

ISSN 2658-6533

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

7(2) 2021

16+

сетевой научный рецензируемый журнал
online scholarly peer-reviewed journal

Сайт журнала:
rrmedicine.ru



НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл. № ФС 77-74739 от 29 декабря 2018 г.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
Mass media registration certificate El. № FS 77-74739 of December 29, 2018



Том 7, №2. 2021

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2014 г.

ISSN 2658-6533



Volume 7, № 2. 2021

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL

First published online: 2014

ISSN 2658-6533

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Чурносов М.И., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Юров И.Ю., доктор биологических наук, профессор Российской академии наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Александровский Ю.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского», Москва, РФ

Ван Т.С.К., PhD, профессор, госпиталь принца Уэльса Китайского университета Гонконга, Гонконг, Китай

Ворсанова С.Г., доктор биологических наук, профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, РФ

Галенко-Ярошевский П.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, РФ

Жернакова Н.И., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

Иллиг Т., доктор естественных наук, профессор, Ганноверский объединенный биобанк, институт генетики человека, Ганновер, Германия

Кубешова Х.М., MD, PhD, профессор, Масариков университет, Брно, Чехия

Малерба Дж., PhD, профессор медицинской генетики, Университет Вероны, Верона, Италия

Милкович Б., PhD, профессор, Белградский университет, Белград, Сербия

Нкенке Э., MD, DMD, MA, доктор медицинских наук, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия

Покровский М.В., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

Полоников А.В., доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, РФ

Прощаев К.И., доктор медицинских наук, профессор, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «ГЕРОНОЛОГИЯ», Москва, РФ

Радзинский В.Е., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

Руженкова В.В., кандидат медицинских наук, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

Сорокин А.В., кандидат медицинских наук, Национальный

EDITORIAL TEAM:

EDITOR-IN-CHIEF: M.I. Churnosov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF: I.Yu. Iourov, Doct. Sci. (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, Mental Health Research Center, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Yu.A. Aleksandrovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia

T.S.K. Wan, PhD, Professor, Prince of Wales Hospital of the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

S.G. Vorsanova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

P.A. Galenko-Yaroshevsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

N.I. Zhernakova, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

T. Illig, Dr. rer. nat., Professor, Hanover Unified Biobank, Institute of Human Genetics, Hannover, Germany

H.M. Kubeshova, MD, PhD, Professor, Masaryk University, Brno, Czech Republic

G. Malerba, PhD, Professor of Medical Genetics, University of Verona, Verona, Italy

B. Miljkovic, PhD, Professor, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

E. Nkenke, MD, DMD, MA, Dr. rer. medic., Full Professor, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

M.V. Pokrovsky, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

A.V. Polonikov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

K.I. Proshchaev, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Research Medical Center "Gerontology", Moscow, Russia

V.E. Radzinsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

V.V. Ruzhenkova, Cand. Sci. (Medicine), Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

A.V. Sorokin, Cand. Sci. (Medicine), National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, USA

V.A. Stepanov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Biology), Professor, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

L. Stojanovska, MSc, PhD, Emeritus Professor, Victoria University, Melbourne, Australia

M.B. Freydin, Doct. Sci. (Biology), King's College London, London, UK

M.B. Khamoshina, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

институт сердца, легких и крови, Бетесда, США
Степанов В.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор, НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, РФ
Стояновска Л., MSc, PhD, профессор, Университет Виктории, Мельбурн, Австралия
Фрейдин М.Б., доктор биологических наук, Королевский колледж Лондона, Лондон, Великобритания
Хамошина М.Б., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ
Хуснутдинова Э.К., член-корреспондент Российской академии образования, доктор биологических наук, профессор, Институт биохимии и генетики Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, РФ
Цыганков Б.Д., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, РФ
Эберт А.Д., PhD, доктор медицинских наук, профессор, Клиника женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: **Малютина А.Ю.**, кандидат фармацевтических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ: **Ляшенко И.В.**, кандидат филологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
ТЕХНИЧЕСКИЙ СЕКРЕТАРЬ: **Рудых Н.А.**, кандидат биологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

E.K. Khusnutdinova, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Doct. Sci. (Biology), Professor, Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia
B.D. Tsygankov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
A.D. Ebert, PhD, Dr. med. habil., Professor, Practice for Women's Health, Gynecology & Obstetrics, Berlin, Germany

EDITORIAL BOARD:

EXECUTIVE SECRETARY: **A.Yu. Malyutina**, Cand. Sci. (Pharmacy), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
ENGLISH TEXT EDITOR: **I.V. Lyashenko**, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
TECHNICAL SECRETARY: **N.A. Rudykh**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЕНЕТИКА

GENETICS

Abdulbary A.M. Ahmed, Madina M. Azova Association of VEGFA, factor V and prothrombin gene polymorphisms with early pregnancy loss	111	Abdulbary A.M. Ahmed, Madina M. Azova Association of VEGFA, factor V and prothrombin gene polymorphisms with early pregnancy loss	111
A.X.X. АлБосале Ассоциация полиморфизма генов <i>STAT3</i> , <i>IL10</i> и <i>IL12B</i> с вирусной нагрузкой среди женщин с вирусом папилломы человека	117	Abbas H.H. AlBosale Association of polymorphism of genes <i>STAT3</i> , <i>IL10</i> and <i>IL12B</i> with a viral load in women with human papillomavirus	117
Е.А. Решетников Полиморфизм генов, ассоциированных с возрастом менархе, и риск формирования осложнений беременности у женщин Центрально-Черноземного региона России	132	Evgeny A. Reshetnikov Polymorphism of genes associated with the age at menarche and the risk of complications of pregnancy in women in the Central Black Earth Region of Russia	132
Т.А. Самгина Влияние некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 гена <i>NAT2</i> -590 G>A на развитие хронического панкреатита	143	Tatyana A. Samgina Influence of some risk factors and rs1799930 polymorphism of the <i>NAT2</i> -590 G>A gene on the development of chronic pancreatitis	143

ФАРМАКОЛОГИЯ,
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACOLOGY

Hang Nguyen Thi, Tai Phung Anh, Hien Nguyen Thanh, Duy Doan Ngoc Anh, Linh Nguyen Anh, Huyen Nguyen Thi Thuong Study on the antioxidant capacity of <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> decoction <i>in vivo</i> in <i>Mus musculus</i> var. <i>albino</i>	149	Hang Nguyen Thi, Tai Phung Anh, Hien Nguyen Thanh, Duy Doan Ngoc Anh, Linh Nguyen Anh, Huyen Nguyen Thi Thuong Study on the antioxidant capacity of <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> decoction <i>in vivo</i> in <i>Mus musculus</i> var. <i>albino</i>	149
---	------------	---	------------

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

MEDICINE

Hadeel N. Alsudairi, Alanoud T. Alrasheed, Volodymyr Dvornyk Estrogens and uterine fibroids: an integrated view	156	Hadeel N. Alsudairi, Alanoud T. Alrasheed, Volodymyr Dvornyk Estrogens and uterine fibroids: an integrated view	153
Elena S. Malyutina, Elvira V. Fesenko, Elena A. Sanches, Viktoriya D. Ismanova, Oleg M. Kuzminov Influence of clinical and biological variants of premature aging on cognitive functionality	164	Elena S. Malyutina, Elvira V. Fesenko, Elena A. Sanches, Viktoriya D. Ismanova, Oleg M. Kuzminov Influence of clinical and biological variants of premature aging on cognitive functionality	164

Н.М. Агарков, Т.С. Гурко, И.В. Лев, А.А. Щекатуров, А.А. Шабалин Изменение системы комплемента крови в развитии диабетической ретинопатии в пожилом возрасте	173	Nikolai M. Agarkov, Tatyana S. Gorko, Inna V. Lev, Alexey A. Shekatirov, Aleksey A. Shabalin Changes in the blood complement system in the development of diabetic retinopathy in the elderly	173
Е.В. Енькова, Е.В. Киселева, О.В. Хоперская, С.В. Шамарин, Е.С. Духанина, Е.Я. Сенцова Вакцинация против вируса папилломы человека - основополагающий фактор профилактики рака шейки матки (обзор)	181	Elena V. Enkova, Elena V. Kiseleva, Olga V. Khoperskaya, Stanislav V. Shamarin, Ekaterina S. Dukhanina, Elena Y. Sentsova Vaccination against human papillomavirus is a fundamental factor in the prevention of cervical cancer (review)	181
А.А. Зарудский, Е.А. Перуцкая, Д.Н. Перуцкий Когнитивная дисфункция у пациентов с хронической систолической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста	195	Aleksandr A. Zarudsky, Elena A. Perutskaya, Dmitri N. Perutskiy Cognitive dysfunction in elderly patients with chronic systolic heart failure	195
М.Ю. Сорокин, Н.Б. Лутова, В.Д. Вид, М.А. Хобейш, О.В. Макаревич Эффекты психофармакотерапии и приверженность пациентов лечению: взаимообусловленность в рамках биopsихосоциальной парадигмы	202	Mikhail Yu. Sorokin, Natalia B. Lutova, Viktor D. Wied, Maria A. Khobeysh, Olga V. Makarevich Effects of psychopharmacotherapy and patients' adherence: interdependence within the biopsychosocial paradigm	202

ГЕНЕТИКА
GENETICS



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-1

УДК 618.39-021.3

Association of *VEGFA*, factor V and prothrombin gene polymorphisms with early pregnancy loss

Abdulbary A.M. Ahmed , Madina M. Azova

¹ Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia
Corresponding author: Abdulbary A.M. Ahmed (barriameen@hotmail.com)

Abstract

Background: Many studies conducted to assess the associations between the gene polymorphisms of factor V, prothrombin, and vascular endothelial growth factor gene A and recurrent early pregnancy loss (REPL) have shown conflicting findings.

The aim of the study: We designed this study and selected the most common polymorphisms that have been analyzed before, *VEGFA* –2578C/A (*rs699947*), *VEGFA* 936C/T (*rs3025039*), *FVL G1691A* (*rs6025*), and prothrombin *FII G20210A* (*rs1799963*) to be the candidate genetic polymorphisms for analysis of their association with idiopathic early pregnancy loss in Russian women.

Materials and methods: 100 women with idiopathic early pregnancy loss were enrolled and classified into two subgroups: sporadic early pregnancy loss (SEPL), consisting of 50 women, and recurrent early pregnancy loss (REPL), consisting of 50 women. The control group included 56 women with full-term babies. Genotyping was performed using commercially available kits (Syntol, Russia) for Real time-PCR method.

Genotype and allele distributions in studied groups were compared using the chi-square test and Fisher's exact test. The tests and calculation of Odds ratio with 95% confidence intervals (CIs) were conducted employing the statistical software SPSS, version 22. **Results:** The heterozygous genotype (CA) for *VEGFA rs699947* was significantly associated with REPL. Findings have shown that women carrying the heterozygous genotype had a higher REPL risk (OR 9.04, 95% CI 4.33-18.7). No significant associations with SEPL or REPL were found for the other studied polymorphisms. **Conclusion:** Our findings suggest that heterozygosity for *VEGFA rs699947* gene polymorphism may play a role in predisposition to idiopathic early pregnancy loss and can be a genetic risk factor for recurrent early miscarriage in Russian women.

Keywords: recurrent pregnancy loss; *VEGFA*; factor V; prothrombin; gene polymorphisms

For citation: Ahmed AAM, Azova MM. Association of VEGFA, factor V and prothrombin gene polymorphisms with early pregnancy loss. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):111-116. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-1

Introduction. Early pregnancy loss (EPL), defined as the spontaneous failure of a pregnancy within the first 12 weeks of gestation, is an important reproductive problem happening roughly in 10% of all clinically recognized pregnancies and 80% of all pregnancy loss cases [1]. Such a loss is called sporadic early pregnancy loss (SEPL) when it occurs once in nonconsecutive rounds of gestations, affecting 25-50% of all reproductive-age women, but when it happens two or more times called recurrent early pregnancy loss (REPL), affecting 2-5% of couples seeking pregnancy [1, 2]. Until now, a variety of causative factors have been explained to be implicated in pregnancy abortion, including uterine anomalies, endocrine and autoimmune disorders, acquired and hereditary thrombophilias, in addition to nutritional and lifestyle factors, but only 50% of EPL causes could be identified [2, 3].

To achieve a successful pregnancy, it requires from placenta to develop and function properly. The placenta may lose its perfusion function as a result of formation of microthrombi in the placental vascular bed, causing serious complications such as abruption of placenta, fetal growth restriction, and pregnancy loss. Thrombophilia is a predisposition to the development of thrombosis caused by inherited and acquired defects in clotting process. Inherited thrombophilia occurs due to various disorders of blood coagulation, encompassing the mutation of factor V (FV), the prothrombin (FII), and shortage of the plasma anticoagulants, such as antithrombin, protein S, and protein C. Within these abnormalities, Factor V Leiden (*FVL G1691A*) and *FII G20210A* are comparatively common, whereas the others are infrequent. The involvement of inherited thrombophilia in early abortion and vascular disorders during pregnancy has been screened in several studies that have found an association between inherited thrombophilia and recurrent early abortion [4], while the other has not [5],

therefore the findings appear to be inconsistent.

To ensure the progressive development of gestation needs that the implanting embryo must induce the capillaries formation through the angiogenesis process for providing its blood supply. The best-reported inducer of angiogenesis is the vascular endothelial growth factor (VEGFA). VEGFA is an efficient proangiogenic glycoprotein exerting a proliferative effect on endothelial cells residing in pre-existing blood vessels and therefore induces fetal-maternal blood vessel formation in the uterus [6]. During early pregnancy, VEGFA is secreted from the ovarian follicles and embryonic trophoblast; it plays a vital role in the maturation of oocytes, the proliferation of trophoblast, the increase of vascular permeability and endothelial cell proliferation resulting in successful embryo implantation as well as in maintaining growth and development of embryo through the establishment of normal chorionic villous vascularization [7].

Many polymorphisms have been revealed to influence the activity and expression of the VEGFA gene. Some studies have not found any association between REPL and *VEGFA -2578 C/A*, *VEGFA 936C/T* polymorphisms [8], while others found that *VEGFA -2578C/A* and *VEGFA 936C/T* were associated [9, 10]. Recently, a study found that the *VEGFA 936C/T* was associated with REPL whereas the *VEGFA -2578C/A* was not [11], however, another study performed on Russian women found that *VEGFA -2578C/A* was associated with increased risk of first-trimester pregnancy loss [12].

The inconsistencies in all aforementioned genetic studies' findings of the implication of gene polymorphisms of VEGFA, factor V, and prothrombin in the pathogenesis of early abortion led to trouble obtaining a correct assessment of their association with REPL.

The aim of the study. We designed this study and selected the most common *VEGFA*

polymorphisms that have been analyzed before, *VEGFA* –2578C/A (*rs699947*), *VEGFA* 936C/T (*rs3025039*), in addition to such clotting factors as Factor V (*FVL G1691A rs6025*) and prothrombin (*FII G20210A rs1799963*) to be the candidate genetic polymorphisms for an analysis of their association with idiopathic early pregnancy loss in Russian women.

