболевания. Сумма воздействий всех отрицательных факторов на ор-

ганизм человека реализуется, в том числе в виде формирования дисбаланса в работе ИС. Это влечет за собой разнообразные негативные последствия. В государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» говорится: «В настоящее время отмечается неуклонный рост числа как хронических, аутоиммунных, так и разнообразных инфекционных заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами» [2].

Актуальная на сегодня клинико-эпидемиологическая ситуация позволяет констатировать, что использование в лечении только этиотропной химиотерапии не позволяет достичь достаточного контроля над многими инфекционными заболеваниями. Этот вывод лежит в основе поиска дополнительных, альтернативных подходов воздействия на проти-

воинфекционный иммунитет (ИМ), в частности, основанных на его модуляции. Существуют серьезные резервы, позволяющие улучшить результаты лечения многих заболеваний. Это — создание безопасных и действенных лекарственных препаратов для осуществления иммунокоррекции, а также дальнейшее совершенствование методологии ее использования. Так, в согласительном документе, созданном международной экспертной группой в Комитете по изучению новых направлений в антимикробной химиотерапии, было подчеркнуто, что стратегия, основанная на использовании модуляции иммунного ответа (ИО) при лечении пациентов, характеризуется определенными преимуществами перед традиционным антимикробным лечением.

Иммунотерапия

Понятие «иммунотерапия» (ИТ) предполагает разнообразные воздействия на ИС с целью прекращения патологического процесса. Под ИТ понимают также метод лечения различных инфекционных заболеваний через создание искусственного ИМ против них, или же усиление имеющегося.

Выделяют следующие виды иммунотерапии [3]:

– общая — введение в организм лекарственного препарата для осуществления его воздействия на всю лимфоидную систему;

– местная (или регионарная ИТ) — осуществляется введением лекарственного препарата или в очаг, или на очаг повреждения, что достигается использованием электрофореза, промывания полостей, использованием ингаляций и разнообразных методов воздействия на факторы местного иммунитета, к примеру, слизистые оболочки верхних дыхательных путей [4]. Данный вид ИТ позволяет снизить риск побочного негативного эффекта от проводимой ИТ при достижении максимальной концентрации препарата в зоне патологии;

– комбинированная — осуществляется введением нескольких лекарственных препаратов или использованием одновременно нескольких методов лечения с целью оказать позитивное воздействие на разные звенья ИМ; или совме-

ние разнообразных способов местного и общего воздействия;

– моноиммунотерапия — использование изолированно ИТ без сочетания с этиотропным лечением (чаще всего применяется на этапе иммунореабилитации).

Понятие «иммунокоррекция» предполагает различные способы терапии, способствующие коррекции в работе ее дефектных звеньев. Понятие «иммуномодуляция» предполагает воздействие на ИМ организма, которое заключается в достижении нормализации уровня различных показателей ИС путем повышения или снижения их значений.

Задачи иммунотерапии:

– замещение недостающих факторов иммунной реактивности;

– повышение недостаточной иммунной реактивности;

– снижение чрезмерно повышенной иммунореактивности или блокирование провоспалительных цитокинов и собственно Т- и В-клеток, которые потенциально участвуют в патогенезе заболевания (например, при аутоиммунной патологии и аллергии).

Применение того или иного метода ИТ необходимо тщательно обосновывать. Неоптимальный выбор тактики ИТ и выбор лекарственного препарата могут привести к нежелательным результатам. Например, необоснованное продолжительное использование иммуностимуляторов может вызвать подавление ИМ, спровоцировать аллергическую реакцию или запустить аутоиммунный процесс, а чрезмерное использование депрессантов вызовет избыточное ослабление ИМ, что чревато развитием или обострением инфекционных заболеваний, вплоть до сепсиса.

По механизму действия иммунотропные лекарственные препараты подразделяются на иммунодепрессанты, иммуностимуляторы и иммуномодуляторы [5, 6].

Иммунодепрессанты — иммунотропные лекарственные препараты, приводящие к угнетению ИО.

Иммуностимуляторы — иммунотропные лекарственные препараты, приводящие к усилению ИО [7].

Для чего применяются иммуномодуляторы? Они применяются тогда, когда при развитии патологического процесса возникает необходимость в восстановлении измененных функций ИС, что необходимо как для полного выздоровления, так и для ускорения этого процесса. Те иммуномодуляторы, которые обладают и иммунотропностью и способны при этом нормализовать негативные изменения конкретных звеньев ИС (фагоцитоза, клеточного или гуморального звена), относятся к группе иммунокорректоров (иммуномодуляторы непосредственного, или точечного действия). К иммуномодуляторам относятся лекарственные средства, которые характеризуются иммунотропной активностью и в терапевтических дозах способны восстанавливать функции ИС (в первую очередь — функцию защиты). Лечебный эффект от их применения существенно зависит от исходного уровня ИМ пациента.

Ранее считалось, что существуют три основные группы заболеваний, при которых целесообразно применение иммуномодуляторов: иммунодефициты, аллергические и аутоиммунные процессы [8]. Сейчас, учитывая последние достижения клинической иммунологии, к заболеваниям, при которых целесообразно применение иммуномодуляторов, стали относить и онкопатологию [9—11]. Развитие онкопатологии тесно связано с нарушениями в осуществлении контроля над онкогенными вирусами, а также с нарушениями в контроле над образующимися собственными аномальными клетками. ИТ опухолей направлена на угнетение опухолевого роста и активацию противоопухолевого ИО. Задача ИТ при ее применении при лечении злокачественных опухолей состоит в преодолении паралича цензорной функции ИС, восстановлении способности иммунологического надзора над опухолевыми антигенами и, как следствие, угнетения опухолевого роста.

Ранее считалось, что при аллергических заболеваниях применение иммуномодуляторов целесообразно только тогда, когда данная патология осложняется какими-либо клиническими проявлениями вторичной иммунной недостаточности. В этих ситу-

ациях воздействие иммуномодуляторов направлено на ликвидацию у пациента инфекционного очага, что порой позволяет улучшить клиническую динамику основного заболевания. Но в этой ситуации иммуномодулирующая терапия не выступает в качестве этиотропной и не направлена на основную причину заболевания.

Иммунотропные лекарственные средства

С развитием технологии получения препаратов на основе моноклональных антител (МКАТ) появились лекарственные средства, воздействующие на ИС и успешно используемые для лечения аллергических заболеваний. Это, например, Дупилумаб, блокирующее передачу импульсов интерлейкином (ИЛ) -4 и -13 (применяется при атопическом дерматите, бронхиальной астме) [12, 13]; Реслизумаб, связывающее ИЛ-5, что приводит к прерыванию процессов активации, роста и дифференциации эозинофилов в дыхательных путях и снижению их содержания в крови (применяется при бронхиальной астме, аллергическом рините); Меполизумаб, нейтрализующее и связывающее эффекты ИЛ-5 (применяется при бронхиальной астме) [14].

В настоящее время при лечении аутоиммунных заболеваний широко применяются иммунотропные препараты, которые относятся к группе иммунодепрессантов. Их эффект направлен на подавление активности аутоиммунного воспалительного процесса, что сопровождается хорошим и быстрым клиническим эффектом. Но такое лечение направлено не на причину заболевания, а на патогенез, поэтому его нельзя считать этиотропным. На современном этапе в лечении аутоиммунной патологии широко используются лекарственные препараты, приводящие к глубокому угнетению ИС, что прямо или косвенно приводит к снижению интенсивности аутоиммунного воспаления, что обеспечивается, в том числе использованием и МКАТ.

Терапевтические МКАТ могут существенно отличаться друг от друга по способу воздействия. Как отмечает Е.М. Мерзляк с соавторами, «они

могут блокировать растворимый лиганд, угнетая его активность, или связываться с рецептором на поверхности клетки-мишени, тем самым блокируя взаимодействие рецептора с лигандом, угнетая транслирующий рецептором сигнал или вызывая апоптоз. Первыми МКАТ, разрешенными FDA для использования в лечении воспалительных аутоиммунных заболеваний (2002 г.) были препараты, содержащие МКАТ к фактору некроза опухоли (ФНО). За последнее время перечень мишеней, ассоциированных с развитием аутоиммунных заболеваний, против которых получены МКАТ, пополнился новыми цитокинами, такими как ИЛ -1, -6, -12, -15, -17, -18 и -23» [15].

На сегодня при лечении ревматоидных аутоиммунных заболеваний используется широкий ряд препаратов МКАТ против ФНО — Голимумаб, Цертолизумаб, Адалимумаб, Инфликсимаб. Использование в клинической практике МКАТ, блокирующих как ИЛ, так и их рецепторы, порой сопровождалось лучшим эффектом, чем применение классических иммунодепрессантов. Однако учитывая, что и те и другие препараты вызывают угнетение иммунного ответа, риск возникновения инфекционных осложнений присущ каждой из этих групп препаратов. При этом описанные препараты МКАТ, как и иммунодепрессанты, хоть и помогают достичь клинического эффекта, но не позволяют устранить причину развития самого аутоиммунного заболевания [15].

Получена группа МКАТ, которые способны взаимодействовать с поверхностными клеточными рецепторами, тем самым оказывая влияние на целые клеточные субпопуляции (CD 2, -3, -4, -8, -19, -20, -22). На основании результатов клинических испытаний первым препаратом на основе МКАТ к CD 20, проявившим свою эффективность в достижении замедления прогрессирования рассеянного склероза, стал Окрелизумаб. В 2017 г. он был зарегистрирован FDA в качестве препарата для лечения первично-прогрессирующего рассеянного склероза, и в тот же год он был разрешен к применению в РФ для лечения рецидивирующих форм и первично-прогрессирующего рассеянного склероза. Итогом его

применения является селективное уменьшение количества В-клеток. Препарат Ритуксимаб — МКАТ против CD 20-рецептора — применяется для лечения миастении, ревматоидного артрита, системной волчанки, рассеянного склероза, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунных васкулитов. Длительность клинического эффекта — около полугода. Интересно, что после использования данного препарата клинический эффект мог развиваться не сразу, а по истечению нескольких месяцев. Однако длительная ремиссия была отмечена только в 20 % случаях. Было установлено, что использование Теплизумаба и Отеликсизумаба, представляющих из себя препараты МКАТ против Т-лимфоцитов (направлены против CD 3-рецептора) при диабете 1-го типа, сопровождается временной приостановкой гибели β -клеток поджелудочной железы.

Еще одним из направлений, позволяющих добиться улучшения результатов лечения аутоиммунных заболеваний, является целенаправленное увеличение содержания в крови *Treg* и синтеза ими супрессионных цитокинов. В системе ИМ присутствуют клетки *Treg*, так называемые регуляторные Т-лимфоциты, которые обеспечивают феномен иммунологической толерантности. Они супрессируют интенсивность ИО, что приводит к угнетению агрессивности аутоиммунного воспаления. Клетки, *Treg* характеризуются тем, что выделяют такие цитокины, как ИЛ-10, —35, *TGF β* , которые способны снижать уровень развившегося воспаления; эти клетки за счет активации гранзим/перфоринового механизма активируют в эффекторных клетках регулируемый процесс программируемой клеточной гибели; они подавляют функцию активность дендритных клеток. Одним из таких препаратов является Трегализумаб, клинически апробированный в 2016 г. Он связывается с уникальным эпитопом на мембране CD 4-клеток, что индуцирует дифференцировку CD 4+-лимфоцитов в направлении *Treg*.

Еще один препарат для лечения некоторых форм рассеянного склероза — Натализумаб. Это МКАТ — селективный ингибитор молекул адгезии. Итогом его применения является угнетение миграции мо-

нонуклеарных лейкоцитов через эндотелий сосудов в очаг воспаления.

Задачи иммуотропной терапии

Иммуотропная терапия регулирует и восстанавливает нарушенный ИО, пользуясь специфическими и неспецифическими методами и разнообразными препаратами биологической и химической природы. В классификации иммуотропных препаратов в зависимости от происхождения, представленной А.В. Карауловым и соавторами, «выделяют две группы: препараты эндогенного происхождения (естественные), которые получены из компонентов, свойственных непосредственно организму (цитокины, антитела и другие активные в иммунологическом плане вещества), и препараты экзогенного происхождения, которые получены из растительного, микробного, животного материала или синтетического происхождения (различные иммуномодуляторы)» [16].

Основной точкой применения иммуномодуляторов являются вторичные иммунодефицитные состояния, которые проявляются частыми рецидивами заболевания, тяжело поддающимися терапии инфекционно-воспалительными заболеваниями любой локализации и различной этиологии. Под иммунной недостаточностью, или иммунодефицитным состоянием подразумевается недостаточная способность со стороны ИС в распознавании, элиминации и (или) запоминании антигенной структуры (т.е. снижении функции механизмов иммунологической памяти) чужеродных агентов (и прежде всего — инфекционных). Особенностью при этом является преобладание оппортунистической или условно-патогенной флоры в качестве возбудителя, а также выявление патогенной флоры, которая характеризуется атипичными биологическими свойствами, часто формирующейся антибиотикорезистентностью.

По мнению И.А. Новикова, «подозрение на наличие у пациента вторичной иммунной недостаточности должно основываться на результатах комплексного обследования — сбора подробного

анамнеза жизни, истории развития заболевания, оценке клинических проявлений патологического процесса, результатах клинико-лабораторного и иммунологического обследования» [17]. Для констатации и верификации иммунологических нарушений требуется их лабораторная диагностика [18]. В иммунологической лабораторной диагностике, используемой в клинической практике, принято выделять несколько этапов. Первый этап включает тесты начального исследовательского уровня, которые выявляют существенные дефекты в функционировании ИС. Этот этап еще называют ориентировочным. На втором этапе используют более сложные иммунологические тесты, проводится углубленный анализ состояния ИС. Он проводится при подозрении на редкие формы иммунной недостаточности. На этом этапе часто проводят тесты для анализа противоопухолевого, трансплантационного или противовирусного ИМ. Третий этап иммунологического исследования проводится в исследовательских лабораториях, где могут поставить реакцию бласттрансформации на стимуляторы-митогены, оценить особенности распределения белков в ответ на применение стимуляторов, а также провести молекулярно-генетические исследования.

Иммуномодуляторы должны соответствовать следующим требованиям [19]:

- обладать иммуотропной активностью;
- оказывать влияние на систему ИМ;
- восстанавливать функцию иммунной защиты;
- иметь хорошую совместимость с другими лекарственными средствами (в первую очередь антибактериальными, противовирусными, противомикотическими препаратами);
- иметь достаточный профиль эффективности и безопасности;
- иметь возможность использования в лечении пациентов с аллергической патологией;
- иметь минимальные возрастные ограничения;
- иметь минимум ограничений по использованию при сопутствующей патологии;
- желательно наличие нескольких лекарственных форм;

– препарат должен быть официально зарегистрирован в Фармакологическом государственном комитете в качестве иммуномодулятора [1, 5].

Как отмечают Р.М. Хаитов и Б.В. Пинегин (1997), оценивая необходимость применения иммуномодуляторов, среди пациентов можно выделить три группы:

1. имеющие одновременно клинические признаки нарушения работы ИМ и изменения иммунологических лабораторных показателей;

2. имеющие только клинические проявления иммунопатологии без изменений иммунологических показателей (выявляемых, как правило, тестами первого уровня);

3. у которых выявляются только лабораторные отклонения в показателях иммунного статуса без клинических проявлений нарушений со стороны ИС.

Очевидно, что проведение иммунокоррекции показано в первой клинической группе. Применение иммунокоррекции в комплексе лечения второй и третьей групп на первый взгляд не очевидно. Для пациентов второй группы необходимо оценить целесообразность и направление углубленного иммунологического обследования для выявления вероятных и более глубоких иммунологических нарушений. Прежде чем решать вопрос с ИТ, за пациентами третьей группы целесообразно организовать наблюдение с целью выявления возможных причин, которые вызвали изменение исходных иммунологических показателей. Если за время наблюдения на фоне стабильного клинического состояния у пациента будут сохраняться прежние изменения иммунологических показателей и не проявятся факторы, которые могли бы послужить причиной выявленных иммунологических изменений, то, вероятно, данные отклонения являются вариантом индивидуальной нормы. Если же выявленные изменения в иммунограмме были реакцией на какой-либо временный раздражитель, то со временем уже будет иметься положительная динамика иммунологических показателей.

При назначении иммуномодулирующей терапии целесообразно придерживаться следующих принципов [20]:

– применение иммуномодулирующей терапии не заменяет этиотропную;

– при назначении иммуномодулирующей терапии должна быть персонализация (по результатам исследования иммунного статуса);

– иммуномодулирующая терапия может назначаться как для лечения, так и для профилактики (например, длительных и частых ОРВИ у детей).

Иммуномодуляторы восстанавливают механизмы иммунорегуляторной защиты организма от инфекции. Они не могут выступать в качестве альтернативных средств в целевой иммунофармакотерапии. Они являются препаратами второй линии, которые обеспечивают повышение эффективности этиотропной терапии.

Иммуномодуляторы включают в комплекс терапии со следующими клиническими целями [21]:

– улучшить результаты от этиотропной противомикробной терапии;

– увеличить длительность ремиссии основного заболевания и снизить частоту и продолжительность его обострений;

– снизить риск появления инфекционно-воспалительных осложнений на фоне назначенной иммуносупрессии.

По мнению Лусс Л.В., «объективными показаниями к назначению иммуномодуляторов можно считать [21]:

– наличие клинических проявлений вторичной иммунной недостаточности;

– профилактика инфекционных осложнений и нормализация ИО после завершения химио- и радиотерапии у пациентов с онкологической патологией;

– профилактика инфекционных осложнений и нормализация ИО у часто болеющих людей; пациентов, получивших облучение малыми дозами радиации, контактирующих с агрессивными химическими факторами (во время профессиональной деятельности) или находящихся в условиях неблагоприятного экологического окружения;

– септическое состояние;

– перед назначением аллерген-специфической ИТ (АСИТ) у пациентов, страдающих аллергиче-

скими заболеваниями на фоне вторичной иммунной недостаточности, которая затрудняет проведение специфического лечения».

По мнению других авторов, абсолютными показаниями для назначения иммуностропных препаратов считаются [20]:

– первичные иммунодефицитные состояния (исключением является селективная недостаточность IgA, в лечении которой не назначаются препараты иммуноглобулинов);

– трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга;

– сепсис;

– хронический кожно-слизистый кандидоз.

В.А. Ревякина с соавторами считает, что «относительными показаниями для назначения иммуномодулятора считаются:

– наличие клинических проявлений хронического инфекционно-воспалительного заболевания, которое трудно поддается традиционной терапии;

– лечение детей, которые болеют ОРВИ 9 и более раз в год, длительно и с осложнениями;

– лечение детей, страдающих атопическим дерматитом, с сопутствующей персистирующей инфекцией» [20].

Амбулаторно иммуностропные препараты показаны следующим группам часто болеющему детскому населению [20]:

– при наличии хронических заболеваний рото- и носоглотки;

– при наличии хронических заболеваний дыхательных путей, как верхних, так и нижних;

– при наличии частых рецидивирующих инфекций, когда дети заболевают даже на фоне своевременного назначения и проведения адекватной терапии;

– с частыми персистирующими вирусными инфекциями, которые подтверждены лабораторно.

Установлено, что возможность человека противостоять возбудителям различных заболеваний инфекционной природы, в том числе и особо опасным, обусловлена не только возможностями специфического ИМ, но и неспецифическими защитными механизмами. Именно уровень исходного

состояния неспецифической резистентности организма в существенной степени оказывает влияние на исход и течение любой инфекционной патологии. В связи с этим был сформулирован еще один принцип назначения иммуномодулирующей терапии. Так, считается целесообразным ее назначение при экстренной профилактике инфекций, когда в условиях чрезвычайных обстоятельств (стресс на фоне техногенной катастрофы, стихийных бедствий и др.) у людей, как правило, формируются вторичные иммунодефицитные состояния. По мнению С.И. Жукова с соавторами, «для повышения эффективности проводимой экстренной профилактики инфекционных заболеваний необходимо комбинировать применение этиотропных лекарственных препаратов с иммуномодулирующими средствами» [22].

Классификация иммуностропных препаратов

Существует несколько вариантов классификаций иммуностропных препаратов [16, 18, 23]. Вот одна из них:

I. Препараты бактериального происхождения: лизаты микроорганизмов — Рибомунил, Иммуновак-ВП-4, Исмиген, Биостим, ИРС-19, Имудон, Рузам, Флонивин-БС, Бронхо-Ваксом, Бронхо-Мунал и др.; препараты синтетического происхождения — Ликопид.

II. Препараты растительного происхождения: Иммунал, элеутерококк, китайский лимонник, женьшень, боярышник, левзея, эхинацея.

III. Мед и продукты пчеловодства: маточное молочко, прополис.

IV. Медиаторы, цитокины и гормоны:

1. Препараты тимуса: природного происхождения — Тималин, Тактивин, Тимотропин; синтетического происхождения — Имунфан, Тимоген.

2. Препараты костного мозга: синтетического происхождения — Серамил, природного происхождения — Миелопид.

3. Интерфероны (ИНФ): природного происхождения — Лейкинферон, ИНФ лейкоцитарный; рекомби-

нантные препараты—Реаферон, Интрон А, Виферон Реальдерон и др.

4. Индукторы синтеза ИНФ: синтетического происхождения—Амиксин, Полудан, Полигуацил, Амплиген, Циклоферон, природного происхождения—Ларифан, Ридостин, Гозалидон, Кагоцел, Мегасин, Рогасин, Саврац;

5. Интерлейкины: Ронколейкин, Беталейкин.

6. Моноцито-гранулоцито-макрофагальные колониестимулирующие факторы: лейкоцитарный Трансфер фактор, Нейпоген, Граноцит, Лейкомакс.

7. Фактор некроза опухоли.

V. Производные полиэтиленпиперазина: Полиоксидоний.

VI. Препараты, содержащие нуклеиновые кислоты: синтетического происхождения—Пентоксил, Метилурацил; природного происхождения—Зимозан, Нуклеинат натрия.

VII. Сульфопиримидиновые производные: Диуцифон.

VIII. Производные имидазола: Левамизол.

IX. Иммуноглобулины: иммуноглобулин человека нормальный, иммуноглобулин человека донорский, иммуноглобулин человека для в/венного введения, Актогамм, Цитотект, Интраглобин, иммуноглобулин противоаллергический.

X. Производные аминофталгидразида: Галавит.

XII. Моноклональные антитела: против *IgE* (Omalizumab), к ФНО- α (Infliximab) и др.

XIII. Иммунодепрессанты: Циклоспорин, антилимфоцитарный глобулин, Тимодепрессин и др.

По происхождению иммуномодуляторы подразделяют на экзогенные, эндогенные и химически чистые. Применение экзогенных иммуномодуляторов целесообразно при выявленных нарушениях в работе макрофагально-моноцитарного звена, состоянии Т- и В-клеточного звеньев ИС, что клинически проявляется рецидивирующими инфекционно- и гнойно-воспалительными заболеваниями в организме. Механизм их действия основан на стимуляции функциональной активности фагоцитов, усилении внутриклеточного киллинга поглощенных антигенов. Данные препараты вызывают повышение синтеза провоспалительных цитокинов, что обеспе-

чивает профиль поддержки клеточного и гуморального ИМ. С другой стороны, все это опосредованно способствует усилению продукции сывороточных и секреторных антител, увеличению содержания антигенспецифических Т-киллеров и Т-хелперов и достижению лучшего клинического эффекта.

Основные представители экзогенных иммуномодуляторов—это антигены (АГ) микробных клеток, которые являются продуктами микробного происхождения. Условно их можно разделить на 3 поколения. К первому поколению относится вакцина БЦЖ, которая применяется в клинической практике в США и в странах Европы в качестве иммуностимулятора с 1950 г. Вакцина БЦЖ характеризуется способностью активировать факторы как приобретенного, так и врожденного ИМ. В РФ при лечении рака мочевого пузыря используется Уро-БЦЖмедак (БЦЖ-вакцина) и Имурон-Вак.

Продигиозан и Пирогенал—иммуномодуляторы микробного происхождения первого поколения. Это полисахариды бактериальной стенки. Продигиозан—один из первых отечественных иммуномодуляторов, высокополимерный липополисахаридный комплекс. Его получают из микроорганизма *Bacillus prodigiosum*. В настоящее время Продигиозан применяется достаточно редко. Пирогенал способен активировать макрофаги, тем самым усиливать фагоцитоз, стимулировать продукцию ИЛ-1, который вызывает пролиферацию целого ряда клеток ИС, усиливает индукцию эндогенных ИНФ, ФНО, синтез ИЛ-2 (необходимого для роста лимфоцитов), продукцию активных форм кислорода.