Materials and methods. *Participants and samples.* We conducted a case-control study to analyze *VEGFA* gene polymorphisms (*VEGFA* –2578C/A *rs699947*, *VEGFA* 936C/T *rs3025039*, Factor V Leiden (*FVL G1691A rs6025*), and prothrombin (*FII G20210A rs1799963*) to reassess whether these polymorphisms are maternal risk factors for EPL and REPL in Russian women from Central Russia. All women subjected to this study gave informed consent for participation. The approval to conduct this study was given by the Ethics Committee of the Institute of Medicine of RUDN University. The study was conducted on DNA samples from 100 women who suffered from early pregnancy loss (EPL) that happened within the first 12 weeks of pregnancy with an average age of 31.5 ± 4.9 years. The case group was classified into two groups: one group called SEPL referring to women with a single non-successive pregnancy loss, included 50 participants, and the second group called REPL referring to women with two or more consecutive pregnancy losses, consisted of 50 participants that involved women with primary REPL, those who had not ever had full-term pregnancy and women with secondary REPL, those who had at least one viable fetus prior to miscarriages. The etiological agent of miscarriage could not be diagnosed by classical criteria for early miscarriage evaluation. All early abortion cases experienced chronic diseases were not included in the study. 56 age-matched healthy women 29.2 ± 3.5 years were enrolled as a control group, they had normal pregnancies and no past history of previous miscarriage or any other reproductive problems.

DNA extraction and genotyping of SNPs. Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples using a standard procedure of a commercially available kit (Syntol, Russia).

Extracted DNA was stored at -20°C . Genotyping for *VEGFA rs699947*, *VEGFA rs3025039*, *FVL rs6025*, and *FII rs1799963* was performed using commercially available kits for Real time-PCR (Syntol, Russia).

Statistical analysis. Allele and genotype frequencies for studied polymorphisms in cases and controls were computed. Genotype and allele distributions in studied groups were compared using the chi-square test (χ^2). Fisher's exact test was used when the frequencies were less than 5%. The tests and calculation of Odds ratio with 95% confidence intervals (CIs) were conducted employing the statistical software SPSS, version 22. P-values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

Results and discussion. Genotype and allele frequencies for studied polymorphisms are shown in table.

The findings of the study have not recorded any significant differences in the distributions of the wild genotype (GG) and the heterozygous genotype (GA) for Factor V Leiden (*FVL rs6025*) polymorphism between all the studied groups. Similarly, no significant differences were found for *FII rs1799963* polymorphism. The minor homozygous genotype (AA) for both polymorphisms was not detected in any of the studied groups.

A significant difference in the genotype frequencies for *VEGFA rs699947* polymorphism was shown in women with REPL (CC 16.0%, CA 72.0%, AA 12.0%, $P < 0.05$) when compared with those in healthy women (CC 30.4%, CA 46.4%, AA 23.2%). What is striking in the result that the incidence of the heterozygous genotype was significantly higher, while the wild and minor homozygous genotypes were less frequent among women with recurrent early pregnancy loss than those in healthy women. The findings have revealed that the heterozygous genotype was highly associated with the increased risk of recurrent early miscarriage in the carrier women (OR 9.04, 95% CI 4.33-18.7). No significant differences were found in the distribution of different genotypes and alleles for *VEGFA rs3025039* polymorphism in all studied patient groups when compared with the control group.

Table

Genotype and allele frequencies (%) for *FVL rs6025*, *FII rs1799963*, *VEGFA rs3025039*, and *VEGFA rs699947* gene polymorphisms in studied groups

Genotypes and alleles	Control (n=56)	EPL (n=100)	SEPL (n=50)	REPL (n=50)
VEGFA rs699947				
CC	30.4	27.0	38.0	16.0*
CA	46.4	56.0	40.0	72.0*
AA	23.2	17.0	22.0	12.0*
C	53.6	55.0	58.0	52.0
A	46.4	45.0	42.0	48.0
VEGFA rs3025039				
CC	64.3	69.0	64.0	74.0
CT	28.6	26.0	30.0	22.0
TT	7.1	5.0	6.0	4.0
C	78.6	82.0	79.0	85.0
T	21.4	18.0	21.0	15.0
FII rs1799963				
GG	92.9	94.0	92.0	96.0
GA	7.1	6.0	8.0	4.0
AA	0.0	0.0	0.0	0.0
G	96.45	97.0	96.0	98.0
A	3.55	3.0	4.0	2.0
FVL rs6025				
GG	98.2	100	100	100
GA	1.8	0.0	0.0	0.0
AA	0.0	0.0	0.0	0.0
G	99.1	100	100	100
A	0.9	0.0	0.0	0.0

Note: *- p<0.05 in comparison with control

To maintain the growth and development of a fetus, a new blood vessel plexus should be formed in the chorionic villous. VEGFA is a survival factor for endothelial cells and plays also a crucial role in inducing growth of the maternal and fetal blood vessels in the uterus during placenta formation as well as supports embryo development via angiogenesis and vasculogenesis [7]. Several studies have reported that functional polymorphisms of the VEGFA gene may have a part in the pathogenesis of REPL. It has been found that *VEGFA -2578C/A* (*rs699947*) and *936C/T* (*rs3025039*) polymorphisms have an adjusting influence on the level of the VEGF gene expression, where noticed the occurrence of *VEGFA 936T* (*rs3025039*) in the 3'-untranslated region (3'UTR) or *VEGFA -2578A* (*rs699947*) in the promoter region of VEGFA gene results in the lowered expres-

sion of VEGFA gene and as a result reduced production of the corresponding protein [8].

The current study results have shown that frequencies of homozygotes for *VEGFA -2578C/A* (*rs699947*) were significantly lower, while heterozygotes were significantly more frequent in women with recurrent pregnancy loss than those in women of the control group (P-value 0.029). It was found in a study that the occurrence of A allele at -2578-position is associated with a decreased level of VEGF mRNA expression and as a result CA genotype at this site may lead to slightly decreased VEGF protein concentration. Accordingly, VEGFA protein level produced in heterozygous becomes not sufficient for complete angiogenesis and may lead to inadequate fetoplacental vascularization and gestation failure [12]. This explanation may present a clarification for the increased heterozygous genotype level in REPL women whereas can-

not interpret the increased AA genotype level in healthy women. Based on the genetic belief that REPL is a polygenic problem and there must be various gene defects that contribute to its onset, we can suppose that the higher occurrence of AA genotype among healthy women might not be enough to cause recurrent miscarriages in the absence of the other integrative risk agents. Further, we recommend analyzing the *VEGFA rs699947* polymorphism in a larger sample size.

This study findings support those published by an author who conducted a study on Russian women, where reported that the -2578 heterozygote (CA) frequency was significantly higher whereas the homozygous genotype (AA) was lower in REPL women compared to healthy women [12]. Likewise, another study found a deficiency in the -2578 AA genotype incidence among women with REPL comparing with that in healthy women [9].

The *FVL rs6025 (G1691A)* and *FII rs1799963 (G20210A)* polymorphisms are the most common abnormalities in *FV* and *FII* genes, where *FII rs1799963* arises due to the substitution of G with A at position 20210 in the 3'- untranslated region of the prothrombin gene causing an elevation in plasma prothrombin concentration by 20% – 50% and *FVL rs6025* is a missense mutation resulting in the production of a malfunctioning protein, which resists inhibiting effect by active protein C [4]. Our findings did not show any association between these polymorphisms and any of the early pregnancy loss types, which coincide with another study findings that did not reveal the association, too [5]. Thus, the results indicate that the studied patients suffering from idiopathic miscarriages did not have the most common genetic variants leading to hereditary thrombophilia.

Conclusion. Our findings suggest that heterozygosity for *VEGFA rs699947* gene polymorphism may play a role in predisposition to idiopathic early pregnancy loss and can be a genetic risk factor for recurrent early miscarriage in Russian women.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

References

- ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;132(5):e197-e207. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000899>
- Bashiri A, Borick JL. Recurrent pregnancy loss: definitions, epidemiology, and prognosis. In: Bashiri A, Harlev A, Agarwal A, editors. Recurrent pregnancy loss: evidence-based evaluation, diagnosis and treatment. Heidelberg: Springer; 2016. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-27452-2_1
- Diejomaoh MFE. Recurrent Spontaneous Miscarriage Is Still a Challenging Diagnostic and Therapeutic Quagmire. *Medical Principles and Practice*. 2015;24:(suppl1):38-55. DOI: <https://doi.org/10.1159/000365973>
- Liatsikos SA, Tsikouras P, Manav B, et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*. 2016;17(1):45-50. DOI: <https://doi.org/10.5152/jtgga.2016.15212>
- Yalcintepe S, Ozdemir O, Hacivelioglu SO, et al. Multiple Inherited Thrombophilic Gene Polymorphisms in Spontaneous Abortions in Turkish Population. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*. 2015;4(2):121-127.
- Andersen NF, Vogel U, Klausen TW, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms may influence the efficacy of thalidomide in multiple myeloma. *International Journal of Cancer*. 2012;131(5):E636-E642. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.27387>
- Sun Y, Chen M, Mao B, et al. Association between vascular endothelial growth factor polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;211:169-176. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.03.003>
- Şamli H, Demir BC, Özgöz A, et al. Vascular endothelial growth factor gene 1154 G/A, 2578 C/A, 460 C/T, 936 C/T polymorphisms and association with recurrent pregnancy losses. *Genetics and Molecular Research*.

- 2012;11(4):4739-4745. DOI:
<https://doi.org/10.4238/2012.december.17.6>
9. Eller AG, Branch DW, Nelson L, et al. Vascular endothelial growth factor-A gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss. *Journal of Reproductive Immunology*. 2011;88(1):48-52. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.06.159>
10. Luo L, Li D, Wei S, et al. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene associated with recurrent spontaneous miscarriage. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2013;26(7):686-690. DOI:
<https://doi.org/10.3109/14767058.2012.746305>
11. Xu X, Du C, Li H, et al. Association of VEGF Genetic Polymorphisms with Recurrent Spontaneous Abortion Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0123696. DOI:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123696>

12. Marakhovskaya TA, Butenko EV, Kovalenko KA, et al. Association of Growth Factors Genes with Miscarriage. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2018;19(4):219-228.

Received 20 November 2020

Revised 25 January 2021

Accepted 15 February 2021

Information about the authors

Abdulbary A.M. Ahmed, Assistance Lecturer at the Department of Biology and General Genetics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, E-mail: bariameen@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-4256-5785.

Madina M. Azova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Biology and General Genetics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, E-mail: azovam@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7290-1196.



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-2

УДК 575

Ассоциация полиморфизма генов *STAT3*, *IL10* и *IL12B* с вирусной нагрузкой среди женщин с вирусом папилломы человека

А.Х.Х. АлБосале^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет»,
ул. Большая Садовая, 105/42, г. Ростов-на-Дону, 344006, Российской Федерации

² Северный технический университет,

ул. Альминса, г. Мосул, 41002, Республика Ирак

Автор для переписки: A.X.X. АлБосале (abbashammadi4@gmail.com)

Резюме

Актуальность: Инфекция ВПЧ приводит к дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов, что способствует долговременной персистенции вируса в инфицированных клетках. **Цель исследования:** Изучить связь между полиморфизмами генов *STAT3 G>C* (rs2293152), *IL10 -1082G>A* (rs1800896) и *IL12B 1188A>C* (rs3212227) с высокой вирусной нагрузкой вируса папилломы человека и влияние межгенных взаимодействий на длительную инфекцию вируса папилломы человека. **Материалы и методы:** 104 женщины с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ и 110 здоровых женщин были вовлечены в исследование случай-контроль. Генотипирование для генов *IL10 -1082G>A*, *IL12B 1188A>C* проводили методом аллель-специфичной амплификации; исследование rs2293152 гена *STAT3* проводили путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Анализ межгенных взаимодействий проводили с помощью алгоритма многофакторного снижения размерности (MDR). **Результаты:** Исследование отдельных ОНП генов *STAT3 G>C* (rs2293152), *IL10 -1082G>A* (rs1800896) и *IL12B 1188A>C* (rs3212227) не выявило статистически значимой разницы в частотах генотипов и аллелей среди женщин с высокой нагрузкой ВПЧ и контрольной группы. MDR анализ показал значимость межгенных взаимодействий исследуемых локусов rs2293152 – rs1800896 – rs3212227 для формирования высокой нагрузки ВПЧ ($OR=2,62$, $95\%CI=1,51-4,57$, $p=0,0006$, $p_{bonf}=0,002$). **Заключение:** Взаимодействие генов *STAT3* (rs2293152) – *IL10* (rs1800896) – *IL12B* (rs3212227) ассоциировано с риском высокой нагрузки ВПЧ среди женщин.

Ключевые слова: вирус папилломы человека (ВПЧ); цитокины; вирусная нагрузка; полиморфизм генов; *STAT3*; *IL10*; *IL12B*

Для цитирования: АлБосале АХХ. Ассоциация полиморфизма генов *STAT3*, *IL10* и *IL12B* с вирусной нагрузкой среди женщин с вирусом папилломы человека. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(2):117-131.
DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-2

Association of polymorphism of genes *STAT3*, *IL10* and *IL12B* with a viral load in women with human papillomavirus

Abbas H.H. AlBosale^{1,2} 

¹ Southern Federal University,
105/42 Bolshaya Sadovaya St., Rostov-on-Don, 344006, Russia

² Northern Technical University,
AlMinsaa St., Mosul, 41002, Iraq

Corresponding author: Abbas H.H. AlBosale (abbashammadi4@gmail.com)

Abstract

Background: HPV infection leads to an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines, which contributes to the long-term persistence of the virus in infected cells. **The aim of the study:** To investigate the association of polymorphisms of genes *STAT3 G>C* (rs2293152), *IL10 -1082 G>A* (rs1800896) and *IL12B 1188A>C* (rs3212227) with a high viral load of human Papillomavirus (HPV), and the influence of gene-gene interactions on the human papillomavirus prolonged infection.

Materials and methods: 104 women with a high HPV load and 110 healthy women were involved in a case-control study. Genotyping of SNPs for *IL10 -1082G>A*, *IL12B 1188A>C* was performed by allele-specific PCR; the rs2293152 *STAT3 G>C* gene was carried out by restriction fragment length polymorphism (RFLP). Gene-gene interactions were analyzed using the multifactor dimensionality reduction (MDR) algorithm. **Results:** The study of single individual SNPs of the *STAT3 G>C* (rs2293152), *IL10 -1082 G>A* (rs1800896) and *IL12B 1188A>C* (rs3212227) genes did not reveal a statistically significant difference in genotypes and alleles frequencies in women with a high HPV load and the control group. The MDR analysis showed a significance of intergenic interactions of the studied loci rs2293152 – rs1800896 – rs3212227 for the formation of a high HPV load ($OR=2.62$, $95\%CI=1.51-4.57$, $p=0.0006$, $p_{bonf}=0.002$). **Conclusion:** The interaction of genes *STAT3* (rs2293152) – *IL10* (rs1800896) – *IL12B* (rs3212227) is associated with the risk of a high HPV load in women.

Keywords: human papillomavirus (HPV); cytokines; viral load; polymorphism; *STAT3*; *IL10*; *IL12B*

For citation: AlBosale AHH. Association of polymorphism of genes *STAT3*, *IL10* and *IL12B* with a viral load in women with human papillomavirus. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):117-131. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-2

Введение. Длительная персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) является основной причиной развития рака шейки матки (РШМ). Наиболее распространенными типами ВПЧ высокого риска являются 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 и 58. Из них два типа ВПЧ16 и ВПЧ18 вызывают от

70% до 72% инвазивного рака шейки матки [1]. По оценкам, распространенность инфекции ВПЧ среди молодых женщин в мире достигает 40-80% [2]. Однако не у всех инфицированных женщин развивается рак. Кроме того, средний период времени от инфицирования канцерогенным ВПЧ

до инвазивного рака шейки матки составляет 25–30 лет или более [3]. Ключевым этапом канцерогенеза, связанного с папилломавирусом, является длительная персистенция вируса [4], что может привести к развитию инвазивного рака шейки матки [5]. Механизм контроля и управления инфекцией ВПЧ включает регулирование изменений в продукции цитокинов [6]. Воспалительный процесс, вызванный инфекцией ВПЧ, приводит к изменению уровня про- и противовоспалительных цитокинов [7, 8]. Изменение уровня продукции цитокинов в результате персистирующей инфекции ВПЧ может вызывать гиперплазию местного эпителия сосудов и активацию JAK-STAT сигнального пути [9], а также NF-кБ-сигнального пути [10]. Активация STAT3 в микроокружении опухоли способствует росту неопластического эпителия, активации воспалительных реакций и давлению противоопухолевого иммунного ответа хозяина [11]. ВПЧ постоянно активирует сигнальный путь STAT3, создавая таким образом супрессорную среду для Т-клеток [12]. Кроме того, несколько исследований показывают, что персистенция ВПЧ высокого риска способствует уменьшению активности Th1-клеток (синтезируют ИЛ-12, ИЛ-2, ИФН-гамма и ФНО-альфа) и увеличению Th2, Th17 и регуляторных Т-клеток (Treg-клетки) (синтез ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-23 и ТРФ-β1), что приводит к дисбалансу клеток Th1 / Th2 и Th17 / Treg и слабому клеточному иммунному ответу на ВПЧ. Таким образом, возникают условия, способствующие развитию поражений эпителия шейки матки и рака шейки матки [13]. Сигнальный белок STAT3 в основном активируется фосфорилированием консервативного остатка тирозина в положении Тир705 или серина 727 с помощью JAK-киназ, что приводит к димеризации и транслокации в ядро и связыванию с ДНК. В результате экспрессируются гены, регулирующие пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток [14]. ИЛ-10, противовоспалительный цитокин, в основном известен своим действием на регулирование балан-

са Th1/Th2 с преобладающим действием на субпопуляцию Th1 [15]. ИЛ-12 состоит из двух субъединиц, p35 (ИЛ-12А) и p40 (ИЛ-12В). Субъединица p40 (ИЛ-12В) также входит в состав интерлейкина 23 [16]. ИЛ-12 является важным цитокином типа Th1, модулирующим иммунный ответ, ИЛ-12 обладает противовирусной и противоопухолевой активностью [17]. Было показано, что ИЛ-23 способствует активации хелперных Т-клеток, называемых Th17 [18]. Клетки Th17 характеризуются выработкой ряда специфических цитокинов, не продуцируемых клетками Th1 или Th2, включая ИЛ-17А, ИЛ-21 и ИЛ-22 [19]. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) считаются одной из причин дисбаланса продукции цитокинов [20, 21]. Согласно базе данных NCBI ОНП, 107 ОНП были идентифицированы в гене STAT3 человека, один из которых rs2293152 расположен в 11 инtronе гена STAT3. Он классифицируется как синонимический полиморфизм [22]. Существует несколько ОНП в промоторной области IL10, один из идентифицированных ОНП -1082G>A (rs1800896) играет важную роль в изменении активации транскрипции. Аллель -1082A ассоциирована со снижением транскрипционной активности промотора IL10 по сравнению с аллелем G [23]. rs3212227 является одним из полиморфизмов в гене IL12B. Данный ОНП расположен в 3'-нетранслируемой области, он не изменяет кодирующую последовательность, но связан со снижением стабильности мРНК и может нарушать сайленсеры экзонного сплайсинга [24, 25]. Папилломатоз человека, по-видимому, является полигенным заболеванием, а это означает, что частые генетические варианты с небольшими эффектами могут оказывать влияние на риск развития заболевания [26].

Цель исследования. Настоящее исследование направлено на изучение возможной ассоциации rs2293152 STAT3 G>C, rs3212227 1188A>C IL12B и rs1800870 -1082A>G гена IL10 с формированием высокой вирусной нагрузки ВПЧ.

Материалы и методы исследования.

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из эпителиальных клеток урогенитального тракта 214 женщин. Женщины были разделены на две группы: женщины с высокой нагрузкой ВПЧ ($n=104$), концентрация ВПЧ – более 10^3 копий ДНК на 10^5 клеток человека) и женщины с отрицательным результатом ВПЧ-тестирования ($n=110$). Все женщины, включенные в исследование, были старше 30 лет. Все собранные образцы соскобов эпителиальных клеток из урогенитального тракта женщин для исследования случай-контроль были предоставлены клинико-диагностической лабораторией Наука (Ростов-на-Дону, Россия) с сентября 2016 года по ноябрь 2019 года. Все женщины подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Комитетом по биоэтике Академии биологии и биотехнологии Южного федерального университета (протокол № 2 от 29 марта 2016 г.). Все тесты для клинических экспериментов проводились в соответствии со стандартами и этическими принципами Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Тотальную ДНК выделяли из соскобов эпителиальных клеток цервикального канала женщин согласно протоколу набора реагентов ДНК-сорб-АМ (НекстБио, Россия). Для количественной оценки ДНК ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типы) в биологическом материале использовали тест-систему «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL». (Интер-лабсервис, Россия). Выявление аллельных вариантов генов *IL10 -1082G>A* (rs1800896), *IL12B 1188A>C* (rs3212227) проводили методом аллель-специфичной амплификации с использованием реагентов SNP-экспресс (Литех, Россия) (рисунок 1). Для определения генотипа по rs2293152 гена *STAT3* использовали анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Реакцию амплификации проводили в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 3 мкл ге-

номной ДНК, 2,5 мкл 2,5 мМ dNTP, 2,5 мкл 25 мМ MgCl₂, 2,5 мкл буфера Б для ПЦР, 15,2 мкл ddH₂O, 0,3 мкл полимеразы Taq (5 Е/мкл) и 1,0 мкл ммоль /л каждого праймера (Синтол, Россия). Режим амплификации: 95°C – 5 минут; далее 40 циклов, где денатурация – 95°C по 30 секунд, отжиг – 59°C по 30 секунд и элонгация – 72°C по 30 секунд; финальная элонгация – 72°C в течение 5 минут. Продукты амплификации подвергали воздействию рестриктазы НрαII. Рестрикционная смесь включала 17 мкл H₂O, 2 мкл 10× FastDigest Green Buffer, 1 мкл рестриктазы НрαII (СибЭнзим, Россия) и 10 мкл ПЦР-продукта. Смесь инкубировали при 37 °C в течение 30 минут, инактивирование рестриктазы проводили при 55 °C. Анализ длин рестрикционных фрагментов проводили в 3% агарозном геле с использованием трансиллюминатора Gel Doc (BioRad, США). Гомозиготы *GG* по полиморфизму rs2293152 гена *STAT3* не имеют сайта рестрикции для рестриктазы НрαII, соответственно на электрофорограмме выявляется один фрагмент размером 214 п.н. Для гомозигот *CC* на электрофорограмме выявляются два рестрикционных фрагмента длиной 132 и 82 п.н. Гетерозиготы по rs2293152 гена *STAT3* (генотип *GC*) дают три типа продуктов (рисунок 2). Частоты аллелей и генотипов генов *STAT3 G>C rs2293152*, *IL10 -1082G>A rs1800896* и *IL12B 1188A>C rs3212227* в группе женщин с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ сравнивали с ВПЧ-негативными женщинами с помощью критерия хи-квадрат. Тест на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга был проведен путем сравнения наблюдаемых частот генотипов с ожидаемыми частотами генотипов. Ассоциацию SNP с риском формирования высокой вирусной нагрузки оценивали с помощью критерия хи-квадрат, отношения шансов (OR) и его доверительного интервала. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Статистический анализ проводили с использованием программы GraphPad InStat 3,05. Межгенные взаимодействия между полиморфными вариантами

ми генов *STAT3* *G>C* rs2293152, *IL10* - *1082G>A* rs1800896 и *IL12B* *1188A>C* rs3212227 в ВПЧ-положительной и контрольной группах анализировали с использо-

зованием алгоритма многофакторного уменьшения размерности (MDR) (версия 3,0,2).



Рис. 1. Электрофореграмма продуктов амплификации гена *IL10* -*1082G>A*. Лунки 1 и 2 являются отрицательными контролями. Лунки с нечетными номерами содержат продукты амплификации с праймерами на нормальный аллель. Напротив, лунки с четными номерами содержат продукты амплификации с праймерами на мутантный аллель. В лунках 3-4, 5-6, 7-8, 9-10 находятся продукты амплификации для одного образца ДНК. Гомозиготный генотип *IL10 AA* наблюдается в лунках № 7,8 и 9,10. В то время как гетерозиготный генотип *IL10 G/A* обнаружен в лунках № 3,4 и 5,6.

Fig. 1. Electropherogram of amplification products of the gene *IL10* -*1082G>A*.

Wells 1 and 2 are negative controls. The odd numbered wells contain amplification products with primers for the normal allele. In contrast, the even-numbered wells contain amplification products with primers for the mutant allele. Wells 3-4, 5-6, 7-8, 9-10 contain amplification products for one DNA sample. The homozygous *IL10 AA* genotype is observed in wells 7, 8 and 9, 10. While the heterozygous genotype *IL10 G/A* is found in wells nos. 3, 4 and 5, 6.

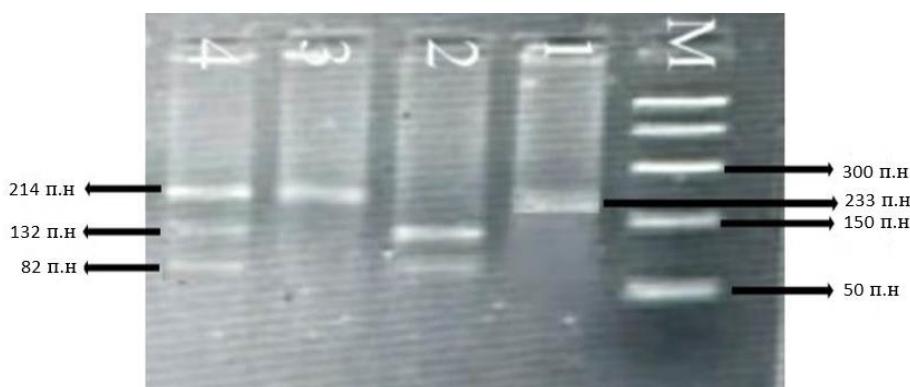


Рис. 2. ПЦР-ПДРФ для *STAT3* rs2293152. Дорожка М – маркер длин фрагментов ДНК (50; 100; 150; 300; 500; 766 п.н.); дорожка 1 – продукт ПЦР без расщепления рестриктазой; дорожки 2, гомозиготный СС генотип; дорожка 3 – гомозиготный GG генотип; дорожка 4 – гетерозиготы GC генотип.

Fig. 2. PCR-RFLP for *STAT3* rs2293152. Lane M – a DNA fragment length marker (50; 100; 150; 300; 500; 766 п.н.); lane 1 – PCR product without restriction enzyme digestion; lane 2, homozygous CC genotype; lane 3 – a homozygous GG genotype; lane 4 – a heterozygote GC genotype

Для минимизации статистической ошибки первого типа при анализе межгенных взаимодействий была введена поправка на множественность сравнений (поправка Бонферрони), которая находилась делением исходного уровня значимости

p ($\alpha = 0,05$) на количество исследованных комбинаций генотипов рассматриваемых трех локусов равное 25. Различия считались значимыми, если соответствующие им значения p были меньше или равны 0,002.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин составил $39,9 \pm 7,6$ лет в группе с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ и $41,3 \pm 7,7$ лет в группе контроля. Среди 104 женщин, инфицированных ВПЧ, максимальная, средняя и минимальная нагрузка ДНК ВПЧ составляли

8,5, 5,1 и 3,2 log геномов ВПЧ на 100 тысяч клеток человека соответственно. Распределение частот генотипов и аллелей для трех исследованных полиморфизмов генов STAT3 G>C rs2293152, IL10 -1082G>A rs1800896 и IL12B 1188A>C rs3212227 приведено в таблице.

Таблица

Частоты генотипов и аллелей (абс., %) по исследуемым полиморфизмам генов STAT3, IL10 и IL12B среди женщин, инфицированных и не инфицированных ВПЧ

Table

The frequencies of genotypes and alleles (abs., %) for the studied polymorphisms of genes STAT3, IL10 and IL12B in women infected and not infected with HPV

Ген, полиморфизм	Группа с высокой нагрузкой ВПЧ (n=104)	Группа с отсутствием ВПЧ (n = 110)	P
STAT3 rs2293152			
<i>G</i>	0,615	0,654	0,45
<i>C</i>	0,384	0,345	
<i>GG</i>	40 (38,5)	49 (44,6)	0,66
<i>GC</i>	48 (46,1)	46 (41,8)	
<i>CC</i>	16 (15,4)	15 (13,6)	
IL10 rs1800896			
<i>G</i>	0,576	0,6	0,69
<i>A</i>	0,423	0,4	
<i>GG</i>	30 (28,9)	35 (31,8)	0,86
<i>GA</i>	60 (57,7)	62 (56,3)	
<i>AA</i>	14 (13,4)	13 (11,9)	
IL12B rs3212227			
<i>A</i>	0,572	0,587	0,84
<i>C</i>	0,428	0,413	
<i>AA</i>	32 (30,8)	36 (32,7)	0,95
<i>AC</i>	55 (52,9)	57 (51,9)	
<i>CC</i>	17 (16,3)	17 (15,4)	

Совместное присутствие нескольких аллельных вариантов генов, кодирующих функционально связанные белковые молекулы, может приводить к формированию нового фенотипа из-за незначительных, но многочисленных взаимосвязанных изменений в геноме и функционировании протеома. Поэтому мы провели анализ межгенных взаимодействий аллельных вари-

антов генов цитокинов. Анализ межгенных взаимодействий показал, что трехлокусная модель взаимодействия генов STAT3 (rs2293152) – IL10 (rs1800896) – IL12B (rs3212227) ассоциирована с риском высокой нагрузки ВПЧ среди женщин ($OR=2,62$, $95\%CI=1,51-4,57$, $p=0,0006$, $p_{bonf}=0,002$). Данная модель имеет точность предсказания 62% и согласованность

перекрестной проверки 10/10. Между исследуемыми локусами выявлен синергизм (рисунок 3). На рисунке 4 приведены комбинации генотипов в рамках трехлокусной

модели взаимодействия генов *STAT3* (rs2293152) – *IL10* (rs1800896) – *IL12B* (rs3212227) ассоциированой с риском высокой нагрузки ВПЧ среди женщин.

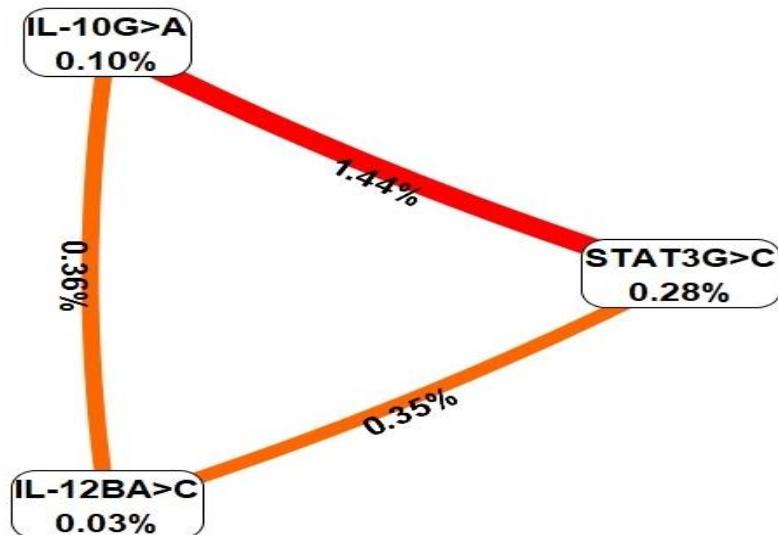


Рис. 3. Характер взаимодействия между исследуемыми локусами (красный – выраженный синергизм, оранжевый – умеренный синергизм). Информационная ценность каждого маркера представлена в вершинах; информационная ценность взаимодействия для пары локусов представлена по краям.