К микробным препаратам первого поколения также относятся Постеризан и Постеризан форте. Данные препараты используются для местного применения. В их составе содержатся инактивированные компоненты микробных клеток *E.coli*. Препараты активируют Т-систему ИМ, а также фагоцитарную активность лейкоцитов и неспецифические факторы ИМ, активируют клетки ретикулоэндотелиальной системы, снижают экссудацию сосудов, нормализуют их проницаемость. Применение данных препаратов вызывает усиление регенеративной способности у поврежденных тканей.

Микробные экзогенные иммуномодуляторы второго поколения выпускаются в различных формах. Они имеют различный набор бактериальных лизатов, и, в зависимости от этого, разные показания к применению. Однако у всех препаратов данной группы общий механизм действия — все они способны оказывать специфический (вакцинирующий, т.е. против конкретных АГ бактерий) и неспецифический (иммуностимулирующий) эффект. К ним относятся: Бронхомунал, Рибомунил, Бронхо-Ваксом, Уро-Ваксом, Исмиген, ИРС-19, Имудон. Они представляют собой комплекс стандартизованных лизатов тех бактерий, которые наиболее часто являются этиологической причиной развития различных заболеваний. Установлено, что макромолекулы, которые получают при лизисе микробных клеток, оказывают стимулирующее действие на дендритные клетки, которые отвечают за активацию и врожденного, и приобретенного ИМ. Иммуномодуляторы, включающие в свой состав бактериальные лизаты, способны вызывать стимуляцию генерации активированных клеток, которые в последующем, после очередного контакта с АГ, становятся эффекторными клетками, вызывая тем самым индукцию ИМ против этих АГ.

Препараты ИРС-19, Бронхо-Ваксом и Бронхомунал содержат смесь бактериальных лизатов от 8 до 19 видов. Инструкция к данным препаратам рекомендует их использовать с целью профилактики и лечения как острых, так и рецидивирующих инфекционных заболеваний с поражением дыхательных путей. Уро-Ваксом и Солко-Уровак применяются в комплексе лечения и профилактике хронической инфекции мочевыводящих путей.

К микробным экзогенным иммуномодуляторам третьего поколения относится отечественный препарат Ликопид — препарат полусинтетического происхождения. Он обладает способностью стимулировать функциональную активность фагоцитоза (как бактерицидную, так и цитотоксическую); способствует пролиферации Т- и В-лимфоцитов; активирует гуморальное звено ИС, усиливая синтез специфических антител. Ликопид широко применяется в комплексе лечения патологий, сопрово-

ждающихся вторичными иммунодефицитными состояниями [24, 25].

В группу иммуномодуляторов эндогенного происхождения входят:

- иммунорегуляторные пептиды костномозгового и тимического происхождения;
- иммуномодуляторы из группы цитокинов.

Лабораторными показаниями для назначения эндогенных иммуномодуляторов являются выявленные нарушения Т-клеточного ИО, недостаточность синтеза антител, следствием чего является частая манифестация хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, торпидных к традиционным методам лечения.

В случае выявленных нарушений в синтезе и продукции антител достаточно эффективным является применение в качестве иммуномодуляторов препаратов иммунорегуляторных пептидов костномозгового происхождения — Серамила, Миелопида, Бивалена. Основной мишенью для них являются В-лимфоциты. Данные препараты усиливают митотическую активность клеток костного мозга, стимулируют их дифференцировку в направлении зрелых В-лимфоцитов, а также вызывают усиление дифференцировки костномозговых клеток в сторону пре-Т-лимфоцитов, стимулируют гранулоцитопоз, активируют функциональную активность фагоцитов, экспрессию DR-антигенов.

Широко используются иммуномодуляторы из группы эндогенного происхождения — тимические иммунорегуляторные пептиды — Тимоген, Тимоптин, Тималин, Т-активин, Вилон и др. На их основе был синтезирован новый препарат — Имунофан, обладающий способностью усиливать реакции фагоцитоза, стимулировать клеточный и гуморальный ИМ, восстанавливать баланс окислительно-антиокислительных реакций организма, снижать продукцию медиаторов воспаления.

Иммуномодуляторы из группы цитокинов являются белками активированных клеток ИС и обеспечивают межклеточные взаимодействия. К этой группе относятся индукторы ИФН (Циклоферон,

Амиксин и др.), сами ИФН, ИЛ, колониестимулирующие факторы (КСФ), ФНО и др.

Среди ИЛ выделяют препараты естественного происхождения (Суперлимф, Лейкинферон и др.) и рекомбинантные (Ронколейкин, Беталейкин и др.). Ронколейкин стимулирует активацию, дифференцировку, пролиферацию НК-клеток, Т-, В-лимфоцитов, что сопровождается усилением антибактериальной, противовирусной и антигрибковой активности. Беталейкин индуцирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-клеток, синтез КСФ, что приводит к активации лейкопоэза. Препарат стимулирует клетки-предшественники различных ростков кроветворения к последующей пролиферации, способствует усилению фагоцитоза, стимуляции синтеза макрофагами: ИЛ-6,-8, ФНО- α ; стимуляции Т-лимфоцитами выработки ИЛ-2,-4, ИФН- γ .

Природные ИФН продуцируются культурой клеток лейкоцитов человека, которые предварительно были простимулированы вирусами. Рекомбинантные, или генно-инженерные ИФН, продуцируются в лабораторных условиях бактериями, в геном которых для этих целей встроен ген ИФН. Отличительной особенностью препаратов данной подгруппы является то, что все они продуцируются вне человеческого организма. Это позволяет минимизировать стоимость производства ИФН и исключить риск передачи инфекционного материала от донора человеку.

Из группы ИФН для клинического использования в РФ зарегистрированы Офталмоферон, Герпферон, Гриппферон, Инфагель, Кипферон, Реаферон-ЕС Липинт, ИФН- α 2b (Виферон) и др. Данные препараты применяются для лечения часто рецидивирующих, хронических инфекционно-воспалительных заболеваний преимущественно вирусной этиологии, которые сопряжены с вторичными иммунодефицитными состояниями.

Индукторы синтеза ИФН стимулируют образование эндогенных ИФН. Считается, что они способны оказывать более длительный клинический эффект и, в отличие от экзогенного ИФН, не подавляют синтез собственных аутологических

ИФН. Индукторы ИФН проявляют противовирусные и иммуномодулирующие свойства, вызывают активацию клеток моноцитарно-макрофагального ряда, Т-цитотоксических лимфоцитов, активируют антителообразование. Считается, что данные иммуномодуляторы отличаются между собой по скорости индукции ИФН и составу индуцируемых ИФН разными клетками-мишенями. Спектр биологических эффектов препаратов данной группы сильно зависит от индивидуальной чувствительности к ним самого пациента, от способности препарата индуцировать синтез эндогенного ИФН различными клетками ИС, от скорости образования ИФН, от дозы препарата, от возраста пациента. Длительное и бесконтрольное применение препаратов ИФН или их индукторов без учета перечисленных факторов может быть сопряжено с негативным воздействием на иммунопоэз и проявиться парадоксальным эффектом, когда вместо активации ИС развивается иммуносупрессия. Препараты ИФН или их индукторы в высоких дозах способны подавлять клеточную пролиферацию. Это нашло свое применение при лечении ряда онкологических заболеваний.

К наиболее перспективным и эффективным иммуномодуляторам относится группа химически чистых веществ. Препараты из данной группы имеют ряд несомненных преимуществ перед другими иммуномодуляторами. Это обусловлено тем, что химическим синтезом в структуру лекарственного препарата закладываются именно те свойства, которые от него хотят получить. Данные препараты характеризуются по своему составу химической чистотой. Иммуномодуляторы биологического происхождения содержат в своем составе балластные примеси, которые могут быть причиной развития нежелательных реакций. Химически чистые лекарственные препараты в этом плане существенно более безопасны. По происхождению группу химически чистых иммуномодуляторов можно рассматривать как вариант экзогенных иммуномодуляторов, поскольку они синтезируются вне человеческого организма.

Среди химически чистых иммуномодуляторов можно выделить группы низкомолекулярных и вы-

сокомолекулярных препаратов. К первым относятся Галавит, Гепон, Глутоксим, Аллоферон, Имунорикс. Эти препараты способны стимулировать факторы врожденного и приобретенного ИМ. Ко второй группе химически чистых иммуномодуляторов относится Полиоксидоний, которому характерен комплексный эффект: иммуномодулирующий, детоксицирующий, антиоксидантный и противовоспалительный. Его иммуномодулирующие свойства реализуются через активацию фагоцитоза и антителообразования, а также стимуляцию Т-клеточного ИО. Полиоксидоний вызывает активацию синтеза ИЛ-1, -6, ФНО при условии их исходно сниженного содержания. Он не влияет на эти цитокины при их исходно высоком уровне (даже вызывает некоторое снижение продукции), что исключает возможность формирования гиперактивации ИС на фоне его приема. Стимуляция ИО Полиоксидонием не сопровождается истощением резервных возможностей гемопоэза. Применение Полиоксидония не сопровождается изменением клеточного состава крови в здоровом организме с исходно нормальными иммунологическими показателями. Препарат не вызывает нарушений в нормальных механизмах торможения иммунных реакций, не оказывает негативного влияния на естественные процессы формирования и функционирования имеющихся Т-супрессоров.

Виды иммунотерапии

Классически ИТ подразделяется на следующие основные виды: активная и пассивная, специфическая и неспецифическая [26].

Неспецифическая ИТ — это применение иммунотропных лекарственных средств в комплексе лечения как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний. Она предполагает использование разнообразных средств, оказывающих воздействие на различные звенья ИС, включая физические и химические факторы, но воздействующие именно неспецифически. Выделяют неспецифическую ИТ активную и пассивную.

Активная неспецифическая ИТ подразумевает воздействие на функционирование ИС факторами,

неспецифичными по отношению к АГ (возбудителю) заболевания. Она включает использование цельноклеточных микробных стимуляторов, низкомолекулярных иммуностимуляторов микробного происхождения, иммуномодуляторов немикробного происхождения (растительных, синтетических), пробиотиков, индукторов ИФН и цитокинов, а также могут использоваться нетрадиционные средства профилактики и терапии [27].

Активная неспецифическая ИТ, используемая для терапии опухолевого процесса, основана на применении некоторых производных бактериальных продуктов, цитокинов, синтетических гормонов и молекул. С этой целью используют ФНО- α , GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), ИФН- α , ИЛ-2, -7, -12, -15, -21 [10]. Первым цитокином, который официально начал применяться в лечении лейкемии и меланомы, стал ИФН- α , вторым — ИЛ-2, используемый для лечения меланомы.

Основным направлением пассивной неспецифической ИТ является использование адаптивной клеточной терапии, основанной на повышении активности эффекторных клеток, достигаемой вне организма, с последующим введением их в организм пациента. Она включает в себя применение цитокинов, препаратов, полученных из пептидов тимуса и из костного мозга, и их синтетические аналоги, нормальные иммуноглобулины, фактор переноса, стволовые клетки, клетки крови, клетки эмбриональной печени.

При пассивной неспецифической ИТ злокачественных новообразований в качестве субстрата используют лимфокинактивированные CD8⁺ Т-лимфоциты (lymphokine-activated killer, LAK), которые получают из периферических мононуклеарных клеток крови человека через культивирование *in vitro* с ИЛ-2; CD8⁺ Т-лимфоциты, которые получают из периферических мононуклеарных клеток крови человека через активацию *in vitro* в присутствии ИНФ- γ , ИЛ-1, -2 и анти-CD3 МКАТ (cytokine-induced killer, CIK); CIK, которые изначально культивируют в присутствии дендритных клеток (DC—CIK); опухольинфильтрирующие лимфоциты (tumor-infiltrating

lymphocyte, TIL), которые получают от пациентов, уже страдающих опухолевым процессом, и др. [28]. Первые положительные результаты клинических исследований от применения опухольинфильтрирующих лимфоцитов у пациентов, страдающих метастатической меланомой, были получены в 1988 г. На сегодня успешно закончены испытания совместного использования опухольинфильтрирующих лимфоцитов с ИЛ-2 у пациентов с раком легкого и метастатической меланомой.

Специфическая ИТ предполагает использование препаратов АГ или антител, обладающих свойствами специфичности по отношению к аллергену или возбудителю. По механизму действия различают активную, когда ИС активно отвечает на введенный препарат (АГ или аллерген — применяется для лечения некоторых аллергических заболеваний с целью десенсибилизации эффекторных клеток; вакцины, получаемые методом полного или частичного обезвреживания вирусов и бактерий, но при этом с полным сохранением их иммуногенных свойств, используются для профилактики ряда хронических инфекций), и пассивную, когда в организм вводятся готовые защитные факторы — антитела в виде антисывороток или иммуноглобулинов (используются для лечения инфекционных заболеваний, при оказании неотложной помощи при отравлении ядами); использование препаратов, полученных на основании конъюгации специфических антител с эффекторными изотопами или токсинами — применяются при лечении новообразований; использование специфических антител с эффектом блокирующей активности по отношению к провоспалительным факторам — применяются при профилактике и лечении криза отторжения трансплантата, терапии аутоиммунных заболеваний.

Основным компонентом вакцин при активной специфической ИТ злокачественных новообразований являются вирусные либо опухолеассоциированные АГ. Ожидаемый эффект от этих препаратов заключается в индукции ИО, направленного против конкретной опухоли. Влияние данных препаратов нацелено на повышение эффективности презентации опухолеассоциированных АГ антигенпрезентиру-

ющими клетками ИС для Т-лимфоцитов-эффекторов, на созревание специфически направленных против данных АГ эффекторных Т-лимфоцитов, формирование иммунологической памяти. Если основным компонентом вакцин являются вирусные АГ, то ожидаемый эффект заключается в предотвращении полномасштабной инфекции, вызванной данным вирусом [29]. Так, мишенью для превентивной противоопухолевой вакцинации против рака шейки матки является HPV (вирус папилломы человека), который ассоциируется с высоким риском развития данной патологии. В клинической практике широко применяются профилактические вакцины против вируса гепатита В. В доклинических исследованиях *in vivo* на мышах с развившемся колоректальным раком проявила эффективность вакцина против вируса кори MV (oncolytic measles virus).

С целью создания подобных вакцин применяются опухолеассоциированные антигены. Примером превентивной вакцины этого класса является вакцина, полученная на основе пептида E 75, ассоциированного с протеином HER 2/neu, который начинает интенсивно экспрессироваться при раке молочной железы.

Следует отметить, что все лечебные вакцины способны оказывать на ИС как специфическое, так и неспецифическое стимулирующее действие.

Пассивная специфическая ИТ в лечении онкологической патологии основана на введении в организм опухолеспецифичных антител, которые активированы опухолевыми АГ [30]. Особенность МКАТ является то, что они являются результатом деления одного клеточного клона, синтезируются плазмочитами против одного АГ, и способны только его специфически связывать. Введение в организм данных антител блокирует действие соответствующего рецептора, который участвует, например, в прогрессии опухолевого роста. К положительному эффекту в борьбе со злокачественными новообразованиями может привести блок таких рецепторов, как EGFR (рецептор эпидермального фактора роста, стимулятора злокачественной трансформации и клеточной пролиферации), VEGF-A (рецептор фактора роста сосудистого эндотелия, способного

стимулировать пролиферацию эндотелиальных клеток и усиливать проницаемость сосудов), IL-2Ra (CD25) (рецептор, который экспрессируется регуляторными Т-лимфоцитами), PD-1 (Programmed cell death-1) (рецептор, который принимает участие в дифференцировке иммунных клеток и их пролиферации); CTLA-4 (рецептор, экспрессирующийся на мембране эффекторных Т-лимфоцитов, способных «выключать» их цитотоксическую активность); HER-2 (рецептор эпидермального фактора роста человека, который участвует в патогенезе и развитии рака молочной железы), CD 20 (корцептор, присутствующий на мембране В-лимфоцитов, высоко экспрессирующийся при неходжкинской лимфоме).

На сегодня разрешены к применению следующие препараты: Цетуксимаб — для лечения колоректального рака и рака головы и шеи, Бевацизумаб — для лечения глиобластомы, рака легких, рака молочной железы, колоректального рака, почечно-клеточной карциномы, одновременно с химиотерапией — первичного перитонеального рака, рака шейки матки, фаллопиевых труб и яичников, Трастузумаб — для лечения рака молочной железы, Ритуксимаб — для лечения В-клеточной неходжкинской лимфомы и хронического лимфоцитарного лейкоза.

Необходимо несколько слов сказать о таком новом направлении в медицине, как иммунореабилитация (иммунореабилитология). По мнению Караулова А.В. с соавторами, «иммунореабилитация изучает процессы, позволяющие восстановить нарушенные функции ИС до показателей физиологической нормы комплексом лечебно-профилактических мероприятий (как медикаментозных, используя лекарственные иммуномодуляторы, так и немедикаментозных методов) с целью достижения как можно более полного выздоровления пациента после острой стадии заболевания, или достижения стойкой и длительной клинико-иммунологической ремиссии при хроническом процессе» [31].

На сегодняшний день актуальна задача иммунореабилитации после перенесенной коронавирусной инфекции в связи с тем, что при SARS-CoV-2 формируются выраженные нарушения в функциони-

ровании ИС, и, в первую очередь, в ее клеточном звене. Чтобы уменьшить тяжесть последствий от COVID-19, необходимо продолжать изучение механизмов формирующихся иммунных нарушений при данной патологии и продолжать клинические исследования для совершенствования методов иммунокоррекции с целью подбора наиболее эффективных иммуотропных препаратов [32, 33].

Выводы

Современная ситуация в клинической медицине характеризуется наличием двух взаимообусловленных и взаимосвязанных процессов — это рост аллергической, аутоиммунной патологии, хронических инфекционных заболеваний, обусловленных оппортунистическими микробами или условно-патогенной флорой, и одновременное снижение иммунологической реактивности организма [5]. Дальнейшее совершенствование методологии применения ИТ как метода, позволяющего повысить иммунологическую реактивность организма на фоне комплекса лечения основного заболевания, несет в себе существенный потенциал для улучшения результатов лечения.

Библиографический список

1. Михайлова Н.А. Особенности проведения клинических исследований иммуномодулирующих препаратов бактериального происхождения // Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть II. М.: Гриф и К. 2012. С. 196—9.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2013. 152 с.
3. Короткая Н.А., Мишинов С.В., Ступак В.В., Тыринова Т.В., Леплина О.Ю., Останин А.А., Черных Е.Р. Комбинированная иммунотерапия в лечении глиальных опухолей головного мозга // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27066> (дата обращения: 13.08.2022).
4. Полевищиков А.В., Рязанцев С.В. Преимущества местной иммунотерапии в лечении и профилактике ринофарингитов // Лечащий врач. 2002. № 7—8. С. 68—70.
5. Немировская Т.И., Ковтун В.П., Абрамцева М.В., Александрова Н.В., Тарасов А.П., Салахова Р.Д., Волков В.А., Мерку-

- лов В.А. Иммуномодуляторы бактериальной природы, зарегистрированные в Российской Федерации // Биопрепараты. 2014. № 3. С. 19—26.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М.: Фармарус Принт. 2005. 27 с.
7. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммуно-терапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов // Лечащий врач. 2010. № 4. С. 9.
8. Фёдоров Ю.Н., Клюкина В.И., Романенко М.Н., Богомоло-ва О.А., Денисенко А.Н. Стратегия и принципы иммунокоррекции и иммуномодулирующей терапии // Вестник НовГУ. 2015. № 86. С. 84—86.
9. Vaxevanis C.N., Perez S.A., Papamichail M. Cancer immunotherapy // *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009. V. 46. № 4. P. 167—189.
10. Zhou J. Advances and prospects in cancer immunotherapy // *New Journal of Science*. 2014. P. 1—13.
11. Raval R.R., Sharabi A.B., Walker A.J., Drake C.G., Sharma P. Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer // *J Immunother Cancer*. 2014. № 2. P. 14. doi: 10.1186/2051-1426-2-14
12. Harada N., Ito J., Takahashi K. Clinical effects and immune modulation of biologics in asthma // *Respiratory Investigation*. 2021. V. 59. № 4. P. 389—396. doi: 10.1016/j.resinv.2021.03.003
13. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev // Clin Immunol*. 2017. V. 13. № 5. P. 425—437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443.
14. Ненашева Н.А. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии // Медицинский Совет. 2018. № 15. С. 44—52.
15. Мерзляк Е.М., Сырко Д.С., Мусаткина Е.А., Израельсон М.А. Использование моноклональных антител для терапии аутоиммунных заболеваний // Вестник РГМУ. 2018. № 6. С. 164—169. doi: 10.24075/brsmu.2018.094.
16. Караулов А.В., Кокушков Д.В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекциях дыхательных путей у детей // Детские инфекции. 2007. Т. 6. № 4. С. 68—70.
17. Новикова И.А. Вторичные Иммунодефициты: клинико-лабораторная диагностика (лекция) // Проблемы здоровья и экологии. 2009. Т. 1. № 19. С. 29—34.
18. Намазова-Баранова Л.С., Ганковская Л.В., Астафьева Н.Г. Основы клинической иммунологии и аллергологии: учебное пособие. М.: ПедиатрЪ, 2016. 152 с.
19. Булгакова В.А. К вопросу применения иммуномодуляторов в лечении и профилактике респираторных вирусных инфекций у детей // Медицинский Совет. 2016. № 17. С. 56—61.
20. Ревякина В.А., Астафьева Н.Г., Генне Н.А., Калюжин О.В. Обновленный согласительный документ ПРИМА в помощь практическому врачу // Педиатрия. Consilium Medicum. 2021. № 2. С. 109—112. doi: 10.26442/26586630.2021.2.200992.
21. Лусс Л.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018. № 4 (55). С. 4—18. doi: 10.24411/2500-1175-2018-00017
22. Жукова С.И., Хабарова И.А., Топорков А.В., Викторов Д.В., Агеева Н.П., Сенина Т.В. Совершенствование экстренной профилактики и лечения опасных инфекций с помощью иммуномодуляторов // Астраханский медицинский журнал. 2019. Том 14. № 3. С. 20—36. doi: 10.17021/2019.14.3.20.36
23. Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Маргиева Т.В., Вознесенская Н.И. Иммуномодулирующая терапия у детей с частыми респираторными инфекциями // Педиатрическая фармакология. 2011. № 6. С. 108—113.
24. Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид — ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики) // Иммунология. 2020. Том 41. № 2. С. 174—183. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183
25. Колесникова Н.В., Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Коков Е.А., Андропова Т.М. Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении атопических заболеваний // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18. № 1. С. 15—20. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-15-20
26. Южакова Д.В., Ширманова М.В., Сергеева Т.Ф., Загайнова Е.В., Лукьянов К.А. Иммунотерапия злокачественных новообразований (обзор) // Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8. № 1. С. 173—182.
27. Шамшева О.В. Вакцинация и здоровье человека // Детские инфекции. 2015. № 4. С. 6—12.
28. Restifo N.P., Dudley M.E., Rosenberg S.A. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response // *Nat Rev Immunol*. 2012. Vol. 12. N4. P. 269—281.
29. Schlom J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward // *J. Natl Cancer Inst*. 2012. Vol. 104. N8. P. 599—613.
30. Scott A.M., Wolchok J.D., Old L.J. Antibody therapy of cancer // *Nat Rev Cancer*. 2012. Vol. 12. N4. P. 278—287.
31. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 11. С. 100—108.
32. Костинов М.П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Пособие для врачей. М.: Группа МДВ. 2020. 111 с.
33. Гурьянова С.В., Кудряшова Н.А., Катаева А.А., и др. Современные методы увеличения сопротивляемости острым респираторным инфекциям // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2021. - Т. 25. №3. С. 181-195. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-181-195

References

- Mihaylova NA. Features of clinical trials of immunomodulatory drugs of bacterial origin. In: *Guidelines for clinical trials of drugs*