Fig. 3. The nature of interaction among the studied SNPs loci (red – pronounced synergism, orange – moderate synergism). The information value of each marker is represented at the vertices; the information value of the interaction for a pair of loci is presented at the edges

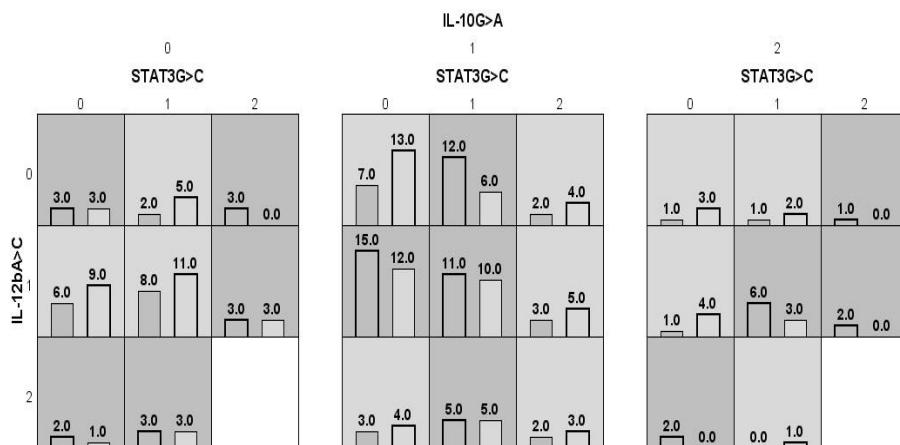


Рис. 4. Частотное распределение трехлокусных генотипов генов *STAT3 G>C*, *IL-10 -1082G>A* и *IL-12B +1188A>C* среди женщин, инфицированных и не инфицированных вирусом (темно-серые клетки – генотипы высокого риска, светло-серые клетки – генотипы низкого риска, белые клетки – отсутствие генотипа в выборке, левые столбцы в ячейках – инфицированные женщины, правые столбцы в ячейках – контроль; 0 – гомозиготы по аллелю 1, 1 – гетерозиготы, 2 – гомозиготы по аллелю 2).

Fig. 4. Frequency distribution of three locus genotypes of *STAT3 G> C*, *IL-10 -1082G> A* and *IL-12B + 1188A> C* genes in women infected and not infected with the virus (dark gray cells – high-risk genotypes, light gray cells – low risk genotypes, white cells – no genotype in the sample, left columns in the cells – infected women, right columns in the cells – control; 0 – homozygotes for allele 1, 1 – heterozygotes, 2 – homozygotes for allele 2)

Высокая вирусная нагрузка у ВПЧ-положительных женщин указывает на то, что вирус не был элиминирован и эффективно реплицируется в клетках организма в течение длительного времени [27]. Длительная персистенция вируса приводит к интеграции ДНК ВПЧ в геном человека, экспрессии онкогенных белков E6 и E7 и развитию рака [28]. Несколько исследований указали на повышенный риск прогрессирования интраэпителиального новообразования шейки матки у ВПЧ-положительных женщин с высокой вирусной нагрузкой [29, 30]. Во многих исследованиях сообщается, что экспрессия STAT3 увеличивается с прогрессированием стадии рака шейки матки. Выявлена значимая корреляция между наличием ВПЧ и экспрессией STAT3 [31]. Фосфорилирование тирозина STAT3 резко возрастает от цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени (CIN1) до преинвазивных (CIN3) поражений [32]. Аберрантное фосфорилирование STAT3 по тирозину 705 или серину 727 с помощью киназ приводит к гиперактивации белка STAT3 [33]. Таким образом, STAT3 может быть вовлечен в онкогенез непосредственно через стимулирование пролиферации опухолевых клеток и косвенно через подавление защитного иммунного ответа на инфекцию ВПЧ [34]. rs2293152, расположенный в 11 инtronе гена STAT3, может оказывать влияние на уровень транскрипции гена или процесс сплайсинга мРНК. Результаты метаанализа, выполненного Yan с коллегами [35], показали, что европеоиды с генотипом CG или GG по полиморфизму STAT3 rs2293152 имели более высокий риск развития рака. В нашем исследовании не выявлено ассоциации полиморфизма rs2293152 гена STAT3 с формированием высокой вирусной нагрузки ВПЧ. ИЛ-10 является общей мишенью для многих вирусов, пытающихся обойти иммунную систему человека [36]. Кроме того, повышенная экспрессия IL10 у пациентов с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями и раком шейки матки отражает локальное состояние иммуносупрессии в эпителии шейки матки

[37]. Полиморфизм -1082G>A изменяет эффективность связывания промоторного участка с фактором транскрипции и влияет на транскриptionальную активность промотора IL10 [38]. В нашем исследовании связи полиморфизма -1082G>A (rs1800896) с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ не обнаружено. Полученные нами данные согласуются с данными литературы. В частности, Farzaneh с коллегами и Chagasa с коллегами [39, 40] не выявили различий в частоте полиморфизма IL10 -1082G>A у женщин Великобритании и Бразилии, соответственно, инфицированных ВПЧ и неинфицированных ВПЧ. В то же время в нескольких исследованиях сообщается о взаимосвязи между наличием аллеля -1082A и низким уровнем экспрессии IL10, что увеличивает риск рака шейки матки [41, 42]. Основная противоопухолевая активность ИЛ-12 зависит от его способности стимулировать Th1-иммунитет и ответы цитотоксических Т-лимфоцитов. Более того, ИЛ-12 может нарушать механизмangiогенеза в опухолях, подавляя проангиеогенные сигналы [43]. Сообщалось о противоположной роли ИЛ-23 в канцерогенезе по сравнению с ИЛ-12. В то время как ИЛ-12 облегчает инфильтрацию опухоли CD8+ Т-клетками, ИЛ-23 снижает CD8+ Т-клетки в опухоли и способствует angiogenезу опухоли [44]. Передача сигналов STAT3 в микроокружении опухоли индуцирует проканцерогенный цитокин, ИЛ-23, в то же время ингибируя центральный антиканцерогенный цитокин ИЛ-12, тем самым смещая баланс опухолевого иммунитета в сторону канцерогенеза [45]. Было показано, что полиморфизм 1188A>C (rs3212227) гена IL12B является функционально значимым, поскольку аллель C связан с более низкой стабильностью мРНК [46], и более низкой продукцией полипептида p40, что может приводить к изменению уровня ИЛ-12 и ИЛ-23 [47]. В нашем исследовании связи полиморфизма IL12B 1188A>C с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ не обнаружено. Полученные нами данные согласуются с данными литературы. Han с коллегами [48] не выявили разницы в частоте полиморфизма IL12B 1188A>C у па-

циентов из Кореи с инвазивным раком шейки матки ($n = 154$) и контрольной группы без рака ($n=191$). В то же время в нескольких исследованиях сообщалось о взаимосвязи между полиморфизмом *IL12B 1188A>C* и повышенным риском рака шейки матки [49, 50]. К благоприятным условиям для персистенции вируса относится сочетание множественных замен полиморфных локусов в генах, кодирующих факторы иммунной системы человека. В нашей работе MDR анализ показал значимость взаимодействия исследуемых локусов для формирования высокой вирусной нагрузки. Это обусловлено функциями кодируемых белков и может быть связано с изменением уровня транскрипции генов цитокинов, возможным нарушением процессов сплайсинга, изменением баланса про- и противовоспалительных цитокинов, что, в итоге, приводит к снижению иммунного ответа при ВПЧ-инфицировании. В результате увеличивается вирусная нагрузка ВПЧ и повышается риск злокачественной трансформации эпителиальных клеток. Во время инфекции ВПЧ через Stat3 реализуется один из основных сигнальных путей. Экспрессия ИЛ-10 и ИЛ-12 связана со STAT3. Генотип по полиморфизму rs2293152 STAT3 может влиять на степень активации воспалительного сигнального пути. В свою очередь, соотношение уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов определяет вероятность «ухода» ВПЧ-пораженных клеток из-под иммунологического контроля [51]. В нескольких исследованиях сообщалось, что одновременное присутствие аллелей *G* и *C* для STAT3 увеличивает риск рака шейки матки [52]. Аберрантная активация STAT3 подавляет противоопухолевый иммунитет, ингибируя экспрессию многих цитокинов (например, ИЛ-12, который важен для стимуляции противоопухолевого иммунитета), и увеличивая синтез нескольких иммуносупрессивных факторов, включая ИЛ-10, ИЛ-23, трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) [53]. В этом случае

возможен дисбаланс факторов иммунной системы, нарушение регуляции JAK / STAT-воспалительного пути, и соответственно, повышение риска формирования высокой вирусной нагрузки при инфекции ВПЧ. У этого исследования было несколько ограничений. Во-первых, для подтверждения наших результатов необходимы дальнейшие исследования этих полиморфизмов на более крупной выборке. Во-вторых, наше исследование не включало все полиморфные варианты *STAT3*, *IL10* и *IL12B*. Было бы интересно провести крупномасштабное популяционное исследование случай-контроль для анализа всех полиморфных вариантов для исследуемых генов. В-третьих, в этом исследовании отсутствовали измерения уровней *STAT3*, ИЛ-10 и ИЛ-12 β в локальной среде инфицированных ВПЧ клеток. В-четвертых, не учитывалось влияние эпидемиологических факторов риска, таких как курение, употребление алкоголя и сексуальное поведение на характер течения ВПЧ инфекции. Было бы интересно проанализировать, связан ли уровень экспрессии *STAT3*, ИЛ-10 и ИЛ-12 β с подобными факторами.

Заключение: для отдельных ОНП генов *STAT3 G>C*, *IL10 -1082G>A* и *IL12B 1188A>C* не выявлено статистически значимой разницы в частотах генотипов и аллелей между исследуемыми группами женщин. В то же время MDR анализ выявил значимость межгенных взаимодействий исследуемых локусов. Это подтверждает тот факт, что развитие инфекции ВПЧ не определяется одним геном, а зависит от функционирования комплекса генетических факторов, контролирующих работу иммунной системы человека.

Информация о финансировании

Исследование было проведено на оборудовании Центра коллективного пользования «Высокие технологии» (Южный федеральный университет).

Financial support

The study was performed by the equipment of the Center of collective use "High technologies" (Southern Federal University).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, et al. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination – Review of Current Perspectives. *Journal of Oncology*. 2019;2019:3257939. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3257939>
2. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 21];22. Available from: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
3. Burger EA, Kim JJ, Sy S, et al. Age of Acquiring Causal Human Papillomavirus (HPV) Infections: Leveraging Simulation Models to Explore the Natural History of HPV-induced Cervical Cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(6):893-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix475>
4. Shammugasundaram S, You J. Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses*. 2017;9(8):229. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9080229>
5. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health*. 2020;8(2):e191-203. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
6. Li B, Zhang L, Zhao J, et al. The value of cytokine levels in triage and risk prediction for women with persistent high-risk human papilloma virus infection of the cervix. *Infectious Agents and Cancer*. 2019;14:16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0231-z>
7. Fernandes JV, De Medeiros Fernandes TAA, De Azevedo JCV, et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). *Oncology Letters*. 2015;9(3):1015-26. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2884>
8. Daniilidis A, Koutsos J, Oikonomou Z, et al. Cytokines of Cervical Mucosa and Human Papilloma Virus Infection of the Cervix: A Descriptive Study. *Acta Cytologica*. 2016;60:58-64. DOI: <https://doi.org/10.1159/000445161>
9. Woodby B, Scott M, Bodily J. The Interaction Between Human Papillomaviruses and the Stromal Microenvironment. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2016;144:169-238. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.09.003>
10. Setrerahmane S, Xu H. Tumor-related interleukins: old validated targets for new anti-cancer drug development. *Molecular Cancer*. 2017;16:153. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0721-9>
11. Lee H, Jeong AJ, Ye S-K. Highlighted STAT3 as a potential drug target for cancer therapy. *BMB Reports*. 2019;52(7):415-23. DOI: <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.7.152>
12. Morgan EL, Wasson CW, Hanson L, et al. STAT3 activation by E6 is essential for the differentiation-dependent HPV18 life cycle. *PLoS Pathogens*. 2018;14(4):e1006975. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006975>
13. Lin W, Niu Z, Zhang H, et al. Imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg during the development of uterine cervical cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2019;12(9): 3604-3612.
14. Guadagnin E, Narola J, Bönnemann CG, et al. Tyrosine 705 Phosphorylation of STAT3 Is Associated with Phenotype Severity in TGF β 1 Transgenic Mice. *BioMed Research International*. 2015;2015:843743. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/843743>
15. Mitchell RE, Hassan M, Burton BR, et al. IL-4 enhances IL-10 production in Th1 cells: implications for Th1 and Th2 regulation. *Scientific Reports*. 2017;7:11315. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11803-y>
16. Floss DM, Moll JM, Scheller J. IL-12 and IL-23—Close Relatives with Structural Homologies but Distinct Immunological Functions. *Cells*. 2020;9(10):2184. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9102184>
17. Berraondo P, Etxeberria I, Ponz-Sarvise M, et al. Revisiting Interleukin-12 as a Cancer Immunotherapy Agent. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(12):2716-8. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0381>
18. Álvarez-Salamero C, Castillo-González R, Pastor-Fernández G, et al. IL-23 signaling regulation of pro-inflammatory T-cell migration uncovered by phosphoproteomics. *PLoS Biology*. 2020;18(3):e3000646. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000646>

- <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000646>
19. Alves JJP, Fernandes TAADM, de Araujo JMG, et al. Th17 response in patients with cervical cancer (Review). *Oncology Letters*. 2018;16(5):6215-27. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9481>
20. Jang J-P, Baek I-C, Choi E-J, et al. Multiplex Genotyping of Cytokine Gene SNPs Using Fluorescence Bead Array. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0118008. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118008>
21. Guo Y, Jamison DC. The distribution of SNPs in human gene regulatory regions. *BMC Genomics*. 2005;6:140. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-6-140>
22. Kirchner S, Cai Z, Rauscher R, et al. Alteration of protein function by a silent polymorphism linked to tRNA abundance. *PLoS Biology*. 2017;15(5):e2000779. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000779>
23. Lesiak A, Zakrzewski M, Przybyłowska K, et al. Atopic dermatitis patients carrying G allele in -1082 G/A IL-10 polymorphism are predisposed to higher serum concentration of IL-10. *Archives of Medical Science*. 2014;10(6):1239-43. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.47833>
24. Hoffmann TW, Halimi J-M, Büchler M, et al. Impact of a Polymorphism in the IL-12p40 Gene on the Outcome of Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(2):654-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.12.002>
25. Shi X, Jia Y, Xie X, et al. Single-nucleotide polymorphisms of the *IL-12* gene lead to a higher cancer risk: a meta-analysis based on 22,670 subjects. *Genes and Genetic Systems*. 2017;92(4):173-87. DOI: <https://doi.org/10.1266/ggs.16-00024>
26. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in Medical Virology*. 2015;25(51):2-23. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>
27. Obeid DA, Almatrrouk SA, Khayat HH, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 viral loads as predictors associated with abnormal cervical cytology among women in Saudi Arabia. *Heliyon*. 2020;6(2):e03473. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03473>
28. Gupta SM, Mania-Pramanik J. Retraction Note: Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26:28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0520-2>
29. Shen YY, Du H, Liu ZH, et al. The relationship between the human papillomavirus viral load and the degree of pathology in the cervical intraepithelial neoplasia. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2017;18(4):313-316.
30. Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Camargo M, et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. *BMC Cancer*. 2015;15:100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1126-z>
31. Morgan EL, Macdonald A. Autocrine STAT3 activation in HPV positive cervical cancer through a virus-driven Rac1—NF κ B—IL-6 signalling axis. *PLoS Pathogens*. 2019;15(6):e1007835. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007835>
32. Walch-Rückheim B, Pahne-Zeppenfeld J, Fischbach J, et al. STAT3/IRF1 Pathway Activation Sensitizes Cervical Cancer Cells to Chemotherapeutic Drugs. *Cancer Research*. 2016;76(13):3872-83. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1306>
33. Зюзьков ГН, Удут ЕВ, Мирошниченко ЛА, и др. Специфическая роль JAK/STAT3-сигналинга в регуляции функций мезенхимных предстороних клеток. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(9):294-7.
34. Morgan EL, Macdonald A. Manipulation of JAK/STAT Signalling by High-Risk HPVs: Potential Therapeutic Targets for HPV-Associated Malignancies. *Viruses*. 2020;12(9):977. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12090977>
35. Yan R, Lin F, Hu C, et al. Association between STAT3 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Molecular Genetics and Genomics*. 2015;290:2261-70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00438-015-1074-y>
36. Rojas JM, Avia M, Martín V, et al. IL-10: a multifunctional cytokine in viral infections. *Journal of Immunology Research*. 2017;2017:6104054. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6104054>
37. Wang B, Wang H, Li P, et al. Relationships of interleukin-10 with the regulatory T cell ratio and prognosis of cervical cancer patients. *Clinics*. 2018;73. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e679>
38. Larsson L, Johansson P, Jansson A, et al

- al. The Sp1 transcription factor binds to the G-allele of the -1087 IL-10 gene polymorphism and enhances transcriptional activation. *Genes and Immunity.* 2009;10:280-4. DOI: 1 <https://doi.org/10.1038/gene.2008.79>
39. Farzaneh F, Roberts SA, Mandal D, et al. The IL-10 -1082G polymorphism is associated with clearance of HPV infection. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2006;113(8):961-4. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00956.x>
40. Chagas BS, de Lima RCP, Júnior SSLP, et al. Significant association between IL10-1082-819 and TNF-308 haplotypes and the susceptibility to cervical carcinogenesis in women infected by Human papillomavirus. *Cytokine.* 2019;113:99-104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.06.014>
41. Zeng YY, Chen XY, Tian KG, et al. The correlation of interleukin-10 gene polymorphism and HPV infection and cervical lesions in Dongguan region. *Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2015;14:636-639.
42. Datta A, Zahora FT, Aziz MA, et al. Association study of IL10 gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) with cervical cancer in the Bangladeshi women. *International Immunopharmacology.* 2020;89(B):107091. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107091>
43. Tugues S, Burkhard SH, Ohs I, et al. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death and Differentiation.* 2015;22:237-46. DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.134>
44. Yan J, Smyth MJ, Teng MWL. Interleukin (IL)-12 and IL-23 and Their Conflicting Roles in Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in biology.* 2018;10:a028530. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028530>
45. Rébé C, Ghiringhelli F. STAT3, a Master Regulator of Anti-Tumor Immune Response. *Cancers (Basel).* 2019;11(9):1280. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11091280>
46. Morahan G, Huang D, Ymer SI, et al. Linkage disequilibrium of a type 1 diabetes susceptibility locus with a regulatory IL12B allele. *Nature Genetics.* 2001;27:218-21. DOI: <https://doi.org/10.1038/84872>
47. Schurich A, Raine C, Morris V, et al. The role of IL-12/23 in T cell-related chronic inflammation: implications of immunodeficiency and therapeutic blockade. *Rheumatology.* 2018;57(2):246-54. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex186>
48. Han S-S, Cho E-Y, Lee TS, et al. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) polymorphisms and the risk of cervical cancer in Korean women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2008;140(1):71-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.02.007>
49. Tamandani DMK, Shekari M, Suri V. Interleukin-12 Gene Polymorphism and Cervical Cancer Risk. *American Journal of Clinical Oncology.* 2009;32(5):524-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e318192519a>
50. Roszak A, Mostowska A, Sowińska A, et al. Contribution of IL12A and IL12B Polymorphisms to the Risk of Cervical Cancer. *Pathology and Oncology Research.* 2012;18:997-1002. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12253-012-9532-x>
51. Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales M. Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding and non-coding RNA genes in multifactorial diseases. *Gaceta Medica de Mexico.* 2017;153:238-50.
52. Wang K, Zhou B, Zhang J, et al. Association of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Gene Polymorphisms with Cervical Cancer in Chinese Women. *DNA and Cell Biology.* 2011;30(11):931-6. DOI: <https://doi.org/10.1089/dna.2010.1179>
53. Gutiérrez-Hoya A, Soto-Cruz I. Role of the JAK/STAT Pathway in Cervical Cancer: Its Relationship with HPV E6/E7 Oncoproteins. *Cells.* 2020;9(10):2297. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9102297>

References

1. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, et al. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination – Review of Current Perspectives. *Journal of Oncology.* 2019;2019:3257939. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3257939>
2. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 21];22. Available from: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
3. Burger EA, Kim JJ, Sy S, et al. Age of Acquiring Causal Human Papillomavirus (HPV) Infections: Leveraging Simulation Models to Explore the Natural History of HPV-induced

Cervical Cancer. Clinical Infectious Diseases. 2017;65(6):893-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix475>

4. Shanmugasundaram S, You J. Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection. Viruses. 2017;9(8):229. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9080229>

5. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. The Lancet Global Health. 2020;8(2):e191-203. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)

6. Li B, Zhang L, Zhao J, et al. The value of cytokine levels in triage and risk prediction for women with persistent high-risk human papilloma virus infection of the cervix. Infectious Agents and Cancer. 2019;14:16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0231-z>

7. Fernandes JV, De Medeiros Fernandes TAA, De Azevedo JCV, et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). Oncology Letters. 2015;9(3):1015-26. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2884>

8. Daniilidis A, Koutsos J, Oikonomou Z, et al. Cytokines of Cervical Mucosa and Human Papilloma Virus Infection of the Cervix: A Descriptive Study. Acta Cytologica. 2016;60:58-64. DOI: <https://doi.org/10.1159/000445161>

9. Woody B, Scott M, Bodily J. The Interaction Between Human Papillomaviruses and the Stromal Microenvironment. Progress in Molecular Biology and Translational Science. 2016;144:169-238. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.09.003>

10. Setrerrahmane S, Xu H. Tumor-related interleukins: old validated targets for new anti-cancer drug development. Molecular Cancer. 2017;16:153. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0721-9>

11. Lee H, Jeong AJ, Ye S-K. Highlighted STAT3 as a potential drug target for cancer therapy. BMB Reports. 2019;52(7):415-23. DOI: <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.7.152>

12. Morgan EL, Wasson CW, Hanson L, et al. STAT3 activation by E6 is essential for the differentiation-dependent HPV18 life cycle. PLoS Pathogens. 2018;14(4):e1006975. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006975>

13. Lin W, Niu Z, Zhang H, et al. Imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg during the development of uterine cervical cancer. International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2019;12(9): 3604-3612.

14. Guadagnin E, Narola J, Bönnemann CG, et al. Tyrosine 705 Phosphorylation of STAT3 Is Associated with Phenotype Severity in TGF β 1 Transgenic Mice. BioMed Research International. 2015;2015:843743. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/843743>

15. Mitchell RE, Hassan M, Burton BR, et al. IL-4 enhances IL-10 production in Th1 cells: implications for Th1 and Th2 regulation. Scientific Reports. 2017;7:11315. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11803-y>

16. Floss DM, Moll JM, Scheller J. IL-12 and IL-23—Close Relatives with Structural Homologies but Distinct Immunological Functions. Cells. 2020;9(10):2184. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9102184>

17. Berraondo P, Etxeberria I, Ponz-Sarvise M, et al. Revisiting Interleukin-12 as a Cancer Immunotherapy Agent. Clinical Cancer Research. 2018;24(12):2716-8. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0381>

18. Álvarez-Salamero C, Castillo-González R, Pastor-Fernández G, et al. IL-23 signaling regulation of pro-inflammatory T-cell migration uncovered by phosphoproteomics. PLoS Biology. 2020;18(3):e3000646. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000646>

19. Alves JJP, Fernandes TAADM, de Araujo JMG, et al. Th17 response in patients with cervical cancer (Review). Oncology Letters. 2018;16(5):6215-27. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9481>

20. Jang J-P, Baek I-C, Choi E-J, et al. Multiplex Genotyping of Cytokine Gene SNPs Using Fluorescence Bead Array. PLoS ONE. 2015;10(2):e0118008. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118008>

21. Guo Y, Jamison DC. The distribution of SNPs in human gene regulatory regions. BMC Genomics. 2005;6:140. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-6-140>

22. Kirchner S, Cai Z, Rauscher R, et al. Alteration of protein function by a silent polymorphism linked to tRNA abundance. PLoS Biology. 2017;15(5):e2000779. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000779>

23. Lesiak A, Zakrzewski M, Przybyłowska K, et al. Atopic dermatitis patients carrying G allele in -1082 G/A IL-10 polymorphism are predisposed to higher serum concentration of IL-10. Archives of Medical Science. 2014;10(6):1239-43. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.47833>

24. Hoffmann TW, Halimi J-M, Büchler M,

et al. Impact of a Polymorphism in the IL-12p40 Gene on the Outcome of Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(2):654-6. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.12.002>

25. Shi X, Jia Y, Xie X, et al. Single-nucleotide polymorphisms of the *IL-12* gene lead to a higher cancer risk: a meta-analysis based on 22,670 subjects. *Genes and Genetic Systems*. 2017;92(4):173-87. DOI:

<https://doi.org/10.1266/ggs.16-00024>

26. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in Medical Virology*. 2015;25(51):2-23. DOI:

<https://doi.org/10.1002/rmv.1822>

27. Obeid DA, Almatrrouk SA, Khayat HH, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 viral loads as predictors associated with abnormal cervical cytology among women in Saudi Arabia. *Heliyon*. 2020;6(2):e03473. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03473>

28. Gupta SM, Mania-Pramanik J. Retraction Note: Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26:28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0520-2>

29. Shen YY, Du H, Liu ZH, et al. The relationship between the human papillomavirus viral load and the degree of pathology in the cervical intraepithelial neoplasia. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2017;18(4):313-316.

30. Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Camargo M, et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. *BMC Cancer*. 2015;15:100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1126-z>

31. Morgan EL, Macdonald A. Autocrine STAT3 activation in HPV positive cervical cancer through a virus-driven Rac1—NFκB—IL-6 signalling axis. *PLoS Pathogens*. 2019;15(6):e1007835. DOI:

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007835>

32. Walch-Rückheim B, Pahne-Zeppenfeld J, Fischbach J, et al. STAT3/IRF1 Pathway Activation Sensitizes Cervical Cancer Cells to Chemotherapeutic Drugs. *Cancer Research*. 2016;76(13):3872-83. DOI:

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1306>

33. Zyuzkov GN, Udot EV, Miroshnichenko LA, et al. The specific role of JAK / STAT3-

signaling in the regulation of the functions of mesenchymal progenitor cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;164(9):294-7. Russian.

34. Morgan EL, Macdonald A. Manipulation of JAK/STAT Signalling by High-Risk HPVs: Potential Therapeutic Targets for HPV-Associated Malignancies. *Viruses*. 2020;12(9):977. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12090977>

35. Yan R, Lin F, Hu C, et al. Association between STAT3 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Molecular Genetics and Genomics*. 2015;290:2261-70. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s00438-015-1074-y>

36. Rojas JM, Avia M, Martín V, et al. IL-10: a multifunctional cytokine in viral infections. *Journal of Immunology Research*. 2017;2017:6104054. DOI:

<https://doi.org/10.1155/2017/6104054>

37. Wang B, Wang H, Li P, et al. Relationships of interleukin-10 with the regulatory T cell ratio and prognosis of cervical cancer patients. *Clinics*. 2018;73. DOI:

<https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e679>

38. Larsson L, Johansson P, Jansson A, et al. The Sp1 transcription factor binds to the G-allele of the -1087 IL-10 gene polymorphism and enhances transcriptional activation. *Genes and Immunity*. 2009;10:280-4. DOI: 1 <https://doi.org/10.1038/gene.2008.79>

39. Farzaneh F, Roberts SA, Mandal D, et al. The IL-10 -1082G polymorphism is associated with clearance of HPV infection. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;113(8):961-4. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00956.x>

40. Chagas BS, de Lima RCP, Júnior SSLP, et al. Significant association between IL10-1082/-819 and TNF-308 haplotypes and the susceptibility to cervical carcinogenesis in women infected by Human papillomavirus. *Cytokine*. 2019;113:99-104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.06.014>

41. Zeng YY, Chen XY, Tian KG, et al. The correlation of interleukin-10 gene polymorphism and HPV infection and cervical lesions in Dongguan region. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;14:636-639.

42. Datta A, Zahora FT, Aziz MA, et al. Association study of IL10 gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) with cervical cancer in the Bangladeshi women. *International Immunopharmacology*. 2020;89(B):107091. DOI:

- https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107091
43.Tugues S, Burkhard SH, Ohs I, et al. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death and Differentiation*. 2015;22:237-46. DOI: https://doi.org/10.1038/cdd.2014.134
44.Yan J, Smyth MJ, Teng MWL. Interleukin (IL)-12 and IL-23 and Their Conflicting Roles in Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2018;10:a028530. DOI: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028530
45.Rébé C, Ghiringhelli F. STAT3, a Master Regulator of Anti-Tumor Immune Response. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1280. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers11091280
46.Morahan G, Huang D, Ymer SI, et al. Linkage disequilibrium of a type 1 diabetes susceptibility locus with a regulatory IL12B allele. *Nature Genetics*. 2001;27:218-21. DOI: https://doi.org/10.1038/84872
47.Schurich A, Raine C, Morris V, et al. The role of IL-12/23 in T cell-related chronic inflammation: implications of immunodeficiency and therapeutic blockade. *Rheumatology*. 2018;57(2):246-54. DOI: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex186
48.Han S-S, Cho E-Y, Lee TS, et al. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) polymorphisms and the risk of cervical cancer in Korean women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008;140(1):71-5. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.02.007
49.Tamandani DMK, Shekari M, Suri V. Interleukin-12 Gene Polymorphism and Cervical Cancer Risk. *American Journal of Clinical Oncology*. 2009;32(5):524-8. DOI: https://doi.org/10.1097/COC.0b013e318192519a
50.Roszak A, Mostowska A, Sowińska A, et al. Contribution of IL12A and IL12B Polymorphisms to the Risk of Cervical Cancer. *Pathology and Oncology Research*. 2012;18:997-1002. DOI: https://doi.org/10.1007/s12253-012-9532-x
51.Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales M. Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding

and non-coding RNA genes in multifactorial diseases. *Gaceta Medica de Mexico*. 2017;153:238-50.