- (*immunobiological drugs*). Part II. Moscow: Grif i K. 2012:196—9. (In Russian).
2. On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2012. State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2013. (In Russian).
 3. Korotkaja NA, Mishinov SV, Stupak VV, Tyrinova TV, Leplina OJu, Ostanin AA, Chernyh ER. Combined immunotherapy in the treatment of glial brain tumors. *Modern problems of science and education*. 2017;6. (In Russian).
 4. Polevshhikov AV, Rjazancev SV. Advantages of local immunotherapy in the treatment and prevention of rhinopharyngitis. *The attending physician*. 2002;7—8:68—70. (In Russian).
 5. Nemirovskaya TI, Kovtun VP, Abramtseva MV, Alexandrova NV, Tarasov AP, Salakhova RD, Volkov VA, Merkulov VA. Immunomodulators of bacterial origin registered in the Russian Federation. *Biopreparation (Biopharmaceuticals)*. 2014;3:19—26. (In Russian).
 6. Haitov RM, Pinegin BV. Modern immunomodulators. Classification. The mechanism of action. Moscow: *Farmus Print*. 2005:27 p. (In Russian).
 7. Afinogenova VP, Lukachev IV, Kostinov MP. Immunotherapy: mechanism of action and clinical use of immunocorrecting drugs. *The attending physician*. 2010;4:9. (In Russian).
 8. Fjodorov JuN, Kljukina VI, Romanenko MN, Bogomolova OA, Denisenko AN. Strategy and principles of immunocorrection and immunomodulating therapy. *Vestnik NovGU*. 2015;86:84—86. (In Russian).
 9. Baxevanis CN., Perez SA., Papamichail M. Cancer immunotherapy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009;46(4):167—189.
 10. Zhou J. Advances and prospects in cancer immunotherapy. *New Journal of Science*. 2014:1—13.
 11. Raval RR, Sharabi AB, Walker AJ, Drake CG, Sharma P. Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer. *J Immunother Cancer*. 2014;2:14. doi: 10.1186/2051-1426-2-14
 12. Harada N, Ito J, Takahashi K. Clinical effects and immune modulation of biologics in asthma. *Respir Investig*. 2021;59(4):389—396. doi: 10.1016/j.resinv.2021.03.003
 13. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425—437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443
 14. Nenashveva NM. Severe eosinophilic bronchial asthma: new therapeutic options. *Meditinskiy sovet Medical Council*. 2018;15:44—52. (In Russian).
 15. Merzlyak EM, Syrko DS, Musatkina EA, Israelson MA. The use of monoclonal antibodies in autoimmunity treatment. *Vestnik RGMU.RU*. 2018;6(4):164—169. doi: 10.24075/brsmu.2018.094 (In Russian).
 16. Karaulov AV, Kokushkov DV. Immunomodulators: classification, principles and practice of respiratory infections in children. *Children Infections*. 2007;6(4):268—70. (In Russian).
 17. Novikova IA. Secondary Immunodeficiency: clinic-laboratory diagnostics (lecture). *Problems of health and ecology*. 2009;1(19):29—34. (In Russian).
 18. Namazova-Baranova LS, Gankovskaja LV, Astaf'eva NG. Fundamentals of *Clinical Immunology and Allergology: textbook*. Moscow: *Pediatr*. 2016:152 p. (In Russian).
 19. Bulgakova VA. On issue of immune modulators application in therapy and prevention of respiratory viral infections in children. *Meditinskiy sovet*. 2016;17:56—61. (In Russian).
 20. Reviakina VA, Astaf'eva NG, Geppe NA, Kaliuzhin OV. Updated PRIMA consensus document to assist the practicing physician. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;2:109—112. doi: 10.26442/26586630.2021.2.200992 (In Russian).
 21. Luss LV. Secondary immunodeficiency conditions in children. The clinician's view on the appointment of immunomodulatory therapy. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2018;4(55):4—18. doi: 10.24411/2500-1175-2018-00017 (In Russian).
 22. Zhukova SI, Khabarova IA, Toporkov AV. Improving emergency prevention and treatment of dangerous infections using immunomodulators. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2019;14(3):20—36. doi: 10.17021/2019.14.3.20.36 (In Russian).
 23. Vishneva EA, Alekseeva AA, Margieva TV, Voznesenskaya NI. Immune-response modulating therapy in children with recurrent respiratory infections. *Pediatric Pharmacology*. 2011;6:108—113. (In Russian).
 24. Guryanova SV, Khaitov RM. Glucosaminylmuramyl dipeptide—GMDP: effect on mucosal immunity (on the issue of immunotherapy and immunoprophylaxis). *Immunologiya*. 2020;41(2):174—183. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183 (In Russian).
 25. Kolesnikova NV, Kozlov IG, Guryanova SV, Kokov EA, Andronova TM. Clinical and immunological efficiency of muramyl dipeptide in the treatment of atopic diseases. *Medical Immunology*. 2016;18(1):15—20. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-15-20 (In Russian).
 26. Juzhakova DV, Shirmanova MV, Sergeeva TF, Zagajnova EV, Luk'janov KA. Immunotherapy of malignant neoplasms (review). *Modern technologies in medicine*. 2016;8(1):173—182. (In Russian).
 27. Shamsheva OV. Vaccination and human health. *Childhood infections*. 2015;4:6—12. (In Russian).
 28. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(4):269—281.
 29. Schlom J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward. *J. Natl Cancer Inst*. 2012;104(8):599—613. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs033>
 30. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):278—287.
 31. Karaulov AV, Kalyuzhin OV. Immunotherapy of infectious diseases: problems and prospects. *Therapeutic Archive*. 2013;85(11):100—108. (In Russian).
 32. Kostinov MP. *Fundamentals of immunorehabilitation in new coronavirus infection (COVID-19). A manual for doctors*. Moscow: Gruppya MDV. 2020. 111 p. (In Russian).
 33. 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

Ответственный за переписку: Корженевский Алексей Арнольдович — доктор медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог, хирургическое отделение № 3, Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Российская Федерация, 450005, Республики Башкортостан, г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132; доцент кафедры Репродуктивного здоровья человека с курсом иммунологии (по курсу иммунологии) Института дополнительного профессионального образования Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 450008, Республики Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: koral@ufanet.ru.

Корженевский А.А. SPIN-код 1561-6464; ORCID 0000-0002-8758-7822

Корженевская Н.П. SPIN-код 3573-4950; ORCID 0000-0002-6388-7257

Corresponding author: Korzhenevsky Alexey Arnoldovich — PhD, MD, Allergist-Immunologist, Surgical Department No. 3, Health Ministry of the Republic of Bashkortostan State Budgetary Health Institution Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, 450005, st. Dostoevsky, d. 132, Ufa, Bashkortostan, Russia, Republic of; Associate Professor of the Department of Human Reproductive Health with the course of Immunology (according to the course of Immunology) of the Institute of Additional Professional Education Bashkir State Medical University, 450008, st. Lenina, 3, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation. E-mail: koral@ufanet.ru.

Korzhenevsky A.A. ORCID 0000-0002-8758-7822

Korzhenevskaya N.P. ORCID 0000-0002-6388-7257




DENTISTRY СТОМАТОЛОГИЯ

DOI 10.22363/2313-0245-2022-26-4-422-430

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Dental implants osseointegration in patients with osteoporosis

Marina H. Hammouri  , Karina M. Salekh 

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
 dr.hmarina@gmail.com

Abstract. The successful use of surgical and medical methods of jaw bone tissue restoration has been convincingly confirmed in clinical practice. At the same time, technologies are being developed to improve the osseointegration of dental implants in patients with osteoporosis. The use of various implant coatings, as well as systemic therapy, demonstrate the emergence of new directions in the treatment of patients with partial or complete secondary edentulism with concomitant osteoporosis. This trend is relevant in modern medicine. Information was obtained from the PubMed database, using the keywords «osteoporosis» and «osseointegration» and «dental implantation» and «zoledronic acid» from 2016 to 2022. Articles were selected based on experimental work. Numerous studies have shown that bone tissue is an effective indicator of osteoporotic changes. The main changes in bone tissue in osteoporosis are emphasized—a decrease in bone volume, deterioration of the microarchitecture of the trabecular bone and processes that prevent osseointegration—loss of bone mass, a significant decrease in the percentage of contact in the implant-bone complex. Methods of dealing with the negative impact on the operation of dental implantation have been identified. In a review of studies on the systemic administration of drugs based on bisphosphonates, an increase in the osseointegration of dental implants was revealed, the systemic administration of zoledronic acid preparations significantly increased the formation of new bone, which in turn contributed to the elimination of such a negative effect of osteoporosis as bone resorption. In addition to the systemic administration of bisphosphonates, experimental studies describe the topical application of bisphosphonates in the form of various implant coatings. Topical application of bisphosphonates also contributed to increased osseointegration. Microstructured coated implants showed less marginal bone loss compared to uncoated implants. *Conclusion.* The use of dental implants with modified macro- and microrelief, as well as systemic drug therapy, remains the main direction of scientific research that contributes to the optimization of osseointegration of dental implants.

Key words: osteoporosis, osseointegration, dental implant surgery, zoledronic acid

© Hammouri M.H., Salekh K.M., 2022



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

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contribution. K.M. Salekh — literature review, text writing; M.H. Hammouri — preparing and editing the manuscript. All authors made a significant contribution to the development of the concept, preparation of the article, read and approved the final version before publication.

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

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 03.10.2022. Accepted 14.11.2022.

For citation: Hammouri MH, Salekh KM. Dental implants osseointegration in patients with osteoporosis. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(4):422—430. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-422-430

Introduction

Bone diseases constitute a large group of common diseases, including osteoporosis, which affects a large number of people, especially the elderly [1]. Osteoporosis is defined as low bone mineral density caused by changes in microstructure that ultimately predisposes patients to low — impact, brittle fractures. Osteoporotic fractures lead to a significant decrease in the quality of life, an increase in morbidity, mortality and disability [2]. Bone remodeling is tightly controlled by osteoclast — mediated bone resorption and osteoblast — mediated bone formation. Fine tuning of the osteoclast — osteoblast balance leads to a strict synchronization of bone resorption and formation, which maintains the structural integrity and homeostasis of bone tissue. Conversely, dysregulation of bone remodeling can cause pathological osteolysis, in which inflammation plays a vital role in promoting bone destruction [3]. Osseointegration is a direct structural and functional connection between an ordered living bone and the surface of a load — bearing implant [4]. Implant osseointegration is an important biological basis of dental implantology [5]. Osteoporosis contributes to impaired osseointegration due to an imbalance in the activity of osteoblasts and osteoclasts. Subsequently, there is a delay in the formation of bone around the implant after dental implant surgery. This leads to

an increase in the rehabilitation period and reduces the quality of life in patients with partial/complete secondary loss of teeth [6].

Bone remodeling occurs at the endosseous surfaces where osteoclasts and osteoblasts are located. The bone tissue of the upper and lower jaws is one of the first indicators of osteoporotic changes in the body. There is a strong relationship between hormones, osteoporosis, and aging that affect the alveolar process and skeletal bones in the same way, but it is important to consider the differences in load between loaded, partially loaded, and unloaded bones. Bone mass is redistributed from one place to another where strength is required. Infrequent trabeculation in the region of mandibular premolars — large intertrabecular spaces and thin trabeculae — is a reliable sign of osteopenia and a high risk of skeletal fracture [7].

In the study by M. Chatterjee et al. (2021) determined microarchitectural changes in the jawbone in response to oophorectomy. 47 rats were ovariectomized and treated prophylactically for osteoporosis for eight weeks with bisphosphonates. Bone-morphometric parameters of the spongy bone of the jaws were assessed using microcomputed tomography. In the region of the upper jaw, trifurcation bone tissue was examined in the region of the second molar and the tubercle of the upper jaw, as well as the region of the lower jaw

in the three regions of the molars and condyles. In the upper jaw, after ovariectomy, the volume of bone in the interradicular septum of the second molar decreased. Treatment with bisphosphonates helped prevent jaw bone loss. At the site of the condylar process of the mandible, the microarchitecture of the trabecular bone significantly deteriorated, while prophylactic treatment with bisphosphonates showed a positive effect in this area of the trabecular bone. Thus, the results of this study showed that osteoporosis caused by ovariectomy manifests itself locally in certain areas of the jaws, and treatment with bisphosphonates can prevent negative changes [8].

In the work of T. Alam et al. (2020) studied postmenopausal women. The subjects were divided into two groups. The osteoporosis group included 30 patients, as well as the group without osteoporosis. A panoramic radiograph was taken followed by two direct digital intraoral periapical radiographs of the premolars and mandibular molars. A statistically significant difference was found in the shape index of the mandibular cortical bone between the two groups. However, there were no statistically significant differences between the two groups in cortical width, mandibular panoramic index, degree of mandibular alveolar bone resorption, fractal dimension, and mean number of teeth. A statistically significant difference was observed in mean age between groups with osteoporosis and groups without osteoporosis. The results of the cortical index of the mandible on a panoramic radiograph are effective indicators of bone changes in postmenopausal osteoporosis. These results further demonstrate the effect of osteoporotic processes on the jaw bones due to reduced estrogen production [9].

A study by Xi Chen et al. (2021) aimed to evaluate the effect of estrogen deficiency and mechanical stress on the bone around osseointegrated dental implants in a rat jaw model. In 36 rats, the first molars in the first segment were extracted. After one week, the rats were divided into the unloaded group and the loaded group, short head implants and long head implants were inserted, respectively. Nine weeks after implantation, the rats underwent an additional oophorectomy or sham operation. Euthanasia was

performed 21 weeks after oophorectomy. Bone tissue samples were studied by microcomputed tomography, histological and histomorphometric evaluation was carried out. Systemic bone mineral density (BMD) and bone volume decreased in groups of ovariectomized rats compared with controls. In a histomorphometric study of ovariectomized rats, it was shown that the osseointegration of dental implants was significantly impaired in the group without loading, there was a loss of bone mass compared to the group with loaded implants. Both BMD and the percentage of implant—bone contact were lower in ovariectomized rat groups than in controls, although mechanical loading increased bone—to—implant contact and BMD. The percentage of «sclerostin—positive» osteocytes was lower under exercise compared with unloaded conditions in both the ovariectomized and control groups. The results indicate that estrogen deficiency may be a risk factor for the long—term stability of osseointegrated implants, while mechanical loading may reduce the negative impact of estrogen deficiency on bone formation and osseointegration [10].

In the work of K. Anderson et al. (2020) demonstrated the negative impact of osteoporosis on bone tissue in several ways, in addition to the loss of bone volume, the ability to repair bone tissue, deterioration of the architecture and quality of the bone matrix also decreased. The results obtained in vivo and in clinical studies indicate promising results for the use of osteoporosis drugs to improve implant osseointegration. These results demonstrate that implant osseointegration in osteoporotic bone proceeds more adequately under the influence of drugs for the treatment of osteoporosis [11].

Osteoporosis as an aggravating factor in osseointegration

Oral health is an important component of a person's overall health and quality of life [12]. Elderly patients are now increasingly seeking dental treatment and, in particular, the replacement of missing teeth with dental implants [13]. Therefore, the impact of aging on alveolar bone is of increasing importance with the growth of the

elderly population, especially since increasing age is associated with an increase in the prevalence of systemic diseases such as osteoporosis [14].

Numerous safe and effective drugs are now available for the treatment of osteoporosis, including postmenopausal osteoporosis [15].

Dental implantation is a widely used treatment for patients with missing or defective teeth [16, 17]. Sufficient bone volume (BV) and bone mineral density (BMD) are the two most important factors for predicting the long—term success of dental implant osseointegration. However, osteoporosis, which has a high prevalence in elderly patients, reduces bone density and increases the risk of failed osseointegration and loss of implants [18, 19].

Influencing the osseointegration of implants in patients with osteoporosis is a necessity, since implantation in these patients often fails [20, 21]. Currently, in clinical practice, there are several methods for the prevention and treatment of osteoporosis, the main of which are bisphosphonates. Bisphosphonates are a group of drugs commonly used to treat osteoporosis based on zoledronic acid. Zoledronic acid (ZOL) is a potent bisphosphonate that prevents bone resorption by blocking osteoclast—mediated bone resorption [22]. There are both local application of preparations based on modified coatings and systemic drug therapy [23].

Methods to promote osseointegration

Systemic use of bisphosphonates

In the study by N. Sokmen et al. (2021) studied the effect of systemic application of ZOL on the osseointegration of titanium implants with and without primary stability. Male Sprague Dawley rats were divided into 2 main groups: with primary stabilization (PS +) and without it (PS -). These main groups were divided into a control group and 0.1 mg/kg systemic administration of ZOL. All subjects were euthanized after a 4—week recovery period. The connection of the bone implant and the filling of the threads of the samples were analyzed according to the method of histological analysis without decalcification. Regarding the percentage of thread filling and bone implant connection, statistically significant

differences were found between groups with and without PS. The overall effect of the use of ZOL and PS on the percentage of bone graft connection was found to be statistically significant. Within the framework of this study, it can be concluded that the systemic administration of zoledronic acid can enhance the osseointegration of the implant [24].

M. Oliveira et al. (2015) evaluated the effect of intravenous bisphosphonates in combination with or without dexamethasone on the osseointegration of titanium implants placed in an animal model. 27 male Wistar rats were divided into 3 groups: group 1 was treated exclusively with zoledronic acid, group 2 was treated with zoledronic acid and dexamethasone, and group 3 received saline injections only. Two intraosseous implants were placed in each tibia. Three animals from each group were euthanized at postoperative days of 7, 14 and 28 days. Non—decalcified sections were observed by light microscopy for histological and histomorphometric analyses. Histomorphometric analysis using animals and implants as the unit of measure did not reveal a statistically significant difference in bone—to—implant contact and bone density between the three groups. Histological observation showed that animals treated with zoledronic acid in combination with or without dexamethasone showed markedly lower bone remodeling activity 14 and 28 days after implant placement compared to controls. The studied bisphosphonate regimens did not interfere with implant osseointegration, cortical or bone deposition, but the possible lack of bone remodeling of the original cortical bone may affect long—term osseointegration [25,26].

M. Lotz et al. (2019) evaluated the effect of bisphosphonates on the osseointegration of titanium implants with microstructure surfaces, which have been shown to support osteoblast differentiation in vitro and rapid osseointegration in vivo. 40 Sprague Dawley rats were subjected to ovariectomy (OV) or sham surgery (SS). After 5 weeks, animals were injected subcutaneously with bisphosphonate (BP) or phosphate buffered saline (PBS) every 25 days. One week after the initial injection, the micro-relief implants were transcortically placed in the distal

metaphysis of each femur, resulting in four groups being divided: 1) SS + PBS; 2) SS + BP; 3) OV + PBS and 4) OV + BP. After 28 days, the qualitative characteristics of bone and implant osseointegration were assessed using microcomputed tomography, calcified histomorphometry, and a torque test during removal. Micro—CT revealed a decrease in bone volume in ovariectomized rats, which was retarded by treatment with bisphosphonates. The reduction in bone—to—implant contact was evident with OV + PBS compared to SS + PBS. In OV + BP compared to OV + PBS, bisphosphonate treatment did not reduce bone—to—implant contact. The torque test showed a higher result, torsional stiffness and torsional energy in SS compared to OV without any effects associated with bisphosphonate treatment. The results show that osseointegration is reduced in osteoporotic animals. Bisphosphonates stop the progression of osteoporosis but do not enhance osseointegration [27].

N. Mardas et al. (2017) evaluated new bone formation in osteoporotic rats treated with zoledronic acid (ZOL). The study included 48 Wistar rats, of which 32 had osteoporosis caused by oophorectomy. Of these, half of the rats received a single dose of ZOL, while the other half received no treatment. The remaining 16 rats were sham—operated and used as healthy controls. New bone formation was assessed by qualitative and quantitative histological analysis. Hierarchical analysis of variance showed that treatment with ZOL significantly increased new bone formation, while the presence of osteoporosis could reduce new bone formation. Thus, the study proves once again that the treatment of ZOL can improve the formation of new bone in rats with osteoporosis and promote bone healing in rats [28].

S. Dikicier et al. (2017) evaluated the effect of systemic intravenous administration of zoledronic acid (ZOL) on implant osseointegration and surrounding bone mineral density (BMD) in ovariectomized rats. 36 rats were divided into three groups: control (C), ovariectomized (OV), and ovariectomy—zoledronic acid (OV/ZOL). Rats in the C group underwent sham surgery, while rats in the OV and OV/ZOL groups underwent oophorectomy. After 12 weeks, OV/ZOL

rats were injected with 0.04 mg/kg ZOL intravenously once a week for 6 weeks. Rats of groups K and OB were injected with 0.9 % NaCl. The implants were placed into the bone. After 8 weeks, the rats were euthanized and the bone was removed for radiodensitometric study. The results showed that there were statistically significant differences between all groups. While the highest mean BMD values were observed in the OV/ZOL group, the lowest were in the OV group. Systemic use of ZOL increased bone density around implants placed in rat osteoporotic bone [29].

Topical application of bisphosphonates

The problem of improving the effectiveness of implant treatment of patients with osteoporosis remains relevant today due to the high incidence of postoperative complications. Among the main factors influencing the success of dental implant treatment, the nature of the implant surface is important. For patients with adentia osteoporosis, the use of dental implants with an optimized surface, a conditioned component that affects bone remodeling is especially important [30]. Osteoblast adhesion is an important step in the osseointegration of dental implants and can be affected by modification of the implant surface or the addition of bioactive substances [31].

Osseointegration of dental implants can be facilitated by modification of the implant surface using bisphosphonate coatings. In addition, there is clinical interest in promoting bone formation around the implant and restoring bone structure in patients with low bone mass. The combination of an antiresorptive coating of an implant with zoledronic acid (ZOL) and a systemically applied anti—sclerostin antibody compared with treatment with a single anti-sclerostin antibody or a coating of the ZOL implant was evaluated by P. Korn et al. (2019) in a rat osteoporosis model. Uncoated control surface implants and ZOL coated implants were placed in the proximal tibia of old osteoporotic rats three months after oophorectomy. 32 rats in each group received anti—sclerostin antibody therapy once a week. Osseointegration was assessed 2 and 4 weeks after implantation using histological and biomechanical testing. The overall

implant survival was 97 %. Histomorphology revealed pronounced bone formation along the entire length of the ZOL—coated implant. At 4 weeks post—implant placement, bone—to—implant contact, cancellous bone mineral density, and bone/tissue volume were significantly increased for the combination of ZOL and anti—sclerostin antibody compared to either anti—sclerostin antibody or only ZOL—coated implant. Removal time was also significantly increased in the combination therapy group compared to animals treated with anti—sclerostin antibodies alone or with ZOL—coated implants. In a rat model with osteoporosis, the combination of anti—resorptive coating of the ZOL implant and systemically applied antibodies to sclerostin resulted in a significant increase in bone formation around the implant. Therefore, the combination of ZOL and an antibody to osteoanabolic sclerostin was more effective than either agent alone [32].

S. Kellesarian et al. (2017) also evaluated the effect of topical zoledronate (ZOL) supplementation, topically or as an implant surface coating, on osseointegration. In 18 studies, ZOL was applied to implant surfaces as a coating, and in five studies, ZOL was applied topically into bone cavities. As a result, 87 % of the studies have shown that topical application of ZOL is effective in enhancing osseointegration or new bone formation around implants. Thus, another study proves that local administration of ZOL enhances osseointegration in animals [33].

The aim of the clinical study by J. Abtahi et al. (2019) was to evaluate the effect of a bisphosphonate coating on a titanium implant on the implant stability coefficient (CS) and the radiographic level of marginal bone on implants. In a randomized, double—blind, internal control study, 16 patients underwent dental implant surgery with zoledronic acid—coated implants and one patient received an uncoated implant as a control. The coated and uncoated implants, which were visually indistinguishable, were titanium implants with a moderately rough surface. CS values were obtained at administration and after 2, 4, 6 and 8 weeks. Radiographs were taken at insertion and 8 weeks later. The primary outcome was the difference

in CS values between coated implants and control implants at 4 and 6 weeks, adjusted for setting values. The secondary outcome was marginal bone loss from implantation to 8 weeks. CS values remained virtually constant over 8 weeks and there was no significant difference between coated and uncoated implants at any given time. Marginal bone loss was 0.12 mm for control implants and 0.04 mm for coated implants. No statistically significant differences in CS values between coated and uncoated implants were observed during early healing, but less marginal bone loss was observed on coated implants [34].

In another work, A. Ghanem et al. (2017) evaluated the role of osteogenic coatings, the deposition of a thin film of organic and inorganic osteoinductive and osteoproliferative materials on implant surfaces in enhancing bone—implant (BI) contact in osteoporotic bone. Six animal studies were included in which osteoporosis was induced by bilateral oophorectomy. In all studies, implant surface roughness was increased by various osteogenic surface coatings, including alumina, hydroxyapatite, calcium phosphate, and zoledronic acid. Five studies have shown that bone volume and BI are significantly higher in implants with coated surfaces than in uncoated implants. Research shows that osteogenic coatings are effective in improving BI [35, 36].

Conclusion

Based on the results of the analysis of the literature, it can be considered proven that hormonal imbalance, as one of the factors in the development of osteoporosis, not only affects the microarchitectural changes in the jawbone, but also the osseointegration of dental implants. The impact of osteoporosis on implant treatment is still a matter of debate in the scientific community, as it may lead to a higher failure rate. Despite the fact that long—term use of bisphosphonates does not contribute to accelerated bone healing; their use does not develop complications. However, the use of bisphosphonates, both locally and systemically, contributed not only to the osseointegration of implants, but also to the improvement of bone tissue and the absence of progression of osteoporosis.

References / Библиографический список

- Lu X, Yu S, Chen G. Insight into the roles of melatonin in bone tissue and bone—related diseases. *Int J Mol Med*. 2021;47(5):82. doi: 0.3892/ijmm.2021.4915
- Porter JL, Varacallo M. Osteoporosis. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2022. 238 p.
- Li Y, Ling J, Jiang Q. Inflammasomes in Alveolar Bone Loss. *Front Immunol*. 2021;12:691013. doi: 10.3389/fimmu.2021.691013.
- Zhao B, Li X, Xu H. Influence of Simvastatin-Strontium-Hydroxyapatite Coated Implant Formed by Micro-Arc Oxidation and Immersion Method on Osteointegration in Osteoporotic Rabbits. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:1797—1807. doi: 10.2147/IJN.S244815
- Lee JWY, Bance ML. Physiology of Osseointegration. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(2):231—242.
- Takahashi T, Watanabe T, Nakada H. Effect of a dietary supplement on peri-Implant bone strength in a rat model of osteoporosis. *J Prosthodont Res*. 2016;60(2):131—7. doi: 10.1016/j.jpor.2015.12.006.
- Jonasson G, Rythén M. Alveolar bone loss in osteoporosis: a loaded and cellular affair?. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2016;8:95—103. doi: 10.2147/CCIDE.S92774
- Jiang L, Shen X, Wei L. Effects of bisphosphonates on mandibular condyle of ovariectomized osteoporotic rats using micro-ct and histomorphometric analysis. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(5):398—404. doi: 10.1111/jop.12499
- Alam T, AlShahrani I, Assiri KI. Evaluation of Clinical and Radiographic Parameters as Dental Indicators for Postmenopausal Osteoporosis. *Oral Health Prev Dent*. 2020;18(1):499—504. doi: 10.3290/j.ohpd.a44688
- Chen X, Moriyama Y, Takemura Y. Influence of osteoporosis and mechanical loading on bone around osseointegrated dental implants: A rodent study. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021;123:104771. doi: 10.1016/j.jmbbm.2021.104771
- Anderson KD, Ko FC, Viridi AS. Biomechanics of Implant Fixation in Osteoporotic Bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(5):577—586. doi: 10.1007/s11914-020-00614-2
- McGrath C, Bedi R. The importance of oral health to older people's quality of life. *Gerodontology*. 1999;16(1):59—63.
- Howson CP. Perspectives and needs for health in the 21st century: 20th-century paradigms in 21st-century science. *J Hum Virol*. 2000;3(2):94—103.
- Wang YN, Jia TT, Xu X, Zhang DJ. Overview of animal researches about the effects of systemic drugs on implant osseointegration. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2021;38(2):211—217. doi: 10.7518/hxkq.2020.02.017
- Kocijan R, Klaushofer K, Misof BM. Osteoporosis Therapeutics 2020. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;262:397—422.
- Guglielmotti MB, Olmedo DG, Cabrini RL. Research on implants and osseointegration. *Periodontol*. 2019;79(1):178—189.
- Zhang X, Xu X, Liu X. Bis-enoxacin blocks alveolar bone resorption in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. *Mol Med Rep*. 2018;17(2):3232—3238. doi: 10.3892/mmr.2017.8223
- Alghamdi HS, Jansen JA. The development and future of dental implants. *Dent Mater J*. 2020;39(2):167—172. doi: 10.4012/dmj.2019-140
- Barnsley J, Buckland G, Chan PE. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(4):759—773. doi: 10.1007/s40520-021-01817-y
- Schimmel M, Srinivasan M, McKenna G. Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2018;16:311—330. doi: 10.1111/clr.13288
- Sher J, Kirkham-Ali K, Luo JD. Dental Implant Placement in Patients with a History of Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. *J Oral Implantol*. 2021;47(3):249—268. doi: 10.1563/aaid-joi-D-19-00351
- He B, Zhao JQ, Zhang MZ. Zoledronic acid and fracture risk: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(3):1564—1573. doi: 10.26355/eurev_202102_24865
- Demircan S, Isler SC. Histopathological Examination of the Effects of Local and Systemic Bisphosphonate Usage in Bone Graft Applications on Bone Healing. *J Maxillofac Oral Surg*. 2021;20(1):144—148. doi: 10.1007/s12663-020-01335-w
- Sokmen N, Dundar S, Bozoglan. Effect of Primary Stabilisation on Osseointegration of Implants with Local and Systemic Zoledronic Acid Application. *J Craniofac Surg*. 2021. doi: 10.1097/SCS.00000000000008236
- De Oliveira MA, Asahi DA, Silveira CAE. The effects of zoledronic acid and dexamethasone on osseointegration of endosseous implants: histological and histomorphometrical evaluation in rats. *Clin Oral Implants Res*. 2015;26(4):e17-e21. doi: 10.1111/clr.12335
- Barnsley J, Buckland G, Chan PE. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(4):759—773. doi: 10.1007/s40520-021-01817-y
- Lotz EM, Cohen DJ, Ellis RA. Ibandronate Treatment Before and After Implant Insertion Impairs Osseointegration in Aged Rats with Ovariectomy Induced Osteoporosis. *JBRM Plus*. 2019;3(7): e10184. doi: 10.1002/jbm4.10184
- Mardas N, Busetti J, de Figueiredo JA. Guided bone regeneration in osteoporotic conditions following treatment with zoledronic acid. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(3):362—371. doi: 10.1111/clr.12810
- Dikicier S, Dikicier E, Karacayli U. Radiodensitometric study for evaluation of bone mineral density around dental implants after zoledronic acid treatment in ovariectomized rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(3): e377—e382. doi: 10.4317/medoral.21706
- Kozlova MV, Mkrtumyan AM, Bazikyan EA. Effect of dental implants with conditioned surface based on sodium hydroxide in patients with osteoporosis. *Stomatologiya (Mosk)*. 2019;98(3):46—51. (In Russ.). [Козлова М.В., Мкртумян А.М., Базикян Э.А., Белякова А.С., Дзиковицкая Л.С. Оценка эффективности применения денальных имплантатов с кондиционированной поверхностью на основе гидроксида натрия у пациентов с остеопорозом. Стоматология. 2019;98(3):46—51. doi: 10.17116/stomat20199803146
- Steller D, Herbst N, Pries R. Impacts of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma on primary osteoblast adhesion onto titanium implants in a bisphosphonate in vitro model. *J Oral Pathol Med*. 2019;48(10):943—950. doi: 10.1111/jop.12944
- Korn P, Kramer I, Schlottig F. Systemic sclerostin antibody treatment increases osseointegration and biomechanical competence of zoledronic-acid-coated dental implants in a rat osteoporosis model. *Eur Cell Mater*. 2019;37:333—346. doi: 10.22203/eCM.v037a20

33. Kellesarian SV, Subhi ALHarthi S, Saleh Binshabaib M. Effect of local zoledronate delivery on osseointegration: a systematic review of preclinical studies. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(7):530—541. doi: 10.1080/00016357.2017.1350994

34. Abtahi J, Henefalk G, Aspenberg P. Impact of a zoledronate coating on early post-surgical implant stability and marginal bone resorption in the maxilla-A split-mouth randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2019;30(1):49—58. doi: 10.1111/clr.13391


35. Ghanem A, Kellesarian SV, Abduljabbar T. Role of Osteogenic Coatings on Implant Surfaces in Promoting Bone-To-Implant

Contact in Experimental Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Implant Dent*. 2017;26(5):770—777. doi: 10.1097/ID.0000000000000634

36. Maiquan W, Liwei P, Yunfeng L. Efficacy of systemic administration of oxytocin on implant osseointegration in osteoporotic rats. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2016;34(4):332—335. (In Chinese). doi: 10.7518/hxkq.2016.04.002

Остеоинтеграция дентальных имплантатов у пациентов с остеопорозом

М.Х. Хаммори  , К.М. Салех 

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
 dr.hmarina@gmail.com

Аннотация. *Актуальность.* Успешное применение хирургических и медикаментозных методов восстановления костной ткани челюстей убедительно подтверждено в клинической практике. Вместе с тем продолжают развиваться технологии по улучшению остеоинтеграции дентальных имплантатов у пациентов с остеопорозом. Применение различных покрытий имплантатов, а также системная терапия демонстрируют появление новых направлений в лечении пациентов с частичной или полной вторичной адентией с сопутствующим остеопорозом. Это направление является актуальным в современной медицине. *Материалы и методы.* Поиск информации проводили на основе базы данных PubMed по ключевым словам: «osteoporosis» and «osseointegration» and «dental implantation» and «zoledronic acid» с 2016 г. до 2022 г. Были отобраны статьи на основе экспериментальных работ. По результатам многочисленных исследований доказано, что костная ткань является эффективным индикатором остеопорозных изменений. Подчеркнуты основные изменения костной ткани при остеопорозе — уменьшение объема кости, ухудшение микроархитектоники трабекулярной кости и процессы, препятствующие остеоинтеграции — потеря костной массы, значительное снижение процента контакта в комплексе имплантат — кость. Выявлены методы борьбы с отрицательным влиянием на операцию дентальной имплантации. В обзоре исследований по системному введению препаратов на основе бисфосфонатов выявлено усиление остеоинтеграции дентальных имплантатов, системное введение препаратов золедроновой кислоты значительно увеличивала образование новой кости, что в свою очередь способствовало устранению такого негативного эффекта остеопороза, как резорбция костной ткани. Помимо системного введения бисфосфонатов в экспериментальных исследованиях описывается местное применение бисфосфонатов в виде различных покрытий имплантата. Местное применение бисфосфонатов также способствовало усилению остеоинтеграции. У имплантатов с микроструктурированным покрытием наблюдалась меньшая потеря маргинальной кости в сравнении с имплантатами без покрытия. *Выводы.* Использование дентальных имплантатов с модифицированным макро- и микрорельефом, а также системная медикаментозная терапия — остается основным направлением научных исследований, способствующим оптимизации остеоинтеграции дентальных имплантатов.

Ключевые слова: остеопороз, остеоинтеграция, операция дентальной имплантации, золедроновая кислота

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов: К.М. Салех — обзор литературы, написание текста; М.Х. Хаммори — подготовка, написание и редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 03.10.2022. Принята 14.11.2022.

Для цитирования: *Hammouri M.H., Salekh K.M.* Dental implants osseointegration in patients with osteoporosis // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 4. С. 422—430. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-422-430

Corresponding author: Khammori Marina Khishamovna — Post Graduate Student, Medical University of Peoples' Friendship University of Russia, 117198, ul. Miklukho-Maklaya, 10, Moscow, Russian Federation. E-mail: dr.hmarina@gmail.com
Hammouri M.H. ORCID 0000-0002-0886-9160
Salekh K.M. ORCID 0000-0003-4415-766X

Ответственный за переписку: Хаммори Марина Хишамовна — аспирант, Российского университета дружбы народов, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо — Маклая, 10. E-mail: dr.hmarina@gmail.com
Хаммори М.Х. SPIN-код 5987; ORCID 0000-0002-0886-9160
Салех К.М. SPIN-код 1798-1439; ORCID 0000-0003-4415-766X




БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

DOI 10.22363/2313-0245-2022-26-4-431-440

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative diseases

Syed S. Haque  

Indira Gandhi Institute of Medical Sciences, Patna, Bihar, India
 sshaq2002@yahoo.co.in

Abstract. Biomarkers are molecules that behave as of biological states. Ideally, they should have high sensitivity, specificity, and accuracy in reflecting the total disease burden. The review discusses the current status of biomarkers used in neurological disorders. Neurodegenerative diseases are a heterogeneous group disorders characterized by progressive loss of structure and function of the central nervous system or peripheral nervous system. The review discusses the main biomarkers that have predictive value for describing clinical etiology, pathophysiology, and intervention strategies. Preciseness and reliability are one of important requirement for good biomarker. As a result of the analysis of literature data, it was revealed that beta-amyloid, total tau protein and its phosphorylated forms are the first biochemical biomarkers of neurodegenerative diseases measured in cerebrospinal fluid, but these markers are dependent upon invasive lumbar puncture and therefore it's a cumbersome process for patients. Among the various biomarkers of neurodegenerative diseases, special attention is paid to miRNAs. MicroRNAs, important biomarkers in many disease states, including neurodegenerative disorders, make them promising candidates that may lead to identify new therapeutic targets. Conclusions. Biomarkers of neurological disease are present optimal amount in the cerebrospinal fluid but they are also present in blood at low levels. The data obtained reveal the predictive value of molecular diagnostics of neurodegenerative disorders and the need for its wider use.

Key words: biomarkers, neurodegeneration, amyloid, tau protein

Funding. The author received no financial support for the research and publication of this article.

Author contributions. Syed S. Haque — research concept, data collection and manuscript writing.

Conflict of interest statement. The author declare that there is no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

© Haque S.S., 2022



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

Ethics approval—not applicable.

Acknowledgements. Sincere thanks to the colleagues of the Department of biochemistry for providing information.

Consent for publication- not applicable.

Received 20.08.2022. Accepted 21.09.2022.

For citation: Haque SS. Biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative diseases. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(4):431—440. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-431-440

Introduction

A biomarker is an indicator molecule of a biological as well as pathological condition or pharmacological response to a therapeutic intervention. It can be a simple laboratory test or as complex as a pattern of genes or proteins. In real practical point of view, the biomarker would specifically and sensitively reflect a disease condition and could be used for diagnosis as well as for disease monitoring during and following therapy. Biomarkers with molecular approach can be divided into 3 broad categories [1]:

1. Biomarker that track disease progression over time and correlate with known clinical measures;
2. That detects the effect of a drug.
3. In clinical trials it behaves as surrogate endpoints.

Characteristics of a biomarker for neurologic disorders.

1. Biomarker should be minimally invasive or non-invasive and produces reproducible results.
2. There are thousands of biomarkers of various diseases including neurologic disorders, but not all of them have been validated.
3. Biomarkers in blood can provide early indicators of disease and help in understanding the pathomechanism of disease as well as determine prognosis.
4. Besides bestowing to diagnosis, biomarkers helps in the integration of diagnosis with therapy and are useful for monitoring the course of disease as well as response to treatment.
5. Some biomarkers are potential targets for discovering new drugs for neurologic disorders and are useful for clinical trials during drug development.

Historical background

Bence Jones protein in urine one of the first biomarker used in was used in mid-19th century. During the early 1960s the term «biomarker,» or biochemical biomarkers started showing its presence in the literature in connection with metabolites and biochemical abnormalities associated with several diseases. During the last decade of the 20th century, discovery of biomarkers was accelerated by mass spectrometry used for analysis of biological samples for biomarkers, applications of proteomics for molecular diagnostics, and disclosure of metabolomics for the study of biomarkers. In the blood the best known protein biomarkers are troponin (for myocardial infarction), carcinoembryonic antigen (CEA) for different types of cancer, aminotransferases such as ALT and AST (for liver diseases) and the prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer [2]. In year 2000 completion of sequencing of the human genome opened the way for discovery of gene biomarkers.

Since 2005, biomarkers play a major role in the field of biotechnology and biopharmaceutical industries. Now a day the term «molecular biomarkers» is commonly used to any molecular modification of a cell on DNA, RNA, and metabolite or protein level.

Of the thousands of biomarkers that have been discovered, most remain to be validated. A biomarker is valid if:

- 1) It can be measured in a test system with well-established performance characteristics.
- 2) Evidence for its clinical significance has been established.

Neurodegenerative diseases are mainly identified by progressive loss of cognitive function, dementia,

and problems with movements. It leads to the loss of structure or function of neurons, which might also, causes death of neurons [3—7]. Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS); Multiple Sclerosis (MS); Huntington's disease (HD); MachadoJoseph disease; Amyloid Polyneuropathy. With extended life expectancy worldwide, neurological disorder increases in the coming years. Nowadays, patients are treated on the basis of symptoms, and currently no effective known drugs are available to reverse or stop the progression of the diseases. For early and predictive diagnosis of neurodegenerative diseases enormous efforts are under way [8—10]. Beta-amyloid ($A\beta$), total tau and its phosphorylated forms (p-tau) are the firsts biochemical biomarkers of neurodegenerative diseases measured in cerebrospinal fluid (CSF), but, these markers are dependent upon invasive lumbar puncture and therefore it's a cumbersome process for patients [11—13], so there is a urgent need for new biomarkers in more easily accessible body fluids such as peripheral blood. Cortisol is the one of potential biomarker for neurodegenerative disease and also used for stress evaluation.

Cortisol

Cortisol is a steroid hormone that is mainly produced by the adrenal glands (cortex region), and by a complex network of neuroendocrine cascade (coordinated from the brain via a signaling system) known as the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis. The HPA axis is a key player by which the brain can exert control over physiological activity, which it does in normal everyday activity and also in response to stress. Cortisol crosses the blood–brain barrier easily; owing to its lipophilic character [14]. Binding of cortisol receptors which are present on the most of the bodily cell to specific intracellular receptors which affects multiple and diverse systems, ranging from regulation of the metabolic, immune, cardiovascular and cognitive systems [15]. This important function makes cortisol a crucial hormone to protect overall health and well-being. When these receptors are activated bind to

«hormone response elements» in the DNA and regulate the transcription of target genes [16].

Cortisol also increases blood pressure, blood sugar levels, and has an immunosuppressive action. Hydrocortisone (synthetic cortisol) as an antagonist used in the treatment of allergies and inflammation as well as substitute supplementation in cortisol production deficiencies. Cortisol is metabolized by the 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase system (11-beta HSD). Any alteration in 11-beta HSD 1 has been suggested to play a pivotal role in the pathogenesis of obesity, hypertension, and insulin resistance which ultimately lead to osteoporosis, digestive problems, hormone imbalances, cancer, heart diseases and diabetes.

Apart from cortisol, changes in the levels and activities of neurotrophic factors have been observed, such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

Brain-Derived Neurotrophic Factor

BDNF is the a secretory protein, dimeric growth factor present in most human tissues, including neurons where it helps to support their survival and encourage neuro- and synaptogenesis and it that help to build new brain cells and it keeps your existing brain cells strong [17]. BDNF belongs to the member of the neurotrophin family (growth factors) along with nerve growth factor (NGF); neurotrophins-3 (NT-3), NT4/5 and NT-6. It is synthesized in the endoplasmic reticulum (ER) as a 32—35 kDa precursor protein (pro BDNF) that then moves to the Golgi apparatus and trans-Golgi network (TGN) where pro-BDNF is sorted by vesicles and transported into post-synaptic dendrites. The terminal domain of pro-BDNF is cleaved by a distinct protein convertase enzyme to form 13 kDa biologically active mature BDNF (mBDNF) [18, 19].

BDNF is involved in the function and survival of cholinergic neurons in the basal forebrain [20, 21]. In whole blood, serum, or plasma have reported significantly lower BDNF levels in patients with major depression [22—23], schizophrenia [24], bipolar disorders [25], autism spectrum disorders or mild cognitive impairment (MCI) [26, 27]. It has been described in a number of other neurodegenerative

disorders, including Huntington disease, Alzheimer disease and Parkinson disease. BDNF is stored in platelets, and their concentration in plasma and serum may not be an accurate value because of platelet activation and degranulation. Moreover, most of the earlier studies have used conventional enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) for the estimation of BDNF levels in CSF in neurodegeneration disorder and their concentrations found below the linear range of the assay, raising doubt as to the validity and accuracy of the reported disease differences [28, 29]. The normal range of mean plasma BDNF values was ~92.5 pg/ml (8.0—927.0 pg/ml). It was higher in women, and decreased with advancing age in both genders [30]. It is a physical reaction to the issues that confront us. Whilst our brain continues to perceive these situations as threats, stimulating an onslaught of biochemical reactions inside us, we have the ability to halt it.

N-acetylaspartate

N-acetylaspartate (NAA) level is a neuronal marker or biomarker of functional integrity and vitality in neurons, thus its concentration correlates with neuronal density and neuronal function [31—33]. NAA which is synthesized from aspartate and acetyl-coenzyme A in neurons play an important role in biochemical features of CNS metabolism. NAA has two primary roles, as a facilitator of energy metabolism in neuronal mitochondria [34] and a source of acetate for fatty acid and steroid synthesis necessary for axonal myelination by oligodendrocytes [35, 36]. NAA moves from neurons to the cytoplasm of oligodendrocytes, where aspartoacylase (ASPA) cleaves the acetate moiety for the synthesis of fatty acid and steroid and this fatty acids and steroids acts as building blocks for myelin lipid synthesis. The fatal leukodystrophy Canavan disease is caused by mutation in the gene for ASPA, for which there is currently no effective treatment. Acetylation of l-aspartic acid leads to the formation of NAA, which is present in optimal concentrations (more than 10mM) in mammalian brain and particularly in neurons. It has role in the Neuronal osmolyte that is involved in fluid balance

in the brain. Source of acetate for lipid and myelin synthesis in oligodendrocytes, the glial cells those myelinate neuronal axons.

Daily turnover of NAA is regulated through an intercompartmental cycle involving extracellular fluids among neurons, oligodendrocytes, and astrocytes [37]. Evidence suggests a continuous NAA efflux from neurons to blood circulation, and in physiological conditions, low serum NAA level relates to its rapid glomerular filtration in the kidneys [38, 39]. A slightly decreased NAA level in the brain is a normal part of aging, particularly in older men [40, 41]. In contrast, pathological decreases shows in the brain of patients with Alzheimer disease, Parkinson disease, and multiple sclerosis (MS) by *in vivo* proton (1 H)–magnetic resonance spectroscopy or by postmortem histopathological evidence [42—43]. Low NAA level was found in cortical brain regions of patients with ALS [44—47].

Serum Amyloid P-Component

Serum Amyloid P-Component (SAP, PTX2) is a member of the pentraxin family 25kDa homopentameric discoid arrangement of five non-covalently bound subunits glycoprotein first identified as the pentagonal constituent of *in vivo* pathological deposits called «amyloid» similar to C-reactive protein (PTX1), it is secreted by the liver and a found in plasma at a concentration of approximately 31 mg/L [48]. SAP is a highly conserved an acute phase protein molecule and it is a precursor of amyloid component P which is found in basement membrane and associated with amyloid deposits that may play an important role in innate immunity modulates immunologic responses, inhibits elastase, in human SAP and CRP share 66 % homology and the gene for SAP is located on chromosome number 1. One of the unique properties of SAP that it binds both to amyloid plaques and to tau tangles, stabilizing and protecting them against the body's normal clearance mechanism for abnormal protein deposits. The structure of SAP (and CRP) pentamers is a flat disk with a hole in the middle [49, 50], containing two Ca⁺⁺ atoms bound to it, and the pentamer thus has 10 Ca⁺⁺ atoms on one

side of the disk. Ca^{++} helps in the binding of a variety of molecules including apoptotic debris, bacterial polysaccharides, amyloid deposits, and bacterial toxins [51, 52]. Phagocytic cells such as monocytes and macrophages then bind the SAP, CRP and engulf the debris or other material the pentraxin has bound [53]. Further very interesting results provides a research of amyloid precursor protein (APP).