52.Wang K, Zhou B, Zhang J, et al. Association of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Gene Polymorphisms with Cervical Cancer in Chinese Women. *DNA and Cell Biology*. 2011;30(11):931-6. DOI: https://doi.org/10.1089/dna.2010.1179

53.Gutiérrez-Hoya A, Soto-Cruz I. Role of the JAK/STAT Pathway in Cervical Cancer: Its Relationship with HPV E6/E7 Oncoproteins. *Cells*. 2020;9(10):2297. DOI: https://doi.org/10.3390/cells9102297

Статья поступила в редакцию 23 января 2021 г.
Поступила после доработки 28 февраля 2021 г.
Принята к печати 10 марта 2021 г.

Received 23 January 2021

Revised 28 February 2021

Accepted 10 March 2021

Информация об авторе

Аббас Хади Хаммади АлБосале, аспирант по научной специальности 03.02.07 – Генетика, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; лектор кафедры медицинской лабораторной техники, Аль-Дур технический институт, Северный технический университет, Мосул, Республика Ирак, E-mail: abbashammadi4@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1520-8245.

Information about the author

Abbas H.H. AlBosale, Post-graduate Student in scientific specialty 03.02.07 – Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia; Lecturer at the Department of Medical Laboratory Technology, Al-Dur Technical Institute, Northern Technical University, Mosul, Iraq, E-mail: abbashammadi4@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1520-8245.



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-3

УДК 575.16

Полиморфизм генов, ассоциированных с возрастом менархе, и риск формирования осложнений беременности у женщин Центрально-Черноземного региона России

Е.А. Решетников 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: E.A. Rешетников (reshetnikov@bsu.edu.ru)

Резюме

Актуальность: Наиболее частыми осложнениями беременности, связанными с метаболическими и гемодинамическими расстройствами в системе «мать-плацента-плод», являются плацентарная недостаточность и преэклампсия. Преэклампсия является одной из основных причин материнской смертности и перинатальных смертей. **Цель исследования:** Изучить роль полиморфизма генов-кандидатов менархе с риском развития преэклампсии у женщин Центрально-Черноземного региона России. **Материалы и методы:** В выборку для исследования вошли 997 женщин: 366 беременных с преэклампсией и 631 женщин группы контроля. Для исследования были отобраны полиморфные локусы генов, связанных с менархе (6 SNPs): рецептор лютеинизирующего гормона / хорионического гонадотропина (rs7579411 и rs4953616 *LHGR*), рецептор фолликулостимулирующего гормона (rs6732220 и rs4953655 *FSHR*) альфа-рецептор эстрогена (rs3020394 и rs1884051 *ESR1*). Генотипирование образцов ДНК было выполнено с использованием метода MALDI и масс-спектрометра MassARRAY Analyzer 4 (“Sequenom”, США). Ассоциации SNPs генов-кандидатов с преэклампсией оценивали при помощи логистической (лог-линейной) регрессии согласно аддитивной, рецессивной и доминантной моделей, с поправкой на ковариаты. Для оценки направленности ассоциаций SNPs с преэклампсией использовался показатель отношения шансов (OR) и его 95% доверительный интервал (95%CI). **Результаты:** Установлено, что аллель G rs3020394 *ESR1* ассоциирован с развитием преэклампсии в рамках рецессивной модели ($OR=1,74$, 95%CI 1,06-2,85, $p=0,029$). Выявленные ассоциации данного SNP могут быть связаны с его регуляторным значением: rs3020394 *ESR1* локализован в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров и в ДНК-за-гиперчувствительном сайте. **Заключение:** Аллель G rs3020394 *ESR1* связан с повышенным риском развития преэклампсии у женщин Центрально-Черноземного региона России ($OR=1,74$).

Ключевые слова: преэклампсия; генетический полиморфизм; менархе; *ESR1*

Для цитирования: Решетников ЕА. Полиморфизм генов, ассоциированных с возрастом менархе, и риск формирования осложнений беременности у женщин Центрально-Черноземного региона России. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(2):132-142. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-3

Polymorphism of genes associated with the age at menarche and the risk of complications of pregnancy in women in the Central Black Earth Region of Russia

Evgeny A. Reshetnikov 

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Evgeny A. Reshetnikov (reshetnikov@bsu.edu.ru)

Abstract

Background: The most common complications of pregnancy associated with metabolic and hemodynamic disorders in the mother-placenta-fetus system are placental insufficiency and preeclampsia. Preeclampsia is one of the leading causes of maternal and perinatal deaths. **The aim of the study:** To study the role of polymorphism of candidate genes for menarche with the risk of preeclampsia in women of the Central Black Earth region of Russia. **Materials and methods:** The sample for the study included 997 women: 366 pregnant women with preeclampsia and 631 women in the control group. For the study, polymorphic loci of genes associated with menarche (6 SNPs) were selected: luteinizing hormone / chorionic gonadotropin receptor (rs7579411 and rs4953616 *LHCGR*), follicle-stimulating hormone receptor (rs6732220 and rs4953654 *FSHR*) alpha estrogen receptor (rs3020394 and rs1884051 *ESR1*). Genotyping of DNA samples was performed using the MALDI method and a MassARRAY Analyzer 4 mass spectrometer («Sequenom», United States). Associations of SNPs of candidate genes with preeclampsia were assessed using logistic (log-linear) regression according to additive, recessive, and dominant models, adjusted for covariates. To assess the direction of associations of SNPs with preeclampsia, the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI) were used. **Results:** It was found that the G allele of rs3020394 *ESR1* is associated with the development of preeclampsia in the recessive model (OR = 1.74, 95% CI 1.06-2.85, p = 0.029). The identified associations of this SNP may be related to its regulatory significance: rs3020394 *ESR1* is localized at the site of modified histones in the enhancer regions and at the DNase-hypersensitive site. **Conclusion:** The G allele of rs3020394 *ESR1* is associated with an increased risk of preeclampsia in women from the Central Black Earth Region of Russia (OR = 1.74).

Keywords: preeclampsia; genetic polymorphism; menarche; *ESR1*

For citation: Reshetnikov EA. Polymorphism of genes associated with the age at menarche and the risk of complications of pregnancy in women in the Central Black

Earth Region of Russia. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):132-142.
Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-3

Введение. Вопросы, связанные с репродуктивным здоровьем населения продолжают оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных ученых [1-5].

Наиболее частыми осложнениями беременности, связанными с метаболическими и гемодинамическими расстройствами в системе «мать-плацента-плод», являются плацентарная недостаточность и преэклампсия (ПЭ) [6, 7].

Как свидетельствуют литературные данные, частота встречаемости преэклампсии во всем мире составляет 2-8 % [8-10]. ПЭ является одной из основных причин материнской смертности и перинатальных смертей [11, 12]. При развитии тяжелой преэклампсии и эклампсии существенно повышается риск развития различных осложнений (отслойка плаценты, массивные акушерские кровотечения, ДВС-синдром, HELLP-синдром, острые почечная и печеночная недостаточность и др.) [13]. В последующей жизни у этих женщин значительно чаще регистрируются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт [14].

Согласно материалам некоторых исследований, одним из факторов риска развития осложнений беременности может являться возраст менархе [15, 16]. Возраст появления первых месячных, характеризуя функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в организме женщины [17], является одним из ключевых показателей как его пубертатного этапа развития [18] так и важным маркером fertильности женщины и возможных проблем с ее здоровьем в дальнейшей жизни [19, 20]. Обращает на себя внимание факт того, что, несмотря на очевидную связь возраста менархе с ПЭ, исследований, направленных на изучение роли полиморфизма генов-кандидатов менархе в формировании осложнений беременности до настоящего времени не проведено как в России, так и в мире.

Цель исследования. Изучить роль полиморфизма генов-кандидатов менархе с риском развития преэклампсии у женщин Центрально-Черноземного региона России.

Материалы и методы исследования. Выборка для исследования была сформирована на базе профильных отделений стационара перинатального центра Белгородской областной клинической больницы. В группу исследования вошли женщины с преэклампсией и женщины контрольной группы (с физиологическим течением беременности), давшие свое информированное согласие на участие в данной исследовательской работе и соответствующие ряду критериев: русский этнос, место рождения и проживания – регион Центрального Черноземья России. Основаниями для исключения женщин из исследовательской выборки были отказ от участия в данной работе, наличие родства между ними различной степени, выявление тяжелых хронических заболеваний, проводящих к декомпенсации, нерусский этнос и иные (нежели Центральное Черноземье России) места рождения и/или проживания.

Клиническое, клинико-лабораторное, клинико-инструментальное обследование беременных, верификация диагноза преэклампсии (или её отсутствие), проводилось сертифицированными врачами профильных отделений перинатального центра. Таким образом, в выборку для исследования вошли 997 женщин: 366 беременных с преэклампсией (средний возраст = $27,32 \pm 5,17$ лет) и 631 женщин группы контроля (средний возраст = $26,57 \pm 4,94$ лет).

Для исследования были отобраны полиморфные локусы генов, связанных с менархе [20]. При отборе SNPs учитывались следующие критерии: расположение в регуляторных последовательностях (regSNPs); связь с экспрессией генов (eSNP). Регуляторный потенциал и вовлеченность в пути регуляции транскрипции генов SNPs (regSNP и eSNP соответственно).

но) оценивались с использованием онлайн портала HaploReg (версия 4.1) [21]. Для исследования было отобрано 6 SNPs трех генов: рецептор лютенизирующего гормона / хорионического гонадотропина (rs7579411 и rs4953616 *LHCGR*), рецептор фолликулостимулирующего гормона (rs6732220 и rs4953655 *FSHR*) альфа-рецептор эстрогена (rs3020394 и rs1884051 *ESR1*).

Генотипирование образцов ДНК было выполнено в Центре коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского национального исследовательского медицинского центра РАН на базе НИИ медицинской генетики (использовался метод MALDI и масс-спектрометр MassARRAY Analyzer 4 («Sequenom», США).

В изучаемых выборках беременных для SNPs генов-кандидатов менаархе с помощью программы gPLINK v2.050 [22] вычислены параметры наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности (H_o и H_e , соответственно), определены частоты ми-норных аллельных вариантов, получены данные о наблюдаемом и ожидаемом распределении генотипов и их соответствии закону Харди-Вайнберга. Ассоциации SNPs генов-кандидатов с преэкламсией оценивали при помощи логистической (лог-линейной) регрессии согласно аддитивной, рецессивной и доминантной моделей, с поправкой на ковариаты. Для оценки направленности ассоциаций SNPs с осложнениями беременности использовался показатель отношения шансов (OR) и его 95% доверительный интервал (95%CI). Анализ ассоциаций осуществлялся с помощью программы gPLINK v2.050 [22]. Конструирование гаплоблоков на основе алгоритма «Confidence intervals» (при $D'>0,8$) и анализ ассоциаций гаплотипов с ПЭ методами логистической регрессии осуществлялись с помощью gPLINK v2.050 [22].

Была изучена связь изученных полиморфных локусов с несинонимическими заменами (при помощи онлайн-ресурсов SIFT, PolyPhen-2), эпигенетическими эф-

фектами (HaploReg (v4.1)), экспрессией (Blood eQTL browser, GTEx portal) и альтернативным сплайсингом генов (GTEx portal). Также оценивались функциональные эффекты SNPs, сильно сцепленных с изученными полиморфными локусами. Данные по сильно сцепленным SNPs получены с использованием портала HaploReg (версия 4.1) [21].

Результаты и их обсуждение. Проведено изучение распределения SNPs генов кандидатов-менархе у 366 беременных с преэкламсией и 631 женщин контрольной группы (таблица 1). Наблюдаемое распределение генотипов по всем рассматриваемым SNPs соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. Ассоциации полиморфизма генов-кандидатов менархе с развитием преэклампсии представлены в таблице 2. Установлено, что аллель G rs3020394 *ESR1* ассоциирован с развитием преэклампсии в рамках рецессивной модели ($OR=1,74$, 95%CI 1,06-2,85, $p=0,029$). В рамках аддитивной и доминантной моделей результаты оказались статистически незначимы ($OR=1,20$, 95%CI 0,96-1,51, $p=0,108$ и $OR=1,13$, 95%CI 0,84-1,52, $p=0,406$, соответственно).

На основе алгоритма «Confidence intervals» (при $D'>0,8$) выявлены 3 гаплоблока по изучаемым SNPs. Гаплоблок H1 включает rs3020394 и rs1884051 *ESR1*, гаплоблок H2 – rs6732220 и rs4953655 *FSHR* и в состав гаплоблока H3 входят rs7579411 и rs4953616 *LHCGR*. При анализе ассоциаций гаплотипов в рамках выявленных гаплоблоков с развитием ПЭ статистически значимых различий выявлено не было (таблица 3).

Оценка функционального значения rs3020394 *ESR1*, ассоциированного с повышенным риском развития преэклампсии, показала, что данный полиморфный маркер имеет регуляторное значение (результаты получены с использованием онлайн-ресурса HaploReg (v4.1)). Данный SNP локализован в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров в 6 тканях, в ДНКаза-гиперчувствительном сайте в 1 ткани.

Таблица 1

Table 1

Распределение частот аллелей и генотипов SNPs генов-кандидатов менархе у беременных с преэклампсией

Distribution of allele frequencies and genotype SNPs of candidate menarche genes in pregnant women with preeclampsia

Минорный аллель (rs полиморфизма)	Xр	Группа	Распределение генотипов (A ₁ A ₁ /A ₁ A ₂ /A ₂ A ₂)	H _o	H _e	P
T (7579411)	2	беременные с преэклампсией	63/188/112	0,518	0,491	0,336
		беременные группы контроля	118/329/173	0,531	0,496	0,090
C (4953616)	2	беременные с преэкламpsiей	29/155/179	0,427	0,415	0,614
		беременные группы контроля	48/264/308	0,426	0,412	0,437
G (6732220)	2	беременные с преэкламpsiей	24/134/208	0,366	0,374	0,676
		беременные группы контроля	42/237/347	0,379	0,381	0,835
G (4953655)	2	беременные с преэкламpsiей	24/130/212	0,355	0,368	0,480
		беременные группы контроля	39/233/353	0,373	0,374	0,915
G (3020394)	6	беременные с преэкламpsiей	41/155/170	0,424	0,438	0,551
		беременные группы контроля	49/268/309	0,428	0,414	0,440
G (1884051)	6	беременные с преэкламpsiей	37/158/171	0,432	0,433	1,000
		беременные группы контроля	49/266/312	0,424	0,412	0,498

Примечание: A₁ – минорный аллель; A₂ – частый аллель; H_o – наблюдаемая гетерозиготность; H_e – ожидаемая гетерозиготность; P_{HWE} – уровень значимости для равновесия Харди–Вайнберга.

Note: A₁ – minor allele; A₂ – major allele; H_e – expected heterozygosity; H_o – observed heterozygosity; P_{HWE} – P-values for deviation from Hardy–Weinberg equilibrium.

Таблица 2

Ассоциации SNPs генов-кандидатов менархе с развитием преэклампсии
Associations of SNPs of menarche candidate genes with the development of preeclampsia

Table 2

Минорный аллель (rs полиморфизма)	N	Аддитивная модель			Доминантная модель			Рецессивная модель					
		OR	95%CI		P	OR	95%CI		P	OR	95%CI		
			L95	U95			L95	U95			L95	U95	
T (7579411)	983	0,99	0,80	1,23	0,914	1,05	0,76	1,45	0,776	0,91	0,62	1,32	0,607
C (4953616)	983	1,08	0,86	1,36	0,524	1,15	0,86	1,55	0,345	0,94	0,55	1,60	0,821
G (6732220)	992	0,94	0,74	1,20	0,632	0,93	0,69	1,24	0,609	0,95	0,52	1,72	0,867
G (4953655)	991	0,98	0,77	1,25	0,879	0,96	0,71	1,29	0,778	1,06	0,58	1,93	0,848
G (3020394)	992	1,20	0,96	1,51	0,108	1,13	0,84	1,52	0,406	1,74	1,06	2,85	0,029
G (1884051)	993	1,16	0,92	1,46	0,204	1,11	0,82	1,48	0,506	1,57	0,94	2,61	0,084

Примечание: OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал; L95 – нижняя граница 95% доверительного интервала; U95 – верхняя граница 95% доверительного интервала; P – уровень значимости; результаты получены с учетом коррекции на ковариаты (1000 пермутаций).