Beta Amyloid

Beta Amyloid is a peptide of 36—43 amino acids produced by β - and γ -secretases of APP. In normal physiological condition, more than 90 % of $\text{A}\beta$ is in the form of $\text{A}\beta_{40}$ which is soluble while less than 5 % is generated as the longer form of $\text{A}\beta_{42}$ which is insoluble; it appears to be the main constituent of amyloid plaques in the brains of Alzheimer's disease patients. The most important isoforms are $\text{A}\beta$ -40 and $\text{A}\beta$ -42; the smaller form is produced by cleavage that takes place in the endoplasmic reticulum, while the longer form is produced by cleavage in the trans-Golgi network. $\text{A}\beta$ -42 is the more fibrillogenic and therefore associated with disease states and thought to be especially toxic. $\text{A}\beta$ aggregation is considered to be the primary reason for the neurotoxicity in the classic view, and $\text{A}\beta$ oligomers are the most neurotoxic form [54].

Beta-amyloid is a small piece of a larger protein called «amyloid precursor protein» primarily present in central nervous system, but it is also expressed in peripheral tissues such as in circulating cells is a type 1 membrane glycoprotein that plays an important role in biological activities, including neuronal development, signaling, intracellular transport, and other aspects of neuronal homeostasis. APP consists of a single membrane-spanning domain, an extracellular glycosylated N-terminus is long and a shorter cytoplasmic C-terminus. It is one of three members of a larger gene family in humans that protein clump together to form plaques in the Alzheimer's brain that collect between neurons and disrupt cell function. The APP isoforms can be detected in platelets membrane. The intact 150 kDa weight APP is divided into two forms after platelet activation [55]. The ratio of forms

with molecular weight 120—130 kDa and of 110 kDa weight are called «platelet APP isoform ratio,» and in AD and mild cognitive impairment (MCI) its ratio decreases not in other dementias [56, 57]. The next candidate biomarker is galanine.

Galanin

Galanin is a 29- or 30-amino acid neuroendocrine peptide, isolated in 1983 Tatemoto with colleagues [58], found in both the central and peripheral nervous systems and shows a number of physiological effects, acting mainly as an inhibitory, hyper-polarizing neuromodulator by Merchenthaler et al (1993) [59]. The sequence of amino acid in galanine is highly conserved (almost 90 % among species), indicating the importance of the molecule, it has its N-terminal glycine and its C-terminal alanine. The N-terminal end of galanine is crucial for its biological activity and the first 15 amino acids are conserved in all species (the tuna fish being the exception; [60]). The C-terminus is believed to primarily serve as a protector against proteolytic attacks [61, 62]. Galanine has number of important biological role in the body, such as regulation of food intake, metabolism and reproduction, regulation of neurotransmitter and hormone release, nociception, intestinal contraction and secretion, and in nervous system it response to injury. This type of action is controlled by several galanine receptor subtypes. GALR1, GALR2, and GALR3; they are mostly expressed in gastric and intestinal smooth muscle cells, in the pancreas, and in the CNS [63]. In the CNS, galanine release several neurotransmitters. The ability of galanine to inhibit acetylcholine release together with the observation of hyper innervation of galanine fibers in the Alzheimer's disease patients suggests a possible role for galanine in this disorder. Galanine is an inhibitory, hyperpolarizing neuropeptide that inhibits neurotransmitter release. The galanine receptor is often co-localized with classical neurotransmitters such as acetylcholine, dopamine, serotonin and norepinephrine and also with other neuromodulators such as Vasoactive Intestinal Peptide, Neuropeptide Y and Substance P. Besides proteins, microRNAs (miRNAs) have also demonstrated their potential as non-invasive biomarkers from blood and

serum for a wide variety of human pathologies [64]. In many disease states altered expression of miRNA, including neurodegeneration, and increasing relevance of miRNAs in biofluids in different pathologies has prompted the study of their possible application as neurodegenerative diseases biomarkers aim to identify new therapeutic targets.

Circulating miRNAs as biomarkers of nervous system diseases

During evolutionary process miRNAs remain conserved, and their expression may be constitutive or spatially and temporally regulated. Increasing efforts to identify the specific targets of miRNAs lead to speculate that miRNAs can regulate more than of human genes. Specific miRNA subsets were expressed in specific brain area and in neuronal and glial cell subtypes [65]. In the transcriptional networks of the human brain miRNAs play important roles, and in many pathological conditions changes in brain-specific miRNA expression occurs, depression and epilepsy among them. Recently, several groups have proposed the use of microRNAs (miRNAs) circulating in plasma or serum for ND detection [66—67]. miRNAs are small molecules (~22 nucleotides) that play important roles in gene regulation by binding to complementary regions of messenger transcripts and repressing their translation or regulating their degradation [68, 69]. Sequence complementarity analysis shows an individual miRNA can regulate more than 100 messenger RNAs (mRNAs), and an mRNA thus behaves as potential biomarkers for multiple cellular processes. Over 2000 miRNAs have been discovered in human cells to date, and many of these miRNAs are specific to or overexpressed in certain organs, tissues, and cells [70—87]. Some miRNAs, including those that are cell-specific, can be enriched in particular cellular compartments, such as neurites and synapses [88—94]. miRNAs can be secreted or excreted into the extracellular space [95—98] and are detectable in plasma and serum [99].

Conclusion

In the serum and plasma circulating miRNAs reveal stability and are able to cross the blood-brain barrier, thus provide great potential as non-invasive and

quantitative biomarkers. To register the full importance of miRNA biomarkers for nervous system diseases, tools are required for the routine analysis of miRNAs from clinical samples.

In the coming years, the need of blood based new biomarker to support the diagnosis of different brain disorders and to help detect progression and response to therapies.

References / Библиографический список

1. Jain KK. Biomarker in Neurology. *General neurology*. 2017;88(6):595—602.
2. Etheridge A, Lee I, Hood L, Galas D, Wang K. Extracellular microRNA: A new source of biomarkers. *Mutat. Res*. 2011;717:85—90.
3. Shi M, Caudle WM, Zhang J Biomarker discovery in neurodegenerative diseases: A proteomic approach. *Neurobiol Dis*. 2009; 35:157—164.
4. Yin GN, Lee HW, Cho JY, Suk K Neuronal pentraxin receptor in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for neurodegenerative diseases. *Brain Res*. 2009;265: 58—170.
5. Roozendaal B, Kim S, Wolf OT, Kim MS, Sung KK. The cortisol awakening response in amyotrophic lateral sclerosis is blunted and correlates with clinical status and depressive mood. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(1):20—26. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.04.013
6. Shirbin CA, Chua P, Churchyard A, Hannan AJ, Lowndes G. The relationship between cortisol and verbal memory in the early stages of Huntington's disease. *J Neurol*. 2013;260: 891—902.
7. Popp J, Wolfsgruber S, Heuser I, Peters O, Hüll M, et al. Cerebrospinal fluid cortisol and clinical disease progression in MCI and dementia of Alzheimer's type. *Neurobiol Aging*. 2015;36: 601—607.
8. Shaw LM, Korecka M, Clark CM, Lee VM-Y, Trojanowski JQ. Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:295—303.
9. Berg D. Biomarkers for the Early Detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2008;5:133—136.
10. Spitzer P, Klafki HW, Blennow K, Buée L, Esselmann H. cNEUPRO: Novel Biomarkers for Neurodegenerative Diseases. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;548145. doi: 10.4061/2010/548145
11. Laske C, Stransky E, Fritsche A, Eschweiler GW, Leyhe T. Inverse association of cortisol serum levels with T-tau, P-tau 181 and P-tau 231 peptide levels and T-tau/Abeta 1—42 ratios in CSF in patients with mild Alzheimer's disease dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259:80—85.
12. Doecke JD, Laws SM, Faux NG, Wilson W, Burnham SC. Blood based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012;69:1318—1325.
13. Toledo JB, Toledo E, Weiner MW, Jack Jr. CR, Jagust W. Cardiovascular risk factors, cortisol, and amyloid- β deposition in Alzheimer's disease. Neuroimaging Initiative. *Alzheimers Dement*. 2012;8:483—489.
14. Wolkowitz OM, Reus VI. Treatment of depression with antigluco-corticoid drugs. *Psychosom. Med*. 1999;61:698—711.

15. McEwen BS. The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. *Brain Research*. 2000;886(1—2):172—189.
16. Corticosteroids effects in the brain: U-shape it. *Trends Pharma Sci*. 2002;27:244—250.
17. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*. 2007;90(3):397—406. doi: 10.1016/j.ygeno.2007.05.004
18. Bothwell M. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophins receptors. *Annu Rev Neurosci*. 1995;18:223—53.
19. Klien R, Conway D, Parada LF, Barbacid M. The trkB tyrosine kinase gene codes for a second neurogenic receptor that lacks catalytic domain. *Cell*. 1990;61:647—56.
20. Klien R, Nanduri V, Jing SA, et al. The trkB tyrosine protein kinase is a receptor for brain-derived neurotrophic factor and NT-3. *Cell*. 1991;66:395—403.
21. Alderson RF, Alterman AL, Barde YA, Lindsay RM. Brain derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron*. 1990;5:297—306. doi: 10.1016/0896—6273(90)90166-D
22. Rylett RJ, Williams LR. Role of neurotrophins in cholinergic neuron function in the adult and aged CNS. *Trends Neurosci*. 1994;17:486—90. doi: 10.1016/0166-2236(94)90138-4
23. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008;64:527—532.
24. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*. 2014;19(7):791—800. doi: 10.1038/mp.2013.105
25. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2011;16(9):960—72. doi: 10.1038/mp.2010.88
26. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, de Lucena D, Kunz M, Gomes FA, Kapczynski F. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res*. 2011;45(8):995—1004. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.03.002
27. Hashimoto K. Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1529—1531.
28. Katoh-Semba R, Wakako R, Komori T, Shigemi H, Miyazaki N, Ito H, Kumagai T, Tsuzuki M, Shigemi K, Yoshida F, Nakayama A. Age-related changes in BDNF protein levels in human serum: differences between autism cases and normal controls. *Int J Dev Neurosci*. 2007;25(6):367—72. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2007.07.002
29. Zhang HT, Li LY, Zou XL. The immunohistochemical distribution of NGF, BDNF, NT-3, NT-4 in the brains of adult Rhesus monkeys. *J Histochem Cytochem*. 2007;55:1—19.
30. Kizawa-Ueda M. Neurotrophin levels in cerebrospinal fluid of adult patients with meningitis and encephalitis. *Eur. Neurol*. 2011;65:138—143.
31. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM. N-acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol*. 2007;81(2):89—131.
32. Baslow MH, Suckow RF, Sapirstein V, Hungund BL. Expression of aspartoacylase activity in cultured rat macroglial cells is limited to oligodendrocytes. *J Mol Neurosci*. 1999;13(1—2):47—53.
33. Clark JB. N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci*. 1998;20(4—5):271—276.
34. Clark JB. N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci*. 1998;20:271—6. doi: 10.1159/000017321
35. Chakraborty G, Mekala P, Yahya D, Wu G, Ledeen RW. Intraneuronal N-acetylaspartate supplies acetyl groups for myelin lipid synthesis: evidence for myelin-associated aspartoacylase. *J Neurochem*. 2001;78:736—45. doi: 10.1046/j.1471—4159.2001.00456.x
36. D'Adamo AF Jr, Yatsu FM. Acetate metabolism in the nervous system. N-acetyl-L-aspartic acid and the biosynthesis of brain lipids. *J Neurochem*. 1966;13:961—5. doi: 10.1111/j.1471-4159.1966.tb10292.x
37. Baslow MH. N-acetylaspartate in the vertebrate brain: metabolism and function. *Neurochem Res*. 2003;28(6):941—953.
38. Bush AI, Martins RN, Rumble B, Moir R, Fuller S, Milward E. The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease is released by human platelets. *J Biol Chem*. 1990;265:15977—83.
39. Borroni B, Colciaghi F, Corsini P, Akkawi N, Rozzini L, Del Zotto E. Early stages of probable Alzheimer disease are associated with changes in platelet amyloid precursor protein forms. *Neurol Sci*. 2002;23:207—10. doi: 10.1007/s100720200042
40. Padovani A, Borroni B, Colciaghi F, Pettenati C, Cottini E, Agosti C, et al. Abnormalities in the pattern of platelet amyloid precursor protein forms in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2002;59:71—5.
41. Kelley RI, Stamas JN. Quantification of N-acetyl-L-aspartic acid in urine by isotope dilution gas chromatography—mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*. 1992;15(1):97—104.
42. Hagenfeldt L, Bollgren I, Venizelos N. N-acetylaspartic aciduria due to aspartoacylase deficiency: a new aetiology of childhood leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis*. 1987;10(2):135—141.
43. Sijens PE, Oudkerk M, de Leeuw FE. 1 H chemical shift imaging of the human brain at age 60—90 years reveals metabolic differences between women and men. *Magn Reson Med*. 1999;42(1):24—31.
44. Charles HC, Lazeyras F, Krishnan KR. Proton spectroscopy of human brain: effects of age and sex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1994;18(6):995—1004.
45. Jaarsma D, Veenma-van der Duin L, Korf J. N-acetylaspartate and N-acetylaspartylglutamate levels in Alzheimer's disease post-mortem brain tissue. *J Neurol Sci*. 1994;127(2):230—233.
46. Schuff N, Capizzano AA, Du AT. Selective reduction of N-acetylaspartate in medial temporal and parietal lobes in AD. *Neurology*. 2002;58(6):928—935.
47. Federico F, Simone IL, Lucivero V. Proton magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 1997;12(6):903—909.
48. Simone IL, Tortorella C, Federico F. Axonal damage in multiple sclerosis plaques: a combined magnetic resonance imaging and 1 H-magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol Sci*. 2001;182(2):143—150.

49. Rooney WD, Miller RG, Gelinas D, Schuff N, Maudsley AA, Weiner MW. Decreased N-acetylaspartate in motor cortex and corticospinal tract in ALS. *Neurology*. 1998;50(6):1800—1805.
50. Ellis CM, Simmons A, Jones DK, Bland J, Dawson JM, Horsfield MA, Williams SC, Leigh PN. Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology*. 1999;53(5):1051—8. doi: 10.1212/wnl.53.5.1051
51. Sarchielli P, Pelliccioli GP, Tarducci R. Magnetic resonance imaging and 1 H-magnetic resonance spectroscopy in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology*. 2001;43(3):189—197.
52. Sivak S, Bittsansky M, Kurca E. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with early stages of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology*. 2010;52(12):1079—1085.
53. Pepys MB, Booth DR, Hutchinson WL, Gallimore JR, Collins PM, Hohenester E. Amyloid P component. A critical review. *Amyloid*. 1997;4:274—95. doi: 10.3109/13506129709003838
54. Emsley J, White HE, O'Hara BP, Oliva G, Srinivasan N, Tickle IJ. Structure of pentameric human serum amyloid P component. *Nature*. 1994;367:338—45. doi: 10.1038/367338a0
55. Shrive AK, Cheetham GM, Holden D, Myles DA, Turnell WG, Volanakis JE. Three dimensional structure of human C-reactive protein. *Nat Struct Biol*. 1996;3:346—54. doi: 10.1038/nsb0496—346
56. Pepys MB, Dyck RF, de Beer FC, Skinner M, Cohen AS. Binding of serum amyloid P-component (SAP) by amyloid fibrils. *Clin Exp Immunol*. 1979; 38:284—93.
57. Hamazaki H. Ca(2+)-dependent binding of human serum amyloid P component to Alzheimer's beta-amyloid peptide. *J Biol Chem*. 1995; 270:10392—4. doi: 10.1074/jbc.270.18.10392
58. Bharadwaj D, Mold C, Markham E, Du Clos TW. Serum amyloid P component binds to Fc gamma receptors and opsonizes particles for phagocytosis. *J Immunol*. 2001; 166:6735—41. doi: 10.4049/jimmunol.166.11.6735
59. Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Maetzler W, Wittorf A, Soekadar S, Richartz E, Koehler N, Bartels M, Buchkremer G, Schott K. BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls. *J Psychiatr Res*. 2007;41(5):387—94. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.01.014
60. Walsh, D. M., Klyubin, I., Fadeeva, J. V., Cullen, W. K., Anwyl, R., Wolfe, M.S. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*. 2002;416:535—539. doi: 10.1038/416535a
61. Tatemoto K, Rokaeus A, Jornvall H, McDonald TJ, Mutt V. Galanin—a novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS Lett*. 1983;164:124—128. doi: 10.1016/0014-5793(83)80033-7
62. Merchenthaler I, Lopez F J, Negro-Vilar A. Anatomy and physiology of central galanine containing pathways. *Prog Neurobiol*. 1993;40(6):711—769.
63. Kakuyama H, Kuwahara A, Mochizuki T, Hoshino M, Yanaihara N. Role of N-terminal active sites of galanin in neurally evoked circular muscle contractions in the guinea-pig ileum. *Eur. J. Pharmacol*. 1997;329:85—91.
64. Land T, Langel Ü, Bartfai T. Hypothalamic degradation of galanin(1—29) and galanin(1—16): identification and characterization of the peptidolytic products. *Brain Res*. 1991;558:245—250.
65. Bedecs K, Langel Ü, Bartfai T. Metabolism of galanin and galanin (1—16) in isolated cerebrospinal fluid and spinal cord membranes from rat. *Neuropeptides* 1995;29:137—143.
66. Šípková J, Kramáriková I, Hynie S, Klenerová V. The galanin and galanin receptor subtypes, its regulatory role in the biological and pathological functions. *Physiol Res*. 2017;66(5):729—40.
67. Keller A, Leidinger P, Bauer A, Elsharawy A, Haas J, Backes C, Wendschlag A, Giese N, Tjaden C, Ott K, et al. Toward the blood-borne miRNome of human diseases. *Nat. Methods*. 2011;8:841—843.
68. Kosik K.S. The neuronal microRNA system. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006;7(12):911—920.
69. Salta E, De Strooper B. Non-coding RNAs with essential roles in neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol*. 2012;11(2):189—200.
70. Dorval V, Nelson PT, Hébert SS. Circulating microRNAs in Alzheimer's disease: the search for novel biomarkers. *Front Mol Neurosci*. 2013;6:24.
71. Sheinerman KS, Umansky SR. Circulating cell-free microRNA as biomarkers for screening, diagnosis and monitoring of neurodegenerative diseases and other neurologic pathologies. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:150.
72. Kumar P, Dezso Z, MacKenzie C, Oestreicher J, Agoulnik S, Byrne M. Circulating miRNA biomarkers for Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2013;8(7): e69807
73. Bhatnagar S, Chertkow H, Schipper HM, Yuan Z, Shetty V, Jenkins S, et al. Increased microRNA-34c abundance in Alzheimer's disease circulating blood plasma. *Front Mol Neurosci*. 2014;7:2.
74. Takahashi I, Hama Y, Matsushima M, Hirotsani M, Kano T, Hohzen H. Identification of plasma microRNAs as a biomarker of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Brain*. 2015;8(1):67.
75. Mushtaq G, Greig NH, Anwar F, Zamzami MA, Choudhry H, Shaik MM. miRNAs as circulating biomarkers for Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Med Chem*. 2016;12(3):217—25.
76. Yoon H, Flores LF, Kim J. MicroRNAs in brain cholesterol metabolism and their implications for Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861(12 Pt B):2139—47.
77. Wu HZ, Ong KL, Seeher K, Armstrong NJ, Thalamuthu A, Brodaty H. Circulating microRNAs as biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis*. 2016;49:755—66.
78. Zhang X, Yang R, Hu BL, Lu P, Zhou LL, He ZY. Reduced circulating levels of miR-433 and miR-133b are potential biomarkers for Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:170.
79. Lusardi TA, Phillips JI, Wiedrick JT, Harrington CA, Lind B, Lapidus JA. MicroRNAs in human cerebrospinal fluid as biomarkers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;55:1223—33.
80. Nagaraj S, Laskowska-Kaszub K, Dębski KJ, Wojsiat J, Dąbrowski M, Gabryelewicz T, et al. Profile of 6 microRNA in blood plasma distinguish early stage Alzheimer's disease patients from non-demented subjects. *Oncotarget*. 2017; 8:16122—43.
81. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136(2):215—33.
82. Hua YJ, Tang ZY, Tu K, Zhu L, Li YX, Xie L. Identification and target prediction of miRNAs specifically expressed in rat neural tissue. *BMC Genomics*. 2009;10:214.
83. Liang Y, Ridzon D, Wong L, Chen C. Characterization of microRNA expression profiles in normal human tissues. *BMC Genomics*. 2007;8:166.

84. Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, Sewer A, Iovino N, Aravin A. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell*. 2007;129(7):1401—14
85. Lee EJ, Baek M, Gusev Y, Brackett DJ, Nuovo GJ, Schmittgen TD. Systematic evaluation of microRNA processing patterns in tissues, cell lines, and tumors. *RNA*. 2008;14(1):35—42.
86. Guo Z, Maki M, Ding R, Yang Y, Zhang B, Xiong L. Genome-wide survey of tissue-specific microRNA and transcription factor regulatory networks in 12 tissues. *Sci Rep*. 2014;4:5150. doi: 10.1038/srep05150.
87. Ludwig N, Leidinger P, Becker K, Backes C, Fehlmann T, Pallasch C, Rheinheimer S, Meder B, Stähler C, Meese E, Keller A. Distribution of miRNA expression across human tissues. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(8):3865—77. doi: 10.1093/nar/gkw116.
88. Schratt GM, Tuebing F, Nigh EA, Kane CG, Sabatini ME, Kiebler M, Greenberg ME. A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. *Nature*. 2006;439(7074):283—9. doi: 10.1038/nature04367.
89. Kye MJ, Liu T, Levy SF, Xu NL, Groves BB, Bonneau R, Lao K, Kosik KS. Somatodendritic microRNAs identified by laser capture and multiplex RT-PCR. *RNA*. 2007;13(8):1224—34. doi: 10.1261/rna.480407.
90. Lugli G, Torvik VI, Larson J, Smalheiser NR. Expression of microRNAs and their precursors in synaptic fractions of adult mouse forebrain. *J Neurochem*. 2008;106(2):650—61.
91. Cougot N, Bhattacharyya SN, Tapia-Arancibia L, Bordonné R, Filipowicz W, Bertrand E, et al. Dendrites of mammalian neurons contain specialized P-body-like structures that respond to neuronal activation. *J Neurosci*. 2008;28(51):13793—804.
92. Schratt G. microRNAs at the synapse. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(12):842—9.
93. Bicker S, Lackinger M, Weiß K, Schratt G. MicroRNA-132, —134, and —138: a microRNA troika rules in neuronal dendrites. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(20):3987—4005.
94. Smalheiser NR. The RNA-centred view of the synapse: non-coding RNAs and synaptic plasticity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;26;369(1652):20130504. doi: 10.1098/rstb.2013.0504
95. Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res*. 2006;34: D 140—4.
96. Pigati L, Yaddanapudi SC, Iyengar R, Kim DJ, Hearn SA, Danforth D. Selective release of microRNA species from normal and malignant mammary epithelial cells. *PLoS One*. 2010;5(10): e13515.
97. Weiland M, Gao XH, Zhou L, Mi QS. Small RNAs have a large impact: circulating microRNAs as biomarkers for human diseases. *RNA Biol*. 2012;9(6):850—9.
98. Hoy AM, Buck AH. Extracellular small RNAs: what, where, why? *Biochem Soc Trans*. 2012;40(4):886—90.
99. Burgos K, Malenica I, Metpally R, Courtright A, Rakela B, Beach T, Shill H, Adler C, Sabbagh M, Villa S, Tembe W, Craig D, Van Keuren-Jensen K. Profiles of extracellular miRNA in cerebrospinal fluid and serum from patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases correlate with disease status and features of pathology. *PLoS One*. 2014;9(5): e94839. doi: 10.1371/journal.pone.0094839.