Note: OR – odds ratio; 95%CI – 95% confidence interval; L95 – lower limit of the 95% confidence interval; U95 – upper limit of the 95% confidence interval; P – level of significance (1000 permutations).

Таблица 3

Частоты гаплотипов генов-кандидатов менархе среди беременных с преэкламсией и в группе контроля

Table 3

Haplotype frequencies of menarche candidate genes in pregnant women with preeclampsia and in the control group

Установленные гаплоблоки (гены) и полиморфные локусы, входящие в их состав	Гаплотипы	Встречаемость гаплотипов		OR	P
		Беременные с ПЭ (n=366)	Контрольная группа (n=631)		
H1 (<i>LHCGR</i>) rs7579411-rs4953616	TC	0,288	0,286	1,07	0,569
	TT	0,144	0,169	0,88	0,38
	CT	0,568	0,546	1,00	0,975
H2 (<i>FSHR</i>) rs6732220-rs4953655	GG	0,244	0,248	0,99	0,915
	CA	0,756	0,752	1,06	0,604
H3 (<i>ESR1</i>) rs3020394-rs1884051	GG	0,317	0,289	1,15	0,22
	AA	0,683	0,711	0,83	0,106

Примечание: результаты получены методом логистической регрессии с учетом коррекции на кофакторы; OR – отношение шансов; P – уровень значимости с учетом проведенного пермутационного теста (выполнено 1000 пермутаций).

Note: all results were obtained after adjustment for covariates; OR – odds ratio; P – significance level taking into account the performed permutation test (1000 permutations were performed).

Помимо этого изученный в данной работе rs1884051 и дополнительно 11 SNPs, находящиеся в неравновесии по сцеплению с rs3020394 *ESR1*, имеют важное регуляторное значение: находятся в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров (1-8 тканей), в сайтах связывания с ДНКазой (1-7 тканей), области регуляторных паттернов (TF-связывающие домены), являющихся сайтами связывания с факторами транскрипции (2-13 факторов).

Ген альфа-рецептора эстрогена кодирует одноименный рецептор, являющийся фактором транскрипции, активируемым лигандом. Кодируемый белок содержит N-концевой лиганд-независимый домен трансактивации, центральный ДНК-связывающий домен, шарнирный домен и С-концевой лиганд-зависимый домен трансактивации. Данный рецептор локализуется в ядре, где может образовывать гомо- или гетеродимеры с

бета-рецептором эстрогена. Белок, кодируемый этим геном, регулирует транскрипцию многих индуцируемых эстрогенами генов, которые связаны с процессами роста, метаболизма, репродуктивной функции организма (половое развитие, беременность и др.) (<http://www.genecards.org>). *ESR1* экспрессируется преимущественно в яичниках, матке, семенниках и плаценте [23] и опосредует биологические эффекты эстрогенов в данных тканях-мишениях. Поскольку трофобласт является основным источником плацентарных гормонов, экспрессия *ESR1* клетками трофобласта может участвовать в стимуляции выработки плацентарных эстрогенов [24]. Так в исследовании Yin et al. [24] было показано, что экспрессия *ESR1* значительно повышается при беременности, осложненной развитием преэклампсии.

В нашей работе впервые были установлены ассоциации rs3020394 *ESR1* с

формированием преэклампсии. Другие ассоциативные исследования связаны с изучением роли данного SNP в формировании гиперплазии эндометрия [25], возраста менархе [26].

Заключение. Аллель G rs3020394 *ESR1* ассоциирован с повышенным риском развития преэклампсии у женщин Центрально-Черноземного региона России (OR=1,74). Выявленные ассоциации данного SNP могут быть связаны с его регуляторным значением: rs3020394 *ESR1* локализован в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров и в ДНКаза-гиперчувствительном сайте.

Информация о финансировании

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ Российской Федерации (проект НШ-2609.2020.7).

Financial support

The study was supported by the grant of the Russian Federation President (NS-2609.2020.7).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

- Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки. Акушерство и гинекология. 2018;10:86-91. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
- Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014;5(6):1344-1347.
- Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hysteromyoma. International Journal of Medical Sciences. 2015;9(4):182-185. DOI: <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>
- Pachomov SP, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Study of cytokines polymorphous loci connections with rise of endometrium proliferative diseases. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 2014;5(6):1473-15476.
- Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, et al. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015;6(5):1563-1566.
- Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, et al. Functionally significant polymorphisms of *ESR1* and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology: X. 2020;253:52-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>
- Reshetnikov E, Zarudskaya O, Polonikov A, et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2017;43(7):1139-1144. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13329>
- Симанов ИВ. Особенности течения родов при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):289-297. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-12>
- Сидорова ИС, Никитина НА, Унанян АЛ. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России. Акушерство и гинекология. 2018;1:107-112. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.107-112>
- Apicella C, Ruano CSM, Méhats C, et al. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(11):2837. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20112837>
- Филиппов ОС, Гусева ЕВ. Материнская смертность в Российской Федерации в 2019 г. Проблемы репродукции. 2020;26(6-2):8-26. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro2020260628>
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. International Journal of Gynecology

and Obstetrics. 2019;145(S1):1-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>

13. Стрижаков АН, Тимохина ЕВ, Федюнина ИА, и др. Почему преэклампсия трансформируется в HELLP-синдром? Роль системы комплемента. Акушерство и гинекология. 2020;5:52-57. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.52-57>

14. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, et al. Evaluation of sFlt-1/PIGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. Annals of Laboratory Medicine. 2018;38(2):95-101. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95>

15. Rudra CL, Williams MA. BMI as a modifying factor in the relations between age at menarche, menstrual cycle characteristics, and risk of preeclampsia. Gynecological Endocrinology. 2005;21(4):200-205. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590500168431>

16. Abetew DF, Enquobahrie DA, Dishi M, et al. Age at Menarche, Menstrual Characteristics, and Risk of Preeclampsia. International Scholarly Research Notices Obstetrics and Gynecology. 2011;2011:472083. DOI: <https://doi.org/10.5402/2011/472083>

17. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. Frontiers in Neuroendocrinology. 2015;38:73-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.04.002>

18. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2016;4(3):254-264. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00418-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00418-0)

19. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic Determinants of Age at Menarche: A Systematic Review. BioMed Research International. 2014;2014:371583. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/371583>

20. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. Акушерство и гинекология. 2019;2:98-104. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

21. Ward LD, Kellis M. HaploReg: a resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants. Nucleic Acids Research. 2012;40(D1):D930-D934. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkr917>

22. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome associa-

tion and population-based linkage analyses. American Journal of Human Genetics. 2007;81(3):559-575. DOI: <https://doi.org/10.1086/519795>

23. Vasquez YM, DeMayo FJ. Role of nuclear receptors in blastocyst implantation. Seminars in Cell and Developmental Biology. 2013;24(10-12):724-735. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2013.08.004>

24. Yin G, Zhu X, Guo C, et al. Differential expression of estradiol and estrogen receptor α in severe preeclamptic pregnancies compared with normal pregnancies. Molecular Medicine Reports. 2013;7(3):981-985. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1262>

25. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2019;4:66-72. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>

26. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ и др. Полиморфизм гена ESR1 ассоциирован с возрастом менархе у женщин России. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(5):29-34. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-5-29-34>

References

1. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic loci of the LHK GR gene associated with the development of uterine leiomyoma. Obstetrics and Gynecology. 2018;10:86-91. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>
2. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014;5(6):1344-1347.
3. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hysteromyoma. International Journal of Medical Sciences. 2015;9(4):182-185. DOI: <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>
4. Pachomov SP, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Study of cytokines polymorphous loci connections with rise of endometrium proliferative diseases. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 2014;5(6):1473-15476.
5. Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, et al. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. Research

Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015;6(5):1563-1566.

6. Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. X. 2020;253:52-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>

7. Reshetnikov E, Zarudskaya O, Polonikov A, et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2017;43(7):1139-1144. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13329>

8. Simanov IV. Features of the course of childbirth in preeclampsia of varying severity at the present stage. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):289-297. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-12>

9. Sidorova IS, Nikitina NA, Unanyan AL. Preeclampsia and lower maternal mortality in Russia. Obstetrics and Gynecology. 2018;1:107-112. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.107-112>

10. Apicella C, Ruano CSM, Méhats C, et al. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(11):2837. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20112837>

11. Filippov OS, Guseva EV. Maternal mortality in the Russian Federation in 2019. Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(6-2):8-26. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro2020260628>

12. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2019;145(S1):1-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>

13. Strizhakov AN, Timokhina EV, Fedyunina IA, et al. Why does preeclampsia transform into HELLP syndrome? The role of the complement system. Obstetrics and Gynecology. 2020;5:52-57. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.52-57>

14. Caillou H, Tardif C, Dumontet E, et al. Evaluation of sFlt-1/PIGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-

eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. Annals of Laboratory Medicine. 2018;38(2):95-101. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95>

15. Rudra CL, Williams MA. BMI as a modifying factor in the relations between age at menarche, menstrual cycle characteristics, and risk of preeclampsia. Gynecological Endocrinology. 2005;21(4):200-205. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590500168431>

16. Abetew DF, Enquobahrie DA, Dishi M, et al. Age at Menarche, Menstrual Characteristics, and Risk of Preeclampsia. International Scholarly Research Notices Obstetrics and Gynecology. 2011;2011:472083. DOI: <https://doi.org/10.5402/2011/472083>

17. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. Frontiers in Neuroendocrinology. 2015;38:73-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.04.002>

18. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2016;4(3):254-264. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00418-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00418-0)

19. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic Determinants of Age at Menarche: A Systematic Review. BioMed Research International. 2014;2014:371583. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/371583>

20. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. Obstetrics and Gynecology. 2019;2:98-104. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

21. Ward LD, Kellis M. HaploReg: a resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants. Nucleic Acids Research. 2012;40(D1):D930-D934. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkr917>

22. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. American Journal of Human Genetics. 2007;81(3):559-575. DOI: <https://doi.org/10.1086/519795>

23. Vasquez YM, DeMayo FJ. Role of nuclear receptors in blastocyst implantation. Seminars in Cell and Developmental Biology. 2013;24(10-12):724-735. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2013.08.004>

24. Yin G, Zhu X, Guo C, et al. Differential expression of estradiol and estrogen receptor α in severe preeclamptic pregnancies compared with normal pregnancies. *Molecular Medicine Reports.* 2013;7(3):981-985. DOI:

<https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1262>

25. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;4:66-72. Russian. DOI:

<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>

26. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. The ESR1 gene polymorphism is associated with the age of menarche in Russian women. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019;18(5):29-34. Russian. DOI:

<https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-5-29-34>

Статья поступила в редакцию 12 января 2021 г.
Поступила после доработки 26 февраля 2021 г.
Принята к печати 23 марта 2021 г.

Received 12 January 2021

Revised 26 February 2021

Accepted 23 March 2021

Информация об авторе

Евгений Александрович Решетников, кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5429-6666>.

Information about the author

Evgeny A. Reshetnikov, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor at the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5429-6666>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4

УДК 616.37-002.1:575.174.015.3

Влияние некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 гена NAT2-590 G>A на развитие хронического панкреатита

Т.А. Самгина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет»,
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация

Автор для переписки: Т.А. Самгина (tass@list.ru)

Резюме

Актуальность: В развитии хронического панкреатита принимают участие генно-средовые факторы. **Цель исследования:** Определение влияния некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 NAT2-590 G>A на развитие хронического панкреатита. **Материалы и методы:** 302 неродственных больных хроническим панкреатитом и 465 здоровых индивидов. При анкетировании участников исследования проводилась оценка влияния курения и употребления алкоголя в зависимости от объема, частоты и длительности на риск развития заболевания. Генотипирование изучаемого полиморфного варианта rs1799930 NAT2-590 G>A осуществлялось методом ПЦР. Статистическая обработка данных проведена с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft), SNPstats. **Результаты:** Установлено, что курение, частота и длительность злоупотребления алкогольными напитками влияют на вероятность развития заболевания. Пациенты с генотипом G/G NAT2 -590 G>A реже страдали хроническим панкреатитом при умеренном употреблении алкоголя (частота употребления алкоголя менее 2 раз в неделю – OR=0,55; 95% CI 0,36-0,85; P=0,006; длительность употребления алкоголя менее 10 лет – OR=0,57; 95% CI 0,36-0,90; P=0,015) и некурящие (OR=0,67; 95% CI 0,47-0,96; P=0,03). **Заключение:** При прогнозировании вероятности возникновения ХП у носителей полиморфного варианта rs1799930 NAT2 -590 G>A необходимо учитывать влияние курения и злоупотребления алкоголем. Генотип G/G rs1799930 гена NAT2 -590 G>A обладает протективным эффектом при умеренном употреблении алкоголя и у некурящих респондентов.

Ключевые слова: хронический панкреатит; факторы риска; rs1799930; NAT2

Для цитирования: Самгина ТА. Влияние некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 гена NAT2-590 G>A на развитие хронического панкреатита. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(2):143-148. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4

Influence of some risk factors and rs1799930 polymorphism of the NAT2-590 G>A gene on the development of chronic pancreatitis

Tatyana A. Samgina 

Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia
Corresponding author: Tatyana A. Samgina (tass@list.ru)

Abstract

Background: Genetic and environmental factors are involved in the development of chronic pancreatitis. **The aim of the study:** To determine the influence of some risk factors and polymorphism rs1799930 NAT2-590 G>A on the development of chronic pancreatitis. **Materials and methods:** 302 unrelated patients with chronic pancreatitis and 465 healthy individuals. When questioning the study participants, the impact of smoking and alcohol consumption on the risk of developing the disease was assessed depending on the volume, frequency and duration. Genotyping of the polymorphism rs1799930 NAT2-590 G>A was carried out by PCR. Statistical data processing was carried out using Statistica 10.0 (StatSoft), SNPstats. **Results:** It was found that smoking, frequency and duration of alcohol abuse affect the likelihood of developing the disease. Patients with genotype G/G NAT2 -590 G>A were less likely to suffer from chronic pancreatitis with moderate alcohol consumption (frequency of alcohol consumption less than 2 times a week – OR=0.55, 95% CI 0.36-0.85; P=0.006; duration of alcohol consumption less than 10 years – OR=0.57, 95% CI 0.36-0.90) P=0.015) and non-smokers (OR=0.67, 95% CI 0.47-0.96); P =0.03). **Conclusion:** When predicting the likelihood of CP in carriers of the polymorphic variant rs1799930 NAT2 -590 G>A, it is necessary to take into account the effect of smoking and alcohol abuse. Genotype G/G rs1799930 of the NAT2 -590 G>A gene has a protective effect in moderate alcohol consumption and in non-smoking respondents.