Биомаркеры в диагностике нейродегенеративных заболеваний

С.С. Хак  

Институт медицинских наук имени Индиры Ганди, г. Патна, Бихар, Индия
✉ sshaq2002@yahoo.co.in

Аннотация. Биомаркеры представляют собой молекулы, являющиеся индикаторами биологических состояний. В идеале они должны иметь высокую чувствительность, специфичность и точность в отражении общего бремени болезни. В обзоре обсуждается текущее состояние биомаркеров, используемых при неврологических расстройствах. Нейродегенеративные заболевания представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующей потерей структуры и функции центральной нервной системы или периферической нервной системы. В обзоре обсуждаются основные биомаркеры, которые имеют прогностическую ценность для описания клинической этиологии, патофизиологии и стратегий вмешательства. Точность и надежность являются одним из важных требований к хорошему биомаркеру. В результате анализа литературных данных выявлено, что бета-амилоид, общий тау белок и его фосфорилированные формы являются первыми биохимическими биомаркерами нейродегенеративных заболеваний, измеряемыми в спинномозговой жидкости, но выявление этих маркеров возможно с помощью инвазивной люмбальной пункции, и является обременительным процессом для пациентов. Среди различных биомаркеров нейродегенеративных заболеваний, особое внимание уделяется микроРНК. МикроРНК — важные биомаркеры при многих болезненных состояниях, включая нейродегенеративные расстройства, являются многообещающими кандидатами, которые могут привести к выявлению новых терапевтических мишеней. Выводы. Биомаркеры неврологических заболеваний присутствуют

в оптимальном количестве в спинномозговой жидкости, но также присутствуют в крови в небольших количествах. Полученные данные выявляют прогностическую ценность молекулярной диагностики нейродегенеративных расстройств и необходимость более широкого ее использования.

Ключевые слова: биомаркеры, нейродегенерация, амилоид, тау белок

Информация о финансировании. Автор не получал финансовой поддержки для исследования и публикации статьи.

Вклад авторов. С.Ш. Хак — концепция исследования, сбор данных и написание рукописи.

Информация о конфликте интересов. Автор заявляет, что не имеет никаких связей или участия в какой-либо организации или организации с какой-либо финансовой заинтересованностью в предмете или материалах, обсуждаемых в этой рукописи.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности. Искренняя благодарность сотрудникам кафедры биохимии за предоставленную информацию.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 20.08.2022. Принята 21.09.2022.

Для цитирования: Haque S.S. Biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative diseases // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 4. С. 431—440. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-431-440

Corresponding author: Syed Shahzadul Haque — Doctor, Department of Biochemistry, Indira Gandhi Institute of Medical Sciences, Allahabad bank, Bailey Rd, Sheikhpura, Patna, Bihar, India. 800014. E-mail: sshaq2002@yahoo.co.in.
ORCID 0000-0002-8582-2702

Ответственный за переписку: Сайед Шахзадул Хак — врач кафедры биохимии, Институт медицинских наук имени Индиры Ганди, Индия, 800014, г. Патна, штат Бихар. ул. Бейли, Шейхпура. E-mail: sshaq2002@yahoo.co.in.
ORCID 0000-0002-8582-2702




PHYSIOLOGY ФИЗИОЛОГИЯ

DOI 10.22363/2313-0245-2022-26-4-441-450

ORIGINAL RESEARCH
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Association between maximal aerobic capacity and heart rate variability

Ravi Saini  , Sudhanshu Kacker , Reshu Gupta , Aayushee Rao 

RUHS College of medical sciences, Jaipur, Rajasthan, India
 sainiravi414@gmail.com

Abstract. Relevance. Cardiovascular status could be assessed by maximal aerobic capacity ($VO_2\max$) through direct analysis of the gases involved in pulmonary ventilation and monitoring fluctuations in intervals between beats over time as heart rate variability. *The aim* of the study was to investigate the relationship between $VO_2\max$ and heart rate variability in young adults. *Materials and Methods.* A total of 100 young adults between the ages of 18 and 25 were included in observational study, who did not engage in any strenuous physical activity, 50 of whom were male and 50 of whom were female. There were measured Heart rate variability in the frequency domain; LF, HF, LF/HF, and time domain; SDNN, RMSSD, pNN50, and $VO_2\max$ were assessed using a treadmill test according to Graded Exercise Protocol. *Results and Discussion.* There was weak positive correlation of $VO_2\max$ with LF ($r=0.177$) and weak negative correlation with HF ($r=-0.141$). Male participants had a weak negative relationship between $VO_2\max$ and LF ($r=-0.075$), whereas female respondents had a weak positive relationship ($r=0.286$). There was weak negative correlation of $VO_2\max$ with LF/HF ratio for male subjects but weak positive correlation ($r=-0.101$) for female subjects. For male and female participants, there was a weak negative association of $VO_2\max$ with SDNN ($r=-0.170$) and ($r=-0.301$), respectively. Male and female participants had a weak negative association of $VO_2\max$ with RMSSD, with ($r=-0.154$) and ($r=-0.284$) respectively. Male and female participants had a slight negative association of $VO_2\max$ with pNN50, with ($r=-0.062$) and ($r=-0.441$) respectively. *Conclusion.* Significant variations were found in the time domain and frequency domain indices including HF and LF/HF ratio which represents the balance between sympathetic and parasympathetic responses.

Key words: frequency domain, graded exercise protocol, heart rate variability, time domain, $VO_2\max$

© Saini R., Kacker S., Gupta R., Rao A., 2022



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

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions: Ravi Saini—literature review, writing text, statistical data processing; Aayushee Rao,—collection and processing of materials; Sudhanshu Kacker, Reshu Gupta—concept and design of research. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

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

Acknowledgements—not applicable.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for the investigation and publication of relevant medical information according to WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013.

Ethics approval. Prior to starting the study institutional ethical committee clearance (EC/P-31/2020) was taken.

Received 04.09.2022. Accepted 17.10.2022.

For citation: Saini R, Kacker S, Gupta R, Rao A. Association between maximal aerobic capacity and heart rate variability. *RUDN Journal of Medicine*. 2022; 26(4):441—450. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-441-450

Introduction

Cardio-respiratory fitness (CRF), also known as maximal aerobic capacity ($VO_2\text{max}$) refers to the maximum rate at which the body can take in and utilize oxygen during exercise or the capacity of cardiovascular and respiratory systems to exercise for a longer duration [1]. To assess fitness levels and monitor intervention effects, $VO_2\text{max}$, serve as a standard for determining cardiorespiratory fitness, as well as understanding the process of exercise tolerance and performance [2]. The body must boost its delivery and usage of oxygen to fuel the working muscles to do physical work or exercise [3]. $VO_2\text{max}$ can be determined using direct and indirect approaches. The most common are walking/running tests, followed by cycling and step tests [4]. By using direct method $VO_2\text{max}$ can directly be measured by analyzing the gases involved in ventilation during exercise but indirect techniques assess a person's aerobic capacity based on their heart rate, distance traveled, and/or time of trial while utilizing a specific protocol [5].

Measuring heart rate variability (HRV) to quantify cardiac autonomic activity can provide sensitive, quantitative, and non-invasive assessment and prognostic information in clinical populations [6]. HRV is typically calculated using the intervals

between the observed QRS-reference points, also known as the R-R intervals. Because heart rate and variability are time series phenomena, time series analytic techniques may be applied. HR variability can be measured using both time and frequency domain parameters. When it comes to frequency-domain measurements HRV may be separated into its component ULF, VLF, LF, and HF rhythms [7]. Circadian rhythms might be the major driving force behind the ULF band. Very low-frequency powers are strongly correlated with the SDNN time-domain measure. The original LF/HF ratio was predicated on the fact that both PNS and SNS activity contributes to LF power, whereas PNS activity contributes largely to HF power. The goal was to calculate the ratio of SNS to PNS activity [8]. LF band region was originally known as the baroreceptor range because it mostly reflects baroreceptor activity while resting [9]. The HF band also known as the respiratory band represents parasympathetic activity associated to the HR fluctuations during breathing [10]. The pNN 50 and RMSSD time-domain measurements are substantially linked with high-frequency power [11].

A review of the literature highlighted limited evidence for the relationship between maximal aerobic capacity and heart rate variability, and more research

into the full range of HRV parameters is required, as most of the study focussed on heart rate itself [12]. In previous studies to measure maximal aerobic capacity, the indirect method was used more due to its simpler, faster, and safer approach [13]. Despite the complexity associated with the direct method, still, the gas analyzer measures VO_2 max more accurately and reliably [14]. Hence, this study was designed to find the relationship between maximal aerobic capacity and HRV by the direct method of a gas analyzer and a wide range of parameters in both the time and frequency domain for HRV.

Materials and methods

This observational study was done at the research laboratory of the department of physiology at the RUHS College of Medical Sciences in Jaipur, Rajasthan, from December 2020 to May 2021. Prior to starting the study institutional ethical committee clearance (EC/P-31/2020) was taken. After ensuring an appropriate description of the process to be followed during the study, all participants provided their informed consent. By convenience sampling, 100 healthy young adults were recruited in total for the study by the method of convenience sampling.

A total of 100 young adults between the ages of 18 and 25 were included who did not engage in any strenuous physical activity, 50 of whom were male and 50 of whom were female.

Subjects with a recent hospitalization history, smokers, alcoholics, people with high blood pressure, diabetes, psychological disorders, cardiac diseases, people associated with respiratory diseases like asthma, COPD, pneumothorax, and infections of the respiratory tract, people associated with musculoskeletal diseases, and person who takes medications which impacts cardiovascular system were all excluded from participating.

All participants' basic demographic data, such as height, weight, gender, and age, were collected. Before the exercise stress test, subjects were allowed to lie down for 5 minutes in the supine position on a couch. ECG leads were connected from the

subject to the bio amp (using the leads provided in the bio-Amp connected to hardware). The basal lying down the heart rate of the subject was noted. The standard deviation of all RR intervals (SDRR), a measure of overall HRV, root mean square of consecutive RR interval differences (RMSSD), a measure of parasympathetic activity, and pNN 50, a measure of HRV in the time domain, are the variables employed in the analysis [15]. Additionally, HRV was evaluated in the frequency domain by calculating high-frequency power (HF 0.15—0.40 Hz), which represents parasympathetic modulation, low-frequency power (LF 0.04—0.15 Hz), which represents sympathetic modulation, and LF/HF, which determines the equilibrium between sympathetic and parasympathetic nervous system activity [16].

All individuals were told to fast the night before the test and stop working out for 48 hours. For the previous 24 hours, they were asked to refrain from drinking alcohol, smoking, or taking caffeine. After arriving in the lab, subjects were advised to relax for around 30 minutes before being made to wear a mask that enabled only them to breathe in and out. With the aid of a connecting pipe and a gas mixing chamber, the mask was linked to the gas analyzer. The subjects were told to reach their maximum capacity while the treadmill speed and intensity were increased gradually according to the Graded exercise protocol, which includes a warm-up at 0 % elevation for 3 minutes, and then the subject was told to walk at a speed (between 4.3 and 7.5 mph) of self-selected, for 3 minutes at the same incline. The treadmill inclination was then increased by 2.5 % every minute with a constant self-selected speed until the subject reached a heart rate (HR) of approx. 180 beats per minute or became too fatigued to terminate the exercise [17]. A monitor screen is connected to the equipment used during the procedure, and every 10 seconds it updates the volume of oxygen (VO_2).

Statistical analysis. The study's findings are reported as mean + S.D. VO_2 max and HRV data were compared using a student t-test. SPSS version 16.0 (Chicago, Inc., USA) was used for the analysis, with a significance level of *p*-value set at 0.05.

Results and discussion

This observational study was conducted in the department of physiology, RUHS College of medical sciences, Jaipur on 100 apparently healthy students (50 male and 50 female) of 18—25 years of age who were recruited by convenience sampling.

Mean age of 21.03 ± 2.5 years, a height of 1.6 ± 0.08 m, a weight of 59.66 ± 11.15 kg, a BMI of 22.08 ± 3 , 75 kg/m^2 was found for total subjects. Statistically, a significant difference was found between

the height of males and females having a mean height of 1.69 ± 0.06 m, and 1.58 ± 0.06 m respectively. Similarly, a statistically significant difference was found between the weight having a mean of 62.52 ± 9.52 kg and 56.80 ± 11.6 kg for male and female subjects respectively mentioned in table 1.

Table 2 represents distribution of total subjects according to GPAQ, VO_2 max. Mean \pm S.D. of GPAQ Score was 1588.6 ± 747.10 MET per week, while mean \pm S.D. of VO_2 max was 41.58 ± 9.02 mL/kg/min.

Table 1

Distribution of 50 male and 50 female subjects according to demographic parameters

№	Parameters	Male Subjects (n= 50) mean \pm S.D.	Female Subjects (n= 50) mean \pm S.D.	p-value
1.	Age (years)	20.82 ± 2.46	21.2 ± 2.43	0.219
2.	Height (m)	1.69 ± 0.06	1.58 ± 0.06	0.00001
3.	Weight (kg)	62.52 ± 9.52	56.80 ± 11.64	0.004
4.	BMI (kg/m^2)	21.57 ± 3.06	22.59 ± 4.3	0.870

Note: the result is significant at $p < 0.05$.

Table 2

Distribution of total subjects according to GPAQ, VO_2 max

№	Parameters	Total Subjects (n = 100) mean \pm S.D.
1.	GPAQ score (MET per week)	1588.6 ± 747.10
2.	VO_2 max (mL/kg/min)	41.58 ± 9.02

Note: GPAQ – global physical activity questionnaire, VO_2 max – maximum oxygen consumption.

Table 3 represents the distribution of GPAQ score and VO_2 max. statistically, a significant difference was there for GPAQ Score having Mean \pm S.D. 1754 ± 820.93 (MET) and 1347.4 ± 577.10 (MET) for male and female subjects respectively, which was found to be. Similarly, a statistically significant difference was found for maximal aerobic capacity having Mean \pm S.D. of VO_2 max 45.69 ± 8.57 mL/kg/min and 37.47 ± 7.50 mL/kg/min for male and female subjects respectively.

Table 4 represents the distribution of different Heart Rate Variability parameters in 50 male and 50 female subjects. LF: mean \pm S.D. of LF was 55.54 ± 21.49 nu for male subjects and 45.92 ± 18.75 nu for female subjects. HF: mean \pm S.D. of HF was 40.70 ± 19.37 nu for male subjects and 49.68 ± 17.59 nu for female subjects. LF/HF: mean \pm S.D. of LF/HF was 2.20 ± 2.15 for male subjects and 1.24 ± 1.04 for female subjects. SDNN: mean \pm S.D. of SDNN was 60.95 ± 39.23 ms for male subjects and 62.63 ± 40.78 ms for female subjects. RMSSD:

mean \pm S.D. of RMSSD was 56.22 ± 55.06 ms for male subjects and 62.05 ± 59.19 ms for female subjects. pNN 50: mean \pm S.D. of pNN 50 was 16.08 ± 18.81 % for male subjects and 20.03 ± 17 % for female subjects.

LF: low frequency, HF: high frequency, SDNN: standard deviation of all NN intervals, RMSSD: square root of the root mean square of sum of all differences between NN intervals, pNN 50: percentage of successive intervals that differ by more than 50ms.

Table 5 represents correlation of maximal aerobic capacity (VO_2 max) with heart rate variability. There was weak positive correlation ($r = 0.177$) of VO_2 max with LF and the association was not statistically

significant. There was weak negative correlation ($r = -0.141$) of VO_2 max with HF and the association was not statistically significant. There was weak positive correlation ($r = 0.135$) of VO_2 max with LF/HF ratio and the association was not statistically significant. There was weak negative correlation ($r = -0.215$) of VO_2 max with SDNN and the association was statistically significant. There was weak negative correlation of VO_2 max with RMSSD ($r = -0.215$) and the association was statistically significant. There was weak negative correlation of VO_2 max with pNN 50 ($r = -0.253$) and the association was statistically significant.

Table 3

Distribution of 50 male and 50 female subjects according to GPAQ, VO_2 max

Nº	Parameters	Male Subjects (n = 50) mean \pm S.D.	Female Subjects (n = 50) mean \pm S.D.	p-value
1.	GPAQ score (MET)	1754 \pm 820.93	1347.4 \pm 577.10	0.002
2.	VO_2 max (mL/kg/min)	45.69 \pm 8.57	37.47 \pm 7.50	0.00001

Note: GPAQ: global physical activity questionnaire, VO_2 max: maximum oxygen consumption; the result is significant at $p < 0.05$

Table 4

Distribution of male and female subjects according to Heart Rate Variability parameters (LF, HF, LF/HF, SDNN, RMSSD, pNN 50)

Nº	HRV parameters	Male Subjects (n = 50) Mean \pm S.D	Female Subjects (n = 50) Mean \pm S.D.	p – value
1.	LF (nu)	55.54 \pm 21.49	45.92 \pm 18.75	0.009
2.	HF (nu)	40.70 \pm 19.37	49.68 \pm 17.59	0.010
3.	LF/HF	2.20 \pm 2.15	1.24 \pm 1.04	0.002
4.	SDNN (ms)	60.95 \pm 39.23	62.63 \pm 40.78	0.417
5.	RMSSD (ms)	56.22 \pm 55.06	62.05 \pm 59.19	0.305
6.	pNN 50 (%)	16.08 \pm 18.81	20.03 \pm 17	0.136

Note: The result is significant at $p < 0.05$.

Table 5

Correlation of VO₂ max with heart rate variability parameters in total subjects

№	VO ₂ max with Heart rate variability parameters	Total subjects (n = 100)	
		r- value	p- value
1.	VO ₂ max and LF (nu)	0.177	0.078
2.	VO ₂ max and HF (nu)	-0.141	0.161
3.	VO ₂ max and LF/HF	0.135	0.180
4.	VO ₂ max and SDNN (ms)	-0.215	0.031
5.	VO ₂ max and RMSSD (ms)	-0.215	0.031
6.	VO ₂ max and pNN 50 (%)	-0.253	0.011

Note: The result is significant at $p < 0.05$.

VO₂ max: maximum oxygen consumption, LF: low frequency, HF: high frequency, SDNN: standard deviation of all NN intervals, RMSSD: square root of the root mean square of sum of all differences between NN intervals, pNN50: percentage of successive intervals that differ by more than 50ms. Table 6 represents correlation of maximal aerobic capacity (VO₂max) with heart rate variability in male and female subjects.

The present observational study was done to assess the correlation of maximal aerobic capacity (VO₂max) with HRV (Heart rate variability) in young adults. This study was done at the research laboratory of the department of Physiology, RUHS College of medical sciences, Jaipur. 100 medical students between the ages

of 18 and 25 who were evaluated as part of the study included 50 male and 50 female students.

In the present study, higher values of maximal aerobic capacity (VO₂max) was found in males than females which were similar to the findings of a study conducted by Loe H. et al [18]. Muscle is the main consumer of oxygen during physical activity. Men have more muscle mass than women, which contributes to their greater absolute VO₂max. These differences are due to central oxygen supply restrictions caused by low cardiac output value as a result of small amount of stroke volumes and lower capacity of oxygen transport. Because of low hemoglobin levels, capacity for oxygen transport in women is decreased [19].

Table 6

Correlation of VO₂ max with heart rate variability parameters in male and female subjects

№	VO ₂ max with Heart rate variability parameters	Male (n = 50)		Female (n = 50)	
		r- value	p- value	r- value	p- value
1.	VO ₂ max and LF (nu)	-0.075	0.604	0.286	0.044
2.	VO ₂ max and HF (nu)	0.128	0.373	-0.245	0.086
3.	VO ₂ max and LF/HF	-0.101	0.485	0.272	0.056
4.	VO ₂ max and SDNN (ms)	-0.170	0.237	-0.301	0.033
5.	VO ₂ max and rMSSD (ms)	-0.154	0.285	-0.284	0.045
6.	VO ₂ max and pNN 50 (%)	-0.062	0.668	-0.441	0.001

Note: The result is significant at $p < 0.05$.

In this present study, heart rate variability was assessed for the frequency domain and time domain. In the case of the frequency domain, the mean LF value was higher in males than in females, which is similar to other several studies done by Sammito et al [20], and Dantas et al [21] who believed that sympathetic responses are higher in males than females. Mean HF was higher in females than males, which shows a higher parasympathetic response in females than males. Additionally, for both genders, there were significant gender differences for the normalized frequency domain indices and for the LF/HF ratio which describe the balance between the two arms (sympathetic and parasympathetic) of the cardiac autonomic control system as observed by Grant et al [22].

In the present study, heart rate variability was also assessed in the time domain in which mean SDNN which represents autonomic balance was higher for females than males. It is the standard deviation of the NN interval (SDNN), i.e. the square root of variance. SDNN reflects all the cyclic components responsible for variability in the period of recording. Mean RMSSD and mean pNN 50 for females were higher than for male subjects. RMSSD and pNN 50 reflect parasympathetic responses in the time domain, demonstrating that female subjects exhibited a stronger parasympathetic response than male subjects. In our study mean values for time domain parameters for SDNN, RMSSD and pNN 50 were found to be higher than the similar studies conducted by Grossman P. et al, Voss A. et al [23, 24]. According to a study by Geovanini et al, male subject mean RMSSD was lower, but their mean pNN 50 for males was similar to the present study [25].

In the present study, maximal aerobic capacity (VO_2 max) was correlated with heart rate variability parameters. There was weak positive correlation of VO_2 max with LF ($r=0.177$) and weak negative correlation with HF ($r = -0.141$). In the study conducted by Yamamoto et al there was a higher HF and lower LF component after physical exercise, which shows endurance-trained subjects have stronger parasympathetic activity than their untrained counterparts after mild and moderate exercise [26].

Male participants had a weak negative relationship between VO_2 max and LF ($r = -0.075$), whereas female respondents had a weak positive relationship between VO_2 max and LF ($r = 0.286$). This could be because LF power has a parasympathetic component in addition to being a sign of sympathetic impact. There was weak positive correlation of VO_2 max with HF ($r = 0.128$) for male subjects but weak negative correlation of VO_2 max with HF ($r = -0.245$) for female subjects. This may be due to the effect of higher physical activity for males than females. There was weak negative correlation of VO_2 max with LF/HF ratio for male subjects but weak positive correlation of VO_2 max with LF/HF ratio ($r = -0.101$) for female subjects. The balance between the sympathetic and parasympathetic branches of the ANS that LF/HF depicts may be the cause of this. These HRV findings are consistent with research Gilder et al [27], which shows that consistent exercise (greater VO_2 max) benefits the resting ANS by reducing the sympathetic effect on the heart and boosting the parasympathetic influence.

For male and female participants, there was a weak negative association of VO_2 max with SDNN ($r = -0.170$) and ($r = -0.301$), respectively. Male and female participants had a weak negative association of VO_2 max with RMSSD, with ($r = -0.154$) and ($r = -0.284$) respectively. Male and female participants had a slight negative association of VO_2 max with pNN 50, with ($r = -0.062$) and ($r = -0.441$) respectively. Nakamura et al in their study observed that PNS activity withdrawal occurs primarily up to a moderate level of exercise. Whereas SNS activity predominates during moderate to heavy exercise [28]. In our study VO_2 max represented moderate to severe level of exercise so SNS dominance was seen in HRV parameters.

Limitations

Small sample size and only a healthy young adult population were included in the study. More research into the wide range of HRV parameters, various exercise protocols, and other physiological parameters including VO_2 max in MET, REE, and tidal volume, may be needed.

Conclusion

By the assessment of heart rate variability, significant variations were found in the frequency domain indices including HF and LF/HF ratio which represents the balance between sympathetic and parasympathetic responses but in the case of time domain indices, sympathetic responses were found more in males and parasympathetic responses were more in females. There was a weak positive correlation between VO_2 max and heart rate variability measures in the frequency domain of study participants, namely LF and LF/HF, but a weak negative correlation between VO_2 max and HF. A weak negative correlation was seen between VO_2 max and the time domain heart rate variability parameters SDNN, RMSSD, and pNN50. Research on a large population with a wider range of age of people is advised for the validity of results.

References / Библиографический список

- Shephard RJ, Allen C, Benade AJ, Davies CT, Di Prampero PE, Merriman JE, Myhre K, Simmons R. The maximum oxygen intake. An international reference standard of cardio respiratory fitness. *Bull World Health Organ.* 1968;38(5):757—64.
- Ferrae K, Evans H, Smith A, Parfitt G, Eston R et. A systematic review and Meta-analysis of sub-maximal Exercise-based Equations to predict Maximal oxygen uptake in young people. *J of Pediatric Exer Sci.* 2014;26(10):342—57. doi: 10.1123/pes.2013-0153
- Moh H, Malek, Jared W, Coburn. Strategies for Cardiopulmonary Exercise Testing of Pectus Excavatum Patients. *CLINICS.* 2008;63(2):245—54.
- Lear SA, Brozic A, Myers JN, Ignaszewski A. Exercise Stress Testing An Overview of Current Guidelines. *Sports Med.* 1999;27(5):285—312. doi: 10.2165/00007256-199927050-00002
- Carter J G, Brooks K A, Sparks JR et. Comparison of the YMCA cycle sub-maximal VO_2 max test to a treadmill VO_2 max test. *Int Journal of Exercise Science.* 2011; 5 (11) 121—29.
- Stinton P, Tinker J, Vicker JC, Vahl SP. The scattergram: a new method for continuous electrocardiographic monitoring. *Cardiovas Res.* 1972;6:598—04.
- Task Force Report. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996;93:1043—65.
- Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol.* 2014; 5:1040.
- McCraty R, Shaffer F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob Adv Health Med.* 2015;4:46—61.
- Grossman P, Taylor EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol.* 2007;74:263—85.
- Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, Steinman R, Fleiss JL. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1991; 68: 626—30. 10.1016/0002-9149(91)90355-o
- Sacha J, Barabach S, Statkiewicz-Barabach G, Sacha K, Muller A, Piskorski J, Barthel P, Schmidt G. How to strengthen or weaken HRV dependence on heart rate- description of the method and its perspectives. *Int. J. Cardiol.* 2013;168:1660—63. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.038
- León-Ariza1 HH, Botero-Rosas DA, Zea-Robles AC. Heart rate variability and body composition as VO_{2MAX} determinants. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* 2017; 23:317—321. doi: 10.1590/1517-869220172304152157.
- Buttar KK, Saboo N, Kacker S. Maximum Oxygen Consumption (VO_2 max) Estimation using Direct and Indirect Method in Indian Population: A Pilot Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2020;14(2): CC 06-CC 08.
- Hellebrandt FA, Franseen EB. Physiological study of the vertical stance of man. *Phys Rev.*1943;23(3): 220—55.
- Currens JH. A comparison of the blood pressure in the lying and the standing positions: a study of five hundred man and five hundred women. *Am. Heart J.* 1948; 35: 646—54. doi: 10.1016/0002-8703(48)90650-4
- Beltz NM, Gibson AL, Janot JM, Kravitz L, Mermier CM, Dalleck LC. «Graded Exercise Testing Protocols for the Determination of VO_2 max: Historical Perspectives, Progress, and Future Considerations». *J of Sports Med.* 2016; Article ID 3968393.
- Loe H, Rognmo O, Saltin B, Wisloff U. Aerobic Capacity Reference Data in 3816 Healthy Men and Women 20—90 Years. *Plos one.* 2013;8(5): e64319.
- Perez-Gomez J, Rodriguez GV, Ara I, Olmedillas H, Chavarren J, González-Henriquez JJ, Dorado C, Calbet JA. Role of muscle mass on sprint performance: gender differences. *Eur J Appl Physiol.* 2008; 102 (6): 685—94.
- Sammito S, Böckelmann I. Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures. *Heart Rhythm.* 2016;13(6): 1309—16.
- Dantas EM, Kemp AH, Andreão RV, da Silva VJD, Brunoni AR, Hoshi RA, Bensenor IM, Lotufo PA, Ribeiro ALP, Mill JG. Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health, ELSA-Brasil study. *Psycho-physiol.* 2018;55(6): e13052.
- Grant CC, Clark JR, Janse van Rensburg DC, Viljoen M. Relationship between exercise capacity and heart rate variability: supine and in response to an orthostatic stressor. *Auton Neurosci.* 2009;151(2):186—8. doi: 10.1016/j.autneu.2009.08.015
- Grossman P, Taylor EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol.* 2007;74:263—85.
- Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability-influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS One.* 2015;10(3): e0118308.
- Geovanini GR, Vasques ER, de Oliveira Alvim R, Mill JG, Andreão RV, Vasques BK, Pereira AC, Krieger JE. Age and Sex

Differences in Heart Rate Variability and Vagal Specific Patterns — Baependi Heart Study. *Global Heart*. 2020;15(1): 71.


26. Yamamoto K, Miyachi M, Saitoh T, Yoshioka A, Onodera S. Effects of endurance training on resting and post-exercise cardiac autonomic control. *Med & Sci in Sports & Exer*. 2001;33(9):1496—02.

27. Gilder M, Ramsbottom R. Change in heart rate variability following orthostasis relates to volume of exercise in healthy woman. *Aut. Neurosci*. 2008;143:73—76.

28. Nakamura Y, Yamamoto Y, Muraoka I. Autonomic control of heart rate during physical exercise and fractal dimension of heart rate variability. *The American physiologist*. 1993; 74(2): 875—81.

Связь между максимальной аэробной способностью и вариабельностью сердечного ритма

Р. Шайни  , С. Какер , Р. Гупта , А. Рао 

RUHS Колледж медицинских наук, г. Джайпур, Раджастхан, Индия
 sainiravi414@gmail.com

Аннотация. *Актуальность.* Сердечно-сосудистый статус можно оценить по максимальной аэробной емкости (VO_2max) путем прямого анализа газов, участвующих в легочной вентиляции и наблюдения за колебаниями интервалов между сокращениями во времени как вариабельностью сердечного ритма. Целью исследования было изучение взаимосвязи между VO_2max и вариабельностью сердечного ритма у молодых людей. *Материалы и методы.* В обсервационное исследование было включено 100 молодых людей в возрасте от 18 до 25 лет, которые не занимались какой-либо тяжелой физической деятельностью, 50 из которых были мужчинами и 50 женщинами. Измерялась вариабельность сердечного ритма в частотной области; НЧ, ВЧ, НЧ/ВЧ и временная область; SDNN, RMSSD, pNN50 и VO_2max оценивали с помощью теста на беговой дорожке в соответствии с протоколом поэтапных упражнений. *Результаты и обсуждение.* Отмечена слабая положительная корреляция VO_2max с LF ($r=0,177$) и слабая отрицательная корреляция с HF ($r=-0,141$). У участников мужского пола была слабая отрицательная связь между VO_2max и LF ($r=-0,075$), тогда как у респондентов женского пола была слабая положительная связь ($r=0,286$). Отрицательная корреляция VO_2max с соотношением LF/HF была слабой у мужчин и слабой положительной корреляцией ($r=-0,101$) у женщин. Для участников мужского и женского пола наблюдалась слабая отрицательная связь VO_2max с SDNN ($r=-0,170$) и ($r=-0,301$) соответственно. Участники мужского и женского пола имели слабую отрицательную связь VO_2max с RMSSD, с ($r=-0,154$) и ($r=-0,284$) соответственно. У участников мужского и женского пола была небольшая отрицательная связь VO_2max с pNN50 с ($r=-0,062$) и ($r=-0,441$) соответственно. *Вывод.* Значительные вариации были обнаружены во временной и частотной областях, включая HF и отношение LF/HF, которое представляет собой баланс между симпатическими и парасимпатическими ответами.

Ключевые слова: частотная область, поэтапный протокол упражнений, вариабельность сердечного ритма, временная область, VO_2max

Информация о финансировании. Авторы не получали финансовой поддержки для исследования, написания и публикации этой статьи.

Вклад авторов. Рави Шайни — обзор литературы, написание текста, статистическая обработка данных; Ааюши Рао — сбор и обработка материалов; Судханшу Какер, Решу Гупта — концепция и дизайн исследования. Все авторы внесли значительный вклад в разработку концепции, исследования и подготовку рукописи, прочитали и утвердили окончательную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы объявили, что нет никаких конфликтов интересов.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. От пациентов было получено письменное согласие на исследование и публикацию соответствующей медицинской информации в соответствии с Хельсинкской декларацией WMA — Этические принципы медицинских исследований с участием человека, 2013 г.

Этическое утверждение. Перед началом исследования было получено разрешение этического комитета RUHS Колледжа (ЕС/Р-31/2020).

Поступила 09.04.2022. Принята 17.10.2022.

Для цитирования: *Saini R., Kacker S., Gupta R., Rao A.* Связь между максимальной аэробной способностью и вариабельностью сердечного ритма // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 4. С. 441—450. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-441-450

Corresponding author: Ravi Saini — Postgraduate student, Department of physiology, RUHS College of medical sciences, 302033, Pratap nagar, Jaipur, Rajasthan, India. E-mail: sainiravi414@gmail.com

Saini R. ORCID 0000–0001–8154–9385

Kacker S. ORCID 0000–0002–6505–4216

Gupta R. ORCID 0000–0002–5932–6764

Rao A. ORCID 0000–0002–0343–5777

Ответственный за переписку: Рави Шаини — студент магистратуры кафедры физиологии Колледжа медицинских наук RUHS, Индия, 302033, Раджастхан, Джайпур, Прапагнагар. E-mail: sainiravi414@gmail.com

Шаини Р. ORCID 0000–0001–8154–9385

Какер С. ORCID 0000–0002–6505–4216


Гупта Р. ORCID 0000–0002–5932–6764

Рао А. ORCID 0000–0002–0343–5777

DOI 10.22363/2313-0245-2022-26-4-451-460

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW

Аспекты гетерогенности миокарда в оценке его ремоделирования

Е.Н. Минина¹ , Е.Е. Степура²  ¹Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, г. Симферополь, Российская Федерация²Московский городской педагогический университет, Институт естествознания и спортивных технологий,
г. Москва, Российская Федерация
 chimik89@mail.ru

Аннотация. Влияние спортивной деятельности на сердечно-сосудистую систему сопровождается физиологической адаптацией организма. Интенсивные физические нагрузки, намного превышающие возможности организма, могут приводить к структурным изменениям или ремоделированию миокарда спортсмена. Обзор посвящен изучению гетерогенности миокарда и нацелен на привлечение внимания врачей, физиологов, биологов, исследователей и разработчиков программ компьютерного анализа ЭКГ к прогностически значимым показателям. Основываясь на механизмах электрической гетерогенности миокарда желудочков, в обзоре рассмотрены результаты клинических исследований российских и зарубежных специалистов. Обсуждаются высокие прогностические возможности показателей по выявлению фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий и внезапной сердечной смерти. Обнаружено, что скоростные показатели электрической активности сердца являются наиболее ранним маркером нарушений сердечного ритма и проводимости. Факторы риска – артериальная гипертензия, курение, гиперхолестеринемия и избыточная масса тела – ассоциируются со снижением скоростных показателей электрической активности сердца и увеличением гетерогенности миокарда. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что электрическая гетерогенность миокарда является прогностически значимым показателем по выявлению фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий, широко обсуждается в зарубежной литературе, но не используются отечественными специалистами.

Ключевые слова: сердце, гетерогенность миокарда, левый желудочек, ремоделирование сердца

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

© Минина Е.Н., Степура Е.Е., 2022



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

Этическое утверждение — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 04.10.2022. Принята 14.11.2022.


Для цитирования: Минина Е.Н., Степура Е.Е. Аспекты гетерогенности миокарда в оценке его ремоделирования // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 4. С. 451—460. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-451-460

Aspects of myocardial heterogeneity in assessment its remodeling

Elena N. Minina¹ , Evgeny E. Stepura²  

¹Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, *Simferopol Russian Federation*

²Moscow City Pedagogical University, Institute of Natural Science and Sports Technologies, *Moscow, Russian Federation*

 chimik89@mail.ru

Abstract. The influence of sports activity on the cardiovascular system is accompanied by physiological adaptation of the organism. Intense physical activity, far exceeding the body's capabilities, can lead to structural changes or remodeling of the athlete's myocardium. The review is devoted to the study of myocardial heterogeneity and is aimed at attracting attention of physicians, physiologists, biologists, researchers and developers of ECG computer analysis programs to prognostically significant indicators. Based on the mechanisms of electrical heterogeneity of the ventricular myocardium, the review considers the results of clinical studies by Russian and foreign specialists. The high predictive capabilities of indicators for the detection of fatal and non-fatal cardiovascular events and sudden cardiac death are discussed. It was found that the speed indicators of the electrical activity of the heart are the earliest marker of cardiac arrhythmias and conduction disorders. Risk factors - arterial hypertension, smoking, hypercholesterolemia and overweight — are associated with a decrease in the rate of electrical activity of the heart and an increase in myocardial heterogeneity. The data presented allow us to conclude that myocardial electrical heterogeneity is a prognostically significant indicator for the detection of fatal and non-fatal cardiovascular events; it is widely discussed in foreign literature, but is not used by domestic specialists.

Key words: heart, myocardial heterogeneity, left ventricle, cardiac remodeling

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions: All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

Conflicts of interest statement. Authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 04.10.2022. Accepted 14.11.2022.

For citation: Minina EN, Stepura EE. Aspects of myocardial heterogeneity in assessment its remodelling. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(4):451—460. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-451-460

Введение

Функционирование миокарда, как одна из закономерностей организации сердечной деятельности, включает в себя различные структурные элементы, как по своей природе, так и происхождению.

Воздействие нагрузочных факторов внешней и внутренней среды различной природы сопровождаются компенсаторным кардиогемодинамическим реагированием. Например, интенсивный тренировочный процесс приводит в процессе адаптации к физической и психоэмоциональной нагрузке к структурным изменениям или ремоделированию миокарда спортсмена.

Для обозначения структурных изменений сердца N. Sharp в конце 70-х гг. [1] ввел термин «ремоделирование сердца», что проявляется в увеличении его массы, изменении геометрических показателей, а в результате изменении трансмембранного потенциала. В клинической практике встречается ситуация, когда ремоделирование миокарда обусловлено сложной комбинацией различных факторов, например, ишемией, нарушениями гемодинамики, а также увеличением уровней гормонов и вазоактивных пептидов в плазме крови.

Основной структурной единицей сердечной поперечно-полосатой мышечной ткани является миоцит, который в процессе влияния различных факторов может «ремоделировать». В изменении структурных особенностей сердца можно выделить следующие компоненты, которые подвержены ремоделированию — фибробласты, коронарные сосуды, интерстиций и коллаген. В основе патофизиологических изменений ремоделирования сердца могут быть различные этиологические факторы, также может происходить изменение структуры

кардиомиоцитов; может наблюдаться воспаление и резорбция некротической ткани; гипертрофия клеток сердечной мышечной ткани; апоптоз кардиомиоцитов [2, 3].

Ремоделирование миокарда при физических нагрузках.

При интенсивных физических нагрузках может также наблюдаться ремоделирование сердечного состояния, которые в настоящее время активно изучаются. У спортсменов на фоне физических нагрузок наблюдается рост адаптационных резервов организма, что приводит к стресс-индуцированными повреждениями миокарда. Для «спортивного сердца» необходимо учитывать специфику нагрузок у представителей различных спортивных групп [4—8].

Во время интенсивных физических нагрузок происходит адаптация к психофизическим нагрузкам, наблюдаются изменения функций сердца и особенностей его ремоделирования, что лежит в основе образования функциональной адаптационной системы организма и приводит к формированию взаимоотношения нервных центров, гормональных, вегетативных и исполнительных органов для решения адаптивных задач во время тренировок и соревнований [9—11]. Полученный результат во время тренировок может дихотомически ветвиться, с одной стороны может развиваться функционально-приспособительные изменения, а с другой стороны могут наблюдаться сдвиги в сторону патологических изменений. При оптимальном выборе тренировочных нагрузок можно привести к балансу между структурными изменениями клеток кардиомиоцитов и их энергообеспечением.

Патологические изменения «спортивного сердца» могут наблюдаться в изменение структуры скоростного трансмембранного потенциала клеток кардиомиоцитов. В результате может наблюдаться электрофизиологическое ремоделирование, которое включает в себя несколько этапов [12]. На первом этапе наблюдается изменение скоростных особенностей электрической активности сердца (ЭАС), а также соотношение деполяризации и реполяризации. На втором этапе наблюдается при интенсивных физических нагрузках структурные изменения миокарда. На третьем этапе развивается электрическая нестабильность миокарда и наблюдается снижение трансмембранного потенциала покоя кардиомиоцита [13—16].

В практике в зависимости от тренировочных процессов и нагрузок наблюдаются различные формы гипертрофии миокарда, такие как D и L. В каждой форме гипертрофии миокарда наблюдаются свои физиологические особенности. При D-гипертрофии за счет утолщения структуры мышечных волокон наблюдается рост физиологического поперечника сердца. Данный вид гипертрофии можно встретить у спортсменов, которые тренируются на выносливость [17, 18]. А L-гипертрофия наблюдается у спортсменов, которые занимаются ациклическими видами спорта, у них отмечается увеличение объемов полостей сердца и удлиненные мышечные волокна [4, 19, 20]. Таким образом, когда происходит перенапряжение мышечной работы, не соответствующее функциональным резервам и подготовленности спортсменов, то развиваются процессы перетренированности и перенапряжения, в результате могут наблюдаться как предпатологические, так и патологические состояния миокарда. В результате ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) происходит по неадаптивному типу, что приводит к нарушению его функций и изменению геометрических параметров [21—26].

Таким образом, влияние спортивной деятельности на сердечно-сосудистую систему не всегда сопровождается физиологической адаптацией организма и повышением работоспособности [4, 24, 27]. При длительных физических нагрузках наблюдается морфофункциональное ремоделирование сердца

с гипертрофией миокарда и гиперфункцией левого желудочка [6, 9—11, 28—30].

При этом ремоделирование миокарда левого желудочка признается как необходимое условие адаптации сердца спортсмена. Однако хотя она и представляет собой физиологическую приспособительную реакцию на гиперфункцию, она является переходным этапом к развитию патологической гипертрофии. В тренировочный период, при увеличении доли высокоинтенсивных нагрузок перед соревнованиями и длительной гиперфункции сердца, численность спортсменов с наличием нарушений ЭКГ-признаков увеличиваются. В настоящее время выделяют следующие основные факторы изменения ЭКГ лиц при систематических занятиях спортом, [31—35]:

1. Превазирование в регуляции парасимпатического отдела и лабильный тонус вегетативной нервной системы;
2. Электрофизиологическое ремоделирование;
3. Морфофункциональное ремоделирование.

Вышеописанные процессы относят к физиологическим изменениям спортивного сердца. Такое ремоделирование не имеет отношения к патологическим модификациям в миокарде, свойственным некоторым заболеваниям [36—38]. Европейское общество кардиологов сформировало критерии показателей ЭКГ, классифицирующие адекватную электрическую и структурно-функциональную перестройку сердца в процессе регулярных физических упражнений и патологические изменения, не связанные с физической активностью и физиологической адаптацией к различным видам спортивных нагрузок.

Маркеры гетерогенности миокарда

В процессе патологических изменений при развитии заболеваний так же происходят электрофизиологические и морфологические деформации. Авторы Г.Ш. Малкиман, Э.Г. Волкова и С.Ю. Левашов рассматривают ремоделирование миокарда у мужчин, страдающих острым коронарным синдромом, и отмечают, что ранними маркерами

нарушения и проводимости сердечного ритма, являются показатели электрической активности сердца [39]. Исследуемая группа мужского пола (с острым коронарным синдромом) сравнивалась с контрольной группой, результаты показали неоднородность скорости активации левого желудочка, что характеризует гетерогенность миокарда. Также отмечается, что на увеличение активности гетерогенности миокарда могут влиять такие факторы, как курение, повышенный индекс массы тела и артериальная гипертензия.

Другая группа авторов В.В. Бекезин, А.А. Муравьев, П.В. Белогубов, В.И. Рузов, А.В. Фролов, Т.Г. Вайханская [40—42] отмечают связь морфофункциональных изменений ремоделирования левого желудочка с маркерами гетерогенности миокарда. Они отмечают, что фибрилляция предсердий выражена на фоне структурно-функциональных изменений миокарда, наблюдается гипертрофия левого желудочка, а также элементы дилатации как предсердий, так и желудочков, что показывает выраженность гетерогенности.

Авторы работ П.В. Белогубов, В.И. Рузов, А.Э. Гомбожапова, Ю.В. Роговская, Г.А. Муровцева, В.В. Константинов [44—46] проводили анализ желудочкового комплекса QT на электрокардиограмме у женщин с артериальной гипертензией и у здоровых девушек. У группы «гипертоническая болезнь с тяжелой желудочковой аритмией (ТЖА)» наблюдалось наиболее часто на ЭКГ удлиненное QTc, по сравнению с группой «гипертоническая болезнь с желудочковой экстрасистолой (ЖЭ) низких градаций», у здоровых девушек удлиненный QTc отсутствовал. Таким образом, анализ желудочкового комплекса QT в разных исследуемых группах доказывает прогностическую ценность ЭКГ-маркеров желудочковой аритмии при артериальной гипертензии — повышение значений dQT и QTc у женщин с гипертензией связано с развитием тяжелых желудочковых аритмий (ЖА), свидетельствующих о гетерогенности миокарда, что может привести к различным патологическим отклонениям, таким как изменения ритма желудочка или возбуждение вокруг слабых участков.

Авторы Е.Ю. Есина, А.А. Зуйкова, Г.Г. Иванов, Е.Ю. Берсенева, В.Е. Дворников, В.В. Крандычева, М.В. Стрелкова, К.В. Шумихин, С.Н. Харин [47—49] показывают, что интервал QT и его дисперсия (QTd), составляющие электрическую систолу, изменяются соответственно функциональному состоянию миокарда. В результате проведенных исследований, при анализе ЭКГ отмечаются сдвиги QT и QTd, которые ухудшают электрогенез миокарда в связи с аварийной гиперфункцией правого желудочка, ишемической гетерогенностью миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС). Таким образом, разработанный систоло-диастолический индекс дополняет прогностическое значение длительности электрической систолы и ее дисперсии. В сочетании с другими волновыми характеристиками ЭКГ систоло-диастолический индекс позволяет динамически оценить функциональное состояние миокарда.

Авторы Ю.А. Барменкова, Е.В. Душина, М.В. Лукьянова, В.А. Галимская [50] оценивали влияние терапии статинами на динамику параметров гетерогенности у больных инфарктом миокарда и отмеченным на ЭКГ подъемом S-T. В результате проведенных исследований выявлена благоприятная динамика показателей поздних потенциалов желудочков QRSf, зафиксировано укорочение QTc в период сна и QTc в дневные часы, а также наблюдалось уменьшение QTa и sdATa ночью. Таким образом, достижение целевых значений липопротеинов низкой плотности благоприятно сказывается на стабилизации электрофизиологических процессов, протекающих в миокарде, о чем свидетельствует снижение частоты регистрации поздних потенциалов желудочков, укорочение периода реполяризации в пораженном миокарде.

Были проведены клинические исследования авторами Ю.А. Барменковой, Е.В. Душиной, А.А. Орешкиной, В.Э. Олейниковым, Е.В. Душиной, Ю.А. Гуськовой, Л.И. Саямовой [51, 52] на пациентах, с подтвержденным острым инфарктом миокарда и отмеченным на ЭКГ подъемом S-T. Исследуемые были рандомным методом генерации разделены на две группы: 1-ая группа получала аторвастатин в дозе 20 мг в сутки, а вторая группа получала

аторвастатин в дозе 80 мг/сутки. Общая продолжительность лечения составила 24 недели. Таким образом, на фоне высокодозовой статинотерапии у пациентов со ST в течение 24 недель отмечается положительная динамика некоторых параметров электрической нестабильности миокарда.

В экспериментальных условиях В.С. Кузьмин и Л.В. Розенштраух [53] исследовали роль миокарда в формировании фибрилляции предсердий у различных лабораторных животных, в результате наблюдались анатомические, гистологические и электрофизиологические различия этой структуры. В своих исследованиях авторы использовали метод оптического картирования и исследовали хронотопографию возбуждения в миокарде легочных вен крыс. Авторы отмечают, что предсердный миокард и миокард легочных вен крысы незначительно различается по таким параметрам, как время активации, скорость проведения возбуждения. Авторы предполагают, что причиной блоков проведения возбуждения является гистологическая гетерогенность, а также отмечается высокое межклеточной сопротивление в миокарде легочных вен.

Авторы С.В. Савченко, И.В. Твердохлеб, Л.В. Шпак, J. He, G. Tse, V.I. Popadyuk, D.A. Shvec и S.V. Povetkin [54—59] изучали изменения эндотелиоцитов кровеносных сосудов миокарда. Использовали аутопсийный материал острой коронарной недостаточности при ишемическом повреждении сердца в случаях скоропостижной смерти. Обнаружено, что некоторые клетки мышечной ткани находились в состоянии фрагментации, а также наблюдались поврежденные кардиомиоциты за счет усиленной анизотропии. В некоторых участках наблюдался миоцитоллиз. При гистологическом анализе сердечной мышечной ткани, выявлены очаги гетерогенности, характерной для коронарной недостаточности.

Выводы

Таким образом, электрическая нестабильность на фоне гипертрофии миокарда, возникающая из-за неупорядоченного распределения миоцитов, фиброз-

ных изменений и негомогенности процесса реполяризации, проявляется клиническими нарушениями ритма и прогностически характеризуется различной степенью риска заболеваний. Основываясь на механизмах электрической гетерогенности миокарда желудочков, рассмотрены наиболее вероятные показатели ЭКГ, отражающие этот процесс. В клинических исследованиях показаны высокие прогностические возможности этих показателей по выявлению фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и внезапной сердечной смерти. Обнаружено, что скоростные показатели электрической активности сердца являются наиболее ранним маркером нарушений сердечного ритма и проводимости.

Библиографический список

1. White H.D., Norris R.M., Brown M.A., Brandt P.W., Whitlock R.M., Wild C.J. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* // 1987. V. 76. № 1. P. 44-51. doi: 10.1161/01.cir.76.1.44
2. Глезер М.Г. Особенности гетерогенности миокарда // Клиническая геронтология. 2000. Т. 6. № 1—2. С. 33—43.
3. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. // *Cardiol.* [Amer.]. 2000. Vol. 35. P. 569—582.
4. Василенко В.С. Левин М.Я., Антонова И.Н. Факторы риска и заболевания сердечно-сосудистой системы у спортсменов. СПб: СпецЛит. 2016. 206 с.
5. Михайлова А.В. Перенапряжение спортивного сердца // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2009. Т. 72. № 12. С. 26—32.
6. Смоленский А.В., Андриянова Е.Ю., Михайлова А.В. Состояния повышенного риска сердечно-сосудистой патологии в практике спортивной медицины. М.: Фи С. 2005. 150 с.
7. Mitchell J.H. Task Force 8: classification of sports // *J Am Coll Cardiol.* 2005. V. 45. № 8. P. 1364—7.
8. Volek J.S. Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training // *Med. Sci. Sports Exerc.* 1999. V.31. P. 1147—1156.
9. Карпман В.Л., Любина Б.Г. Динамика кровообращения у спортсменов М.: Физкультура и спорт. 1982. 135 с.
10. Платонов В.Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и её практические приложения: учебник [для тренеров] // Киев: Олимпийская литература. 2015. Т. 1. 680 с.
11. Rowland T. Is the 'athlete's heart' arrhythmogenic? Implications for sudden cardiac death // *Sports Med.* 2011. V. 41. № 5. P. 401—11. doi: 10.2165/11583940-000000000-00000.
12. Волкова Э.Г. Изучение скорости деполяризации желудочков сердца у больных сочетанными и изолированными формами

ишемической болезни сердца и гипертонической болезнью: дис. канд. мед. наук. Челябинск. 1976. 142 с.

13. Мельник О.В., Михеев А.А. Интегральный подход к оценке параметров ST-сегмента электрокардиосигнала // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2003. № 5. С. 8—11.

14. Мельник О.В., Михеев А.А. Выбор базисных функций для выявления информативных параметров ST-сегмента электрокардиосигнала // Вестник РГРТА. Рязань. 2003. № 12. С. 56—59.

15. Окишева, Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Показатели турбулентности ритма сердца и микровольтной альтернации зубца Т у больных, перенесших инфаркт миокарда // Вестник аритмологии. 2010. № 62. С. 26—31.

16. Gibbons R.J. American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines) // *Circulation*. 2002. V. 106. № 14. P.1883—1892.

17. Карпман В.Л., Любина Б.Г. Динамика кровообращения у спортсменов М.: Физкультура и спорт. 1982. 135 с.

18. Марков Л.Н. Спортивные болезни [перетренированность] // Теория и практика физической культуры. 1988. № 7. Р. 43—45.

19. Талибов А.Х. Функциональная кардиология здорового человека при адаптации к систематическим физическим нагрузкам: дис. д-ра биол. наук. СПб. 2017. 322 с.

20. Rozsival V. Is the negative T-wave on the ECG always a sign of ischemia? (human stress cardiomyopathy?) // *Vnitr Lek*. 2002. № 48. Suppl. 1. P. 210—212.

21. Иванов Г.Г. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение понятия и применение в клинической практике // Функциональная диагностика. 2003. № 1. С. 101—109.

22. Никитин Н.П., Аляви А.Л. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 1998. № 3. С. 56—61.

23. Виноградов А.В., Климов А.Н., Клиорин А.И. Превентивная кардиология: руководство. Москва: Медицина. 1987. 512 с.

24. Талибов А.Х. Особенности реакции кровообращения на различные физические нагрузки в зависимости от уровня тренированности спортсменов // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2009. № 11. С. 96—100.

25. Blumental J.A. Mental stress-induced ischemia in the laboratory and ambulatory ischemia during daily life // *Circulation*. 1995. 92. P. 2102—2108.

26. Sasaki A. Detection of silent myocardial ischemia patients by the spatial velocity electrocardiogram // *Amer. J. Cardiology*. 1999. V. 84. P. 1081—1083.

27. Maron B.J. Sudden death in young competitive athletes. Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980—2006 // *Circulation*. 2009. V. 119. P. 1085—1092.

28. Смоленский А.В. Кардиальные тропонины и нарушение реполяризации у спортсменов // Научно-практический журнал Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2010. № 9(81). С. 29—34.

29. Shu J. ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: cellular and clinical linkage // *J. Electrocardiol*. 2005. Vol. 38. № 4. P. 26—32.

30. Sleriade S. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities // *EEG Clin. Neurophysiology*. 1990. Vol. 76. № 4. P. 481—508.

31. Левашиова О.А., Левашиов С.Ю. Неинвазивная диагностика функционального состояния миокарда у детей-спортсменов на основе анализа скоростных характеристик электрической активности сердца // Научно-спортивный вестник Урала и Сибири. 2016. Т. 12. № 4. С. 26—34.

32. Левашиова О.А., Волкова Э.Г., Левашиов С.Ю. Скоростные характеристики электрической активности сердца у мальчиков в различные возрастные периоды // Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения проф. М.В. Бургсдорфа. Челябинск. 1997. С. 22.

33. Di Napoli P. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischemic dilated cardiomyopathy // *Heart*. 2005. V. 91. P. 161—165.

34. Jung T.P. Component analysis of single-lead event-related potentials // *Hum*. 2001. 3. P. 168—185.

35. Mayer J.M. Worksite back and core exercise in firefighters: Effect on development of lumbar multifidus muscle size // *Work*. 2015. V. 50. № 4. P. 621—627.

36. Fainzilberg L.S. Nowa metoda interpretacji zapisu EKG w balaniach skriningowych oraz w opiece domowej // *Zdrowie publiczne (Public Health)*. 2005. V. 115. № 4. P. 458—464.

37. Monasterio V. Multilead analysis of t-wave alternans in the ecg using principal component analysis // *IEEE Trans-act. On Biomed. Eng*. 2009. V. 56. № 7. P. 1880—1890.

38. Siebenmann C. «Live high—train low» using normobaric hypoxia: a doubleblinded, placebo-controlled study // *Journal of Applied Physiology*. 2012. Т. 112. № 1. P. 106—117.

39. Малкиман Г.Ш., Волкова Э.Г., Левашиов С.Ю. Взаимосвязь электрического ремоделирования миокарда с факторами риска и прогнозом у мужчин с острым коронарным синдромом // Проблемы здравоохранения. Вестник ЮУрГУ. 2007. № 2. С. 58—60.

40. Бекезин В.В., Муравьев А.А., Козлова Л.В., Пересецкая О.В. Дисперсионное картирование электрокардиограммы в выявлении группы высокого риска по развитию артериальной гипертензии у подростков с ожирением // Российский кардиологический журнал. 2021. №55. С. 16.

41. Белогубов П.В., Рузов В.И., Белогубова К.Н., Бурмистрова В.Г. Гендерная оценка электрической гетерогенности миокарда в фазу острой интоксикации у пациентов с алкогольной зависимостью // Российский кардиологический журнал. 2021. №55. С. 16—17.

42. Фролов А.В., Вайханская Т.Г., Мельникова О.П., Воробьев А.П., Мрочек А.Г. Индекс электрической нестабильности миокарда: клиническое и прогностическое значение // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24. № 12. С. 55—61.

43. Мрочек А.Г., Вайханская Т.Г., Фролова А.В., Воробьева А.П. Идентификация электрокардиографических предикторов электрической нестабильности миокарда // Евразийский кардиологический журнал. 2011. № 1. С. 21—27.

44. Белогубов П.В., Рузов В.И., Бутов А.А., Бурмистрова В.Г. Гендерные особенности алкогольиндуцированной электри-

ческой гетерогенности миокарда у пациентов молодого возраста // Клиническая медицина. Оригинальные исследования Вестник СурГУ. 2020. Т. 45. № 3. С. 31—37.

45. Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Кжышкова Ю.Г., Рябов В.В. Фенотипическая гетерогенность сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда: перспективы клинических исследований // Сибирский медицинский журнал. 2018. Т. 2. № 33. С. 70—76.

46. Муровцева Г.А., Константинов В.В. Прогностические показатели электрокардиограммы и электрическая гетерогенность миокарда желудочков // Кардиологический вестник. 2020. № 3. С. 54—59.

47. Есуна Е.Ю., Зуйкова А.А. Применение нового прибора «Кардиовизор-6С» для доклинической диагностики воздействия модифицируемых факторов риска на здоровье студентов // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2010. № 51. С. 179—185.

48. Иванов Г.Г., Берсенева Е.Ю., Дворников В.Е., Азараки А.Х., Чуйко Н.А., Эйхенвальд Л.А., Печерских А.А., Халаби Г. Суточный профиль микроальтернатив ЭКГ по данным дисперсионного картирования // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2014. № 1. С. 29—38.

49. Крандычева В.В., Стрелкова М.В., Шумихин К.В., Харин С.Н. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда желудочков при экспериментальной хронической почечной недостаточности // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017. № 6. С. 680—685.

50. Барменкова Ю.А., Душина Е.В., Лукьянова М.В., Галимская В.А. Динамика показателей электрофизиологической негетерогенности миокарда на фоне интенсивной статинотерапии у пациентов в постинфарктном периоде // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2018. Т. 45. № 1. С. 41—49.

51. Барменкова Ю.А., Душина Е.В., Орешкина А.А., Олейников В.Э. Преимущества многосуточного мониторинга ЭКГ в диагностике жизнеугрожающих аритмий и параметров электрической нестабильности миокарда у больных в постинфарктном периоде // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2014. № 3. С. 30—39.

52. Душина Е.В., Гуськова Ю.А., Саламова Л.И. Влияние интенсивной статинотерапии на параметры электрической нестабильности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Медицина и здравоохранение. Вестник Пензенского государственного университета 2017. Т. 17. № 2. С. 71—77.

53. Кузьмин В.С., Розенштраух Л.В. Изучение распространения возбуждения в миокарде легочных вен крысы с использованием метода оптического картирования // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012. № 9. С. 1119—1130.

54. Савченко С.В., Новоселов В.П., Гребенщикова А.С., Ивлева В.А. Гетерогенность острых очаговых повреждений миокарда при внезапной сердечной смерти. г. Новосибирск // Судебная медицина: вопросы, проблемы, экспертная практика. 2019. Т. 26. № 5. С. 143—149.

55. Иванченко М.В., Твердохлеб И.В. Влияние внутриутробной гипоксии на гетерогенность митохондрий и пути его реализации при альтерации желудочкового миокарда крыс // Вестник ВолГМУ. 2014. Т. 53. № 4. С. 101—106.

56. Шнак Л.В., Колбасникова М.С. Динамика ремоделирования миокарда и дисперсии показателей ЭКГ при разных формах фибрилляции предсердий // Кардиология. 2015. № 4. С. 101—106.

57. He J., Tse G., Korantzopoulos P. Letsas K. Ali-Hasan-Al-Saegh S., Kamel H., Li G., Liu T.P. Wave Indices and Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis // Stroke. 2017. V. 48. № 8. P. 2066—2072.

58. Попадюк В.И., Ильинская М.В., Шевелев О.А. Тонзилэктомия и вариабельность сердечного ритма: оценка стресса // Эколого-физиологические проблемы адаптации. Материалы XVII Всероссийского симпозиума. 2017. P. 178—180.

59. Швец Д.А., Поветкин С.В. Диагностическое значение и механизмы постсистолического укорочения при постинфарктных очаговых изменениях левого желудочка // Человек и его здоровье. 2015. № 1. P. 59—64.

References

1. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76(1):44—51. doi: 10.1161/01.cir.76.1.44.

2. Glezer MG. Features of myocardial heterogeneity. *Clinical Gerontology*. 2000;1—2:33—43.

3. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. *Cardiol. [Amer.]*. 2000;35:569—582.

4. Vasilenko VS, Levin MYa, Antonova IN. *Risk factors and diseases of the cardiovascular system in athletes. SP: SpecLit*. 2016. 206 p. (In Russian).

5. Mikhailova AV. Sports heart overstrain. *Therapeutic physical culture and sports medicine*. 2009;12(72):26—32. (In Russian).

6. Smolensky AV, Andriyanova EYu, Mikhailova AV. *States of increased risk of cardiovascular pathology in the practice of sports medicine. M.: Fi S*. 2005. 150 p. (In Russian).

7. Mitchell JH. Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1364—7.

8. Volek JS. Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Med. sci. Sports Exerc*. 1999;31:1147—1156.

9. Karpman VL, Lyubina BG. *Dynamics of blood circulation in athletes M.: Fizkultura i sport*. 1982;135.

10. Platonov VN. The system of training athletes in Olympic sports. General theory and its practical applications: a textbook [for coaches]. *Kyiv: Olympic Literature*. 2015;1:680. (In Russian).

11. Rowland T. Is the 'athlete's heart' arrhythmogenic? Implications for sudden cardiac death. *Sports Med*. 2011;41(5):401—11. doi: 10.2165/11583940-000000000-00000.

12. Volkova EG. *The study of the rate of depolarization of the ventricles of the heart in patients with combined and isolated forms of coronary heart disease and hypertension: dis. cand. honey. Sciences. Chelyabinsk*. 1976;142. (In Russian).

13. Melnik OV, Mikheev AA. Integral approach to assessing the parameters of the ST-segment of the electrocardiosignal. *Biomedical Technologies and Radioelectronics*. 2003;5:8—11. (In Russian).

14. Melnik OV, Mikheev AA. The choice of basic functions to identify informative parameters of the ST-segment of the

- electrocardiosignal. *Vestnik RGRTA. Issue. 12. Ryazan*. 2003;56—59. (In Russian).
15. Okisheva EA, Tsaregorodtsev DA, Sulimov VA. Indicators of turbulence of the heart rhythm and microvolt alternation of the T wave in patients with myocardial infarction. *Bulletin of Arrhythmology*. 2010;62:26—31. (In Russian).
16. Gibbons RJ. American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106(14):1883—1892.
17. Karpman VL, Lubin BG. *Dynamics of blood circulation in athletes M.: Fizkultura i sport*. 1982. 135 p. (In Russian).
18. Markov LN. Sports disease: [overtraining]. *Teoriya i praktika fiz. culture*. 1988;7:43—45. (In Russian).
19. Talibov AKh. *Functional cardiology of a healthy person during adaptation to systematic physical activity: PhD Thesis. SPb*. 2017. 322 p. (In Russian).
20. Rozsival V. Is the negative T-wave on the ECG always a sign of ischemia? (human stress cardiomyopathy?). *Vnitř Lek*. 2002;1:210—212.
21. Ivanov GG. Structural and electrophysiological myocardial remodeling: definition of the concept and application in clinical practice. *Functional Diagnostics*. 2003;1:101—109. (In Russian).
22. Nikitin NP, Alyavi AL. Features of diastolic dysfunction in the process of left ventricular remodeling in chronic heart failure. *Kardiologiya*. 1998;3:56—61. (In Russian).
23. Vinogradov AV, Klimov AN, Klitorin AI. *Preventive cardiology: a guide Moscow: Medicine*. 1987;512. (In Russian).
24. Talibov A. Kh. Features of the reaction of blood circulation to various physical loads depending on the level of fitness of athletes. *Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgaft*. 2009;11:96—100. (In Russian).
25. Blumental JA. Mental stress-induced ischemia in the laboratory and ambulatory ischemia during daily life. *Circulation*. 1995;92:2102—2108.
26. Sasaki A. Detection of silent myocardial ischemia patients by the spatial velocity electrocardiogram. *Amer. J. Cardiology*. 1999;84:1081—1083.
27. Maron BJ. Sudden death in young competitive athletes. Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980—2006. *Circulation*. 2009;119:1085—1092.
28. Smolensky AV. Cardiac troponins and impaired repolarization in athletes. *Scientific and Practical Journal of Physiotherapy and Sports Medicine*. 2010;9(81):29—34. (In Russian).
29. Shu J. ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: cellular and clinical linkage. *J. Electrocardiol*. 2005;38(4):26—32.
30. Sleriade S. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *EEG Clin. Neurophysiology*. 1990;4(76):481—508.
31. Levashova OA, Levashov SYu. Non-invasive diagnostics of the functional state of the myocardium in children-athletes based on the analysis of the speed characteristics of the electrical activity of the heart. *Scientific and sports bulletin of the Urals and Siberia*. 2016;4(12):26—34. (In Russian).
32. Levashova OA, Volkova EG, Levashov SYu. Velocity characteristics of the electrical activity of the heart in boys in different age periods. *Proceedings of the scientific-practical conference dedicated to the 100th anniversary of the birth of prof. M.V. Burgsdorf*. Chelyabinsk. 1997. 22 p. (In Russian).
33. Di Napoli P. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2005;91:161—165.
34. Jung TP. Component analysis of single-real event-related potentials. *Hum*. 2001;3:168—185.
35. Mayer JM. Worksite back and core exercise in firefighters: Effect on development of lumbar multifidus muscle size. *Work*. 2015;4(50):621—627.
36. Fainzilberg LS. Nowa metoda interpretacji zapisu EKG w balaniach skринingowych oraz w opiece domowej. *Zdrowie publiczne (Public Health)*. 2005;4(115):458—464.
37. Monasterio V. Multilead analysis of t-wave alternans in the ecg using principal component analysis. *IEEE Trans-act. On Biomed. Eng*. 2009;56(7):1880—1890.
38. Siebenmann C. «Live high—train low» using normobaric hypoxia: a doubleblinded, placebo-controlled study. *Journal of Applied Physiology*. 2012;112.1:106—117.
39. Malkiman GSh, Volkova EG, Levashov SYu. The relationship of electrical myocardial remodeling with risk factors and prognosis in men with acute coronary syndrome. *Bulletin of SUSU*. 2007;2:58—60. (In Russian).
40. Bekezin VV, Muravyov AA, Kozlova LV, Peresetskaya OV. Dispersion mapping of the electrocardiogram in identifying a high-risk group for the development of arterial hypertension in adolescents with obesity. *Russian journal of cardiology*. 2021;№S5:16. (In Russian).
41. Belogubov PV, Ruzov VI, Belogubova KN, Burmistrova VG. Gender assessment of myocardial electrical heterogeneity in the phase of acute intoxication in patients with alcohol dependence. *Russian journal of cardiology*. 2021;№S5:16—17. (In Russian).
42. Frolov AV, Vaykhanskaya TG, Melnikova OP, Vorobyov AP, Mrochek AG. Myocardial electrical instability index: clinical and prognostic significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):55—61. (In Russian).
43. Mrochek A.G, Vaykhanskaya TG, Frodova AV, and Vorob'eva AP, Fiz. Identification of electrocardiographic predictors of myocardial electrical instability. *Eurasian Journal of Cardiology*. 2011;1:21—27. (In Russian).
44. Belogubov P.V., Ruzov V.I., Butov A.A., Burmistrova V.G. Gender features of alcohol-induced electrical myocardial heterogeneity in young patients // *Clinical Medicine. Original research Bulletin of SurSU*. 2020;3(45):31—37. (In Russian).
45. Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, Rebenkova MS, Kzhyshevskaya YuG, Ryabov VV. Phenotypic heterogeneity of cardiac macrophages in postinfarction myocardial regeneration: prospects for clinical research. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(2):70—76. (In Russian).
46. Murovtseva GA, Konstantinov VV. Prognostic indicators of the electrocardiogram and electrical heterogeneity of the ventricular myocardium. *Cardiological Bulletin*. 2020;3:54—59. (In Russian).
47. Esina EYu, Zuikova AA. The use of a new device «Cardiovisor-:6S» for preclinical diagnosis of the impact of modifiable risk factors

on students' health. *Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozemye* 2010;79—185. (In Russian).

48. Ivanov GG, Bersenev EYu, Dvornikov VE, Azaraksh AKh., Eikhensvald L.A., Pecherskich A.A., Chuiko NA, Chalabi G. Daily profile of ECG microalternations according to dispersion mapping data. *RUDN Journal of Medicine*. 2014;1:29—38. (In Russian).

49. Krandycheva VV, Strelkova MV, Shumikhin KV, Kharin SN. Electrophysiological remodeling of the ventricular myocardium in experimental chronic renal failure. *THEM. Sechenov*. 2017;6:680—685. (In Russian).

50. Barmenkova YuA, Dushina EV, Lukyanova M, Galimskaya V.A. Dynamics of indicators of electrophysiological inhomogeneity of the myocardium against the background of intensive statin therapy in patients in the post-infarction period. *Izvestiya of higher educational institutions. Volga region*. 2018;1(45):41—49. (In Russian).

51. Barmenkova YuA, Dushina EV, Oreshkina AA, Oleinikov VE. Advantages of multi-day ECG monitoring in the diagnosis of life-threatening arrhythmias and parameters of myocardial electrical instability in patients in the post-infarction period. *Izvestia of higher educational institutions. Volga region*. pp. 30—39. (In Russian).

52. Dushina EV, Guskova YuA, Salyamova LI. Influence of intensive statin therapy on the parameters of electrical instability in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Medicine and Healthcare. Bulletin of the Penza State University*. 2017;(17):71—77. (In Russian).

53. Kuz'min VS, Rozenshtaukh LV. The study of the spread of excitation in the myocardium of the pulmonary veins of the rat using

the method of optical mapping. *THEM. Sechenov*. 2012;9:1119—1130. (In Russian).

54. Savchenko SV, Novoselov VP, Grebenshchikova AS, Ivleva VA. Heterogeneity of acute focal myocardial injuries in sudden cardiac death. Novosibirsk. *Forensic medicine: questions, problems, expert practice*. 2019;5(26):143—149. (In Russian).

55. Ivanchenko MV, Tverdokhle IV. Influence of intrauterine hypoxia on mitochondrial heterogeneity and ways of its implementation in rat ventricular myocardial alteration. *Vestnik VolGMU*. 2014;4(52):101—106. (In Russian).

56. Shpak LV, Kolbasnikova MS. Dynamics of myocardial remodeling and dispersion of ECG parameters in different forms of atrial fibrillation. *Cardiologiya*. 2015;4:101—106. (In Russian).

57. He J, Tse G, Korantzopoulos P, Letsas K, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Kamel H, Li G, Liu TP. Wave Indices and Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;8(48):2066—2072.

58. Popadyuk VI, Il'inskaya MV, Shevelev OA. Tonzilektomiya i variabel'nost' serdechnogo ritma: ozenka stressa [Tonsillectomy and heart rate variability: stress assessment]. *Ehkologo-fiziologicheskie problemy adaptacii. Materialy XVII Vserossijskogo simpoziuma*. 2017;178—180. (In Russian).

59. Shvec DA, Povetkin SV. Diagnostic value and mechanisms of post-systolic shortening in postinfarction focal changes of the left ventricle. *Chelovek i ego zdorov'e [Man and his health]*. 2015;1:59—64. (In Russian).

Ответственный за переписку: Степура Евгений Евгеньевич — кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и физиологии человека, Московский городской педагогический университет, Институт естествознания и спортивных технологий, Российская Федерация, 105568, г. Москва, ул. Чечулина, 1. E-mail: chimik89@mail.ru

Минина Е.Н. SPIN-код 2562-6388; ORCID 0000-0003-1978-5330

Степура Е.Е. SPIN-код 2786-1539; ORCID: 0000-0002-0554-6331

Corresponding author: Stepura Evgeny Evgenievich — PhD, Associate Professor, Department of Biology and Human Physiology, Moscow City Pedagogical University, Institute of Natural Science and Sports Technologies, 105568, st. Chechulin, 1, Moscow, Russian Federation. E-mail: chimik89@mail.ru

Minina E.N. ORCID 0000-0003-1978-5330

Stepura E.E. ORCID 0000-0002-0554-6331