Keywords: chronic pancreatitis; risk factors; rs1799930; NAT2

For citation: Samgina TA. Influence of some risk factors and rs1799930 polymorphism of the NAT2-590 G>A gene on the development of chronic pancreatitis. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):143-148. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4

Введение. Хронический панкреатит (ХП) представляет собой воспалительное заболевание поджелудочной железы, в основе которого лежит изменение ее клеточной структуры и развитие функциональной недостаточности. Доля ХП составляет 5-10 % от всех заболеваний органов пищеварения [1, 2]. Мужчины страдают хроническим панкреатитом чаще женщин, доля хронического панкреатита на фоне зло-

употребления алкоголем возросла с 40 до 75 % [1, 2]. Развитие ХП обусловлено взаимодействием полиморфных вариантов генов и факторов внешней среды. Злоупотребление алкоголем, курение, неправильное питание неоспоримо играют в этом важную роль [1-6]. Несмотря на многочисленные исследования, генетические механизмы реализации предрасположенности к ХП, пока изучены недостаточно, очевидно,

что гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков и АОС, играют в этом важную роль.

NAT2 – ариламин-N-ацетилтрансфераза 2 – цитозольный фермент, функция которого заключается как в активации, так и дезактивации препаратов ариламина, гидразина и других канцерогенов [7].

Ген локализован в положении 8р22 и содержит 6 пептидных последовательностей [7]. Обнаружено 13 аллельных вариантов *NAT2* [7]. Известно, что *NAT2* приводит к появлению функциональных белков NAT в трансфицированных клетках COS-1, о чем свидетельствует их ферментативная активность с субстратом ариламина – сульфаметазином. Аллельные варианты гена *NAT2* связаны с нарушением каталитических функций и стабильности фермента. Ген имеет особое значение в индивидуальном физиологическом ответе на воздействие различных ксенобиотиков – экзогенных химических веществ и лекарств [7]. Полиморфизмы этого гена также связаны с более высоким уровнем заболеваемости раком и лекарственной токсичностью [7-9].

Цель исследования. Определить влияние некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 *NAT2*-590 G>A на развитие хронического панкреатита.

Материалы и методы исследования. 302 пациента с хроническим панкреатитом (225 женщин и 77 мужчин), находившихся на лечении в хирургическом отделении ОБУЗ КГКБ №4, и 465 здоровых индивидов (346 женщин и 119 мужчин). Средний возраст в группах составил 53,1±7,2 и 54,4±6,8 соответственно.

Диагноз заболевания устанавливался с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования, рекомендованных национальными клиническими рекомендациями по хроническому панкреатиту [1, 2].

В развитии хронического панкреатита основополагающую роль играют сложные взаимодействия между генетическими и средовыми факторами, в этой связи изу-

чение совместного влияния полиморфных вариантов изучаемых генов и средовых факторов риска является важным этапом исследования [1-5, 9].

Все участники исследования заполняли анкету, которая включала вопросы, позволяющие оценить социально-демографический статус, провести анализ влияния различных средовых факторов риска панкреатита, результаты клинических методов исследования.

Для оценки влияния курения и злоупотребления алкоголем участники исследования подразделялись на две группы: курящие и некурящие; далее, в зависимости от объема потребляемого алкоголя – менее 200 г в неделю и 200 г и более в неделю (в перерасчете на чистый этанол); в зависимости от частоты употребления алкоголя – от 1 до 2 дней в месяц или реже и от 1 и более дней в неделю; в зависимости от длительности употребления алкоголя – до 10 лет и в течение 10 или более лет.

С целью проведения молекулярно-генетического анализа из венозной крови пациента выделяли геномную ДНК стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A проведено ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов реактивов TaqMan SNP Genotyping Assays фирмы Applied Biosystems (США). Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США), SNPstats.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенного исследования мы не обнаружили ассоциаций аллелей и генотипов изучаемого полиморфного локуса с вероятностью возникновения хронического панкреатита (таблица 1).

Нами было изучено совместное влияние злоупотребления алкоголем (частота, длительность, объем) и курения на риск развития ХП у носителей генотипов полиморфизма rs1799930 гена *NAT2*-590 G>A. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 1

Аллели и генотипы полиморфного варианта rs1799930 гена NAT2-590 G>A у больных хроническим панкреатитом и здоровых индивидов (кодоминантная модель)

Table 1

Alleles and genotypes of the rs1799930 polymorphism of the NAT2-590 G>A gene in patients with chronic pancreatitis and healthy control (codominant model)

Ген (SNP ID)	Генотип, аллель	n (%)		P	OR (95% CI)
		Здоровые (n=465)	Больные (n=302)		
<i>NAT2</i> -590 G>A rs1799930	G/G	226 (48,6%)	134 (44,4%)	0,16	1,00
	G/A	207 (44,5%)	136 (45,0%)		1,11 (0,82-1,50)
	A/A	32 (6,9%)	32 (10,6%)		1,69 (0,99-2,88)
	A	0,29	0,33	0,09	1,20 (0,97-1,50)

Таблица 2

Влияние некоторых факторов риска и полиморфизма rs1799930 гена NAT2-590 G>A на возникновение хронического панкреатита

Table 2

The influence of the frequency of alcohol consumption on the risk of chronic pancreatitis in carriers of polymorphic variants of the studied genes

Генотипы	Отсутствие фактора риска (f-)			Наличие фактора риска (f+) ²		
	Здоровые n (%)	Больные ХП n (%)	OR (95% CI), P ¹	Здоровые n (%)	Больные ХП n (%)	OR (95% CI)
частота употребления алкоголя						
G/A-A/A	58 (42,3%)	138 (57,0%)	0,55 (0,36-0,85)	36 (45,6%)	30 (50,0%)	0,84 (0,43-1,64)
G/G	79 (57,7%)	104 (43,0%)	0,006	43 (54,4%)	30 (50,0%)	0,60 ^b
длительность употребления алкоголя						
G/A-A/A	57 (43,5%)	103 (57,5%)	0,57 (0,36-0,90)	48 (47,1%)	65 (53,3%)	0,78 (0,46-1,32)
G/G	74 (56,5%)	76 (42,5%)	0,015	54 (52,9%)	57 (46,7%)	0,35 ^b
курение						
G/A-A/A	166 (48,0%)	110 (57,9%)	0,67 (0,47-0,96)	73 (61,3%)	58 (51,8%)	1,48 (0,88-2,49)
G/G	180 (52,0%)	80 (42,1%)	0,03	46 (38,7%)	54 (48,2%)	0,14 ^b

Примечание: ¹P – данные по ассоциациям генотипов с заболеванием в двух группах – со средовым фактором риска и без этого фактора риска; SNPstats; ^b – доминантная модель.

Note: ¹P – data on the associations of genotypes with the disease in two groups – with an environmental risk factor and without this risk factor, SNPstats; ^b – dominant model

Как видно из таблицы 2, среди здоровых индивидов при отсутствии факторов риска (злоупотребления алкоголем и курения) чаще встречался генотип G/G NAT2-590 G>A.

N-ацетилтрансфераза 2 является одним из ферментов метаболизма второй фазы биотрансформации ксенобиотиков [8], поскольку посредством N-ацетилирования и O-ацетилирования участвует в детоксикации канцерогенов – токсичных ариламинов, ароматических аминов и гидразинов [8].

Скорость ацетилирования определяется активностью фермента NAT2 и значительно различается в популяции. Geller F. и соавторы (2016) на примере европейской популяции обнаружили, что носители некоторых аллельных вариантов гена *NAT2*, а именно, *NAT2A*, *NAT2B*, *NAT2A*, *NAT2B*, *NAT2A*, *NAT2B*, *NAT2A*, *NAT2B*, *NAT2A*, *NAT2B* являются «медленными ацетилиаторами», и именно у них наиболее часто развиваются нежелательные лекар-

ственные реакции препаратов, которые подвергаются ацетилированию, что связано с увеличением концентрации препарата в плазме крови [8].

Проведенные многочисленные исследования по изучению роли полиморфизма в развитии различных заболеваний в европейской и азиатской популяциях противоречивы. Так, среди европейцев носители генотипа A/A полиморфизма rs1799930 NAT2 имели повышенный риск развития рака молочной железы при курении более 5 сигарет в день [10]. Курящие мужчины китайской популяции носители генотипа A/A и аллеля A также имели повышенный риск развития рака легких [10]. Однако, мутантный аллель A снижал риск развития лейкемии [11].

В ходе проведенного нами исследования было обнаружено, что носители генотипа G/G NAT2 -590 G>A реже страдали хроническим панкреатитом при умеренном употреблении алкоголя (частота употребления алкоголя менее 2 раз в неделю – OR=0,55, 95% CI 0,36-0,85; P=0,006; длительность употребления алкоголя менее 10 лет – OR=0,57, 95% CI 0,36-0,90; P=0,015) и некурящие – OR=0,67, 95% CI 0,47-0,96; P=0,03.

Таким образом, при прогнозировании вероятности возникновения хронического панкреатита необходимо учитывать полиморфизм rs1799930 NAT2 -590 G>A, а также влияние курения и злоупотребления алкоголем.

Заключение. Установлено, что генотип G/G rs1799930 гена NAT2 -590 G>A проявляет протективный эффект в отношении вероятности возникновения хронического панкреатита при умеренном употреблении алкоголя и у некурящих респондентов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

- Хатьков ИЕ, Маев ИВ, Абдулхаков СР, и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив. 2017;89(2):105-113. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017892105-113>
- Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. Pancreas. 2014;43(8):1143-62. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000237>
- Conwell DL, Banks PA, Sandhu BS, et al. Validation of Demographics, Etiology, and Risk Factors for Chronic Pancreatitis in the USA: A Report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. Digestive Diseases and Sciences. 2017;62(8):2133-2140. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4621-z>
- Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, et al. Chronic pancreatitis. Nature Reviews Disease Primers. 2017;3:17060. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.60>
- Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. Gastroenterology. 2015;149(6):1490-1500.e1. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.066>
- Muniraj T, Yadav D, Abberbock JN, et al. Increased awareness enhances physician recognition of the role of smoking in chronic pancreatitis. Herald of Pancreatic Club. 2020;48(3):23-31. DOI: <https://doi.org/10.33149/vkp.2020.03.04>
- Huang BZ, Wang S, Bogumil D, et al. Red meat consumption, cooking mutagens, NAT1/2 genotypes, and pancreatic cancer risk in two racially diverse prospective cohorts. International Journal of Cancer. 2021;33844845. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33598>
- Geller F, Soborg B, Koch A, et al. Determination of NAT2 acetylation status in the Greenlandic population. Archives of Toxicology. 2016;90:883-889. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1501-1>
- Kasajova P, Holubekova V, Mendelova A, et al. Active cigarette smoking and the risk of

breast cancer at the level of N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphisms. *Tumor Biology.* 2016;37(6):7929-7937. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4685-3>

10. Tian F, Zhang Y, Ren Y, Shen L. N-Acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphism and exposure to smoking in lung cancer of Chinese males. *Medical Oncology.* 2014;31(8):90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0090-9>

11. Zou Y, Dong S, Xu S, et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and risk of acute myeloid leukemia: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(42):e7499. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007499>

References

1. Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic archive.* 2017;89(2):105-113. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017892105-113>
2. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas.* 2014;43(8):1143-62. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000237>
3. Conwell DL, Banks PA, Sandhu BS, et al. Validation of Demographics, Etiology, and Risk Factors for Chronic Pancreatitis in the USA: A Report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. *Digestive Diseases and Sciences.* 2017;62(8):2133-2140. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4621-z>
4. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, et al. Chronic pancreatitis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2017;3:17060. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.60>
5. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1490-1500.e1. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.066>
6. Muniraj T, Yadav D, Abberbock JN, et al. Increased awareness enhances physician recognition of the role of smoking in chronic pancreatitis. *Herald of Pancreatic Club.* 2020;48(3):23-31. DOI: <https://doi.org/10.33149/vkp.2020.03.04>
7. Huang BZ, Wang S, Bogumil D, et al. Red meat consumption, cooking mutagens,

NAT1/2 genotypes, and pancreatic cancer risk in two racially diverse prospective cohorts. *International Journal of Cancer.* 2021;33844845. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33598>

8. Geller F, Soborg B, Koch A, et al. Determination of NAT2 acetylation status in the Greenlandic population. *Archives of Toxicology.* 2016;90:883-889. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1501-1>

9. Kasajova P, Holubekova V, Mendelova A, et al. Active cigarette smoking and the risk of breast cancer at the level of N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphisms. *Tumor Biology.* 2016;37(6):7929-7937. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4685-3>

10. Tian F, Zhang Y, Ren Y, Shen L. N-Acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphism and exposure to smoking in lung cancer of Chinese males. *Medical Oncology.* 2014;31(8):90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0090-9>

11. Zou Y, Dong S, Xu S, et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and risk of acute myeloid leukemia: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(42):e7499. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007499>

Статья поступила в редакцию 2 сентября 2020 г.

Поступила после доработки 27 декабря 2020 г.
Принята к печати 28 января 2021 г.

Received 2 September 2020

Revised 27 December 2020

Accepted 28 January 2021

Информация об авторе

Татьяна Александровна Самгина, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургических болезней №2, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: tass@list.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7781-3793>.

Information about the author

Tatyana A. Samgina, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases No. 2, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: tass@list.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7781-3793>.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY

DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-5



Study on the antioxidant capacity of *Hibiscus rosa-sinensis* decoction *in vivo* *in Mus musculus* var. *albino*

Hang Nguyen Thi ID, Tai Phung Anh ID, Hien Nguyen Thanh ID,
Duy Doan Ngoc Anh ID, Linh Nguyen Anh ID, Huyen Nguyen Thi Thuong ID

Ho Chi Minh City University of Education,
280 An Duong Vuong St., Ward 4, District 5, Ho Chi Minh City, Vietnam

Corresponding authors: Hang Nguyen Thi (hangnt@hcmue.edu.vn); Huyen Nguyen Thi Thuong
(huyennn@hcmue.edu.vn)

Abstract

Background: In humans, many diseases including cancer are associated with the accumulation of free radicals. Antioxidants can scavenge free radicals and minimize those impacts. Therefore, the antioxidants are used in cosmetic products, food supplements and medicine to modify the physiological functions. There are many cancer treatment options such as surgery, radiation therapy and chemotherapy and these methods bring lots of side effects to patients. Besides, Endoxan is a medicine commonly used to treat cancer, containing a compound called cyclophosphamide. However, using cyclophosphamide has many side effects, especially it elevates lipid peroxidation. According to the Oriental Medical, the flower, leaves and root of *Hibiscus rosa-sinensis* are commonly used to reduce the inflammation, furuncles, etc.

The aim of the study: This study proved that *Hibiscus rosa-sinensis* has the antioxidant activity and the ability to recover liver functions when it was coordinated with cyclophosphamide in mice model. **Materials and methods:** Reducing power assay, DPPH free radical scavenging assay, and lipid peroxidation assay are utilised to identify the antioxidant activity of the *Hibiscus rosa-sinensis* flower decoction. **Results:** We have defined that the decoction of *Hibiscus rosa-sinensis* flower exhibits reducing power at 1% concentration which the optical density value is 1.51, the IC₅₀ value in DPPH free radical scavenging assay is $0.13 \pm 0.01\%$ ($p < 0.05$) and at 1.71% concentration of the flower decoction the lipid peroxidation in the liver of the experimental group decreased 50% compared to that of the control. In the mice model, the malonyl dialdehyde level in the liver of the mice continuously drinking at 1.71% concentration of the decoction in 1 day and 7 days was 2.3 times fewer than the control. Accordingly, the malonyl dialdehyde level in the liver of the mice drinking the decoction for 7 days was 1.93 times fewer than the 1-day trial under the same exper-

imental conditions. **Conclusion:** The decoction of *Hibiscus rosa-sinensis* has the ability to support the liver function in treating cancer.

Keywords: reducing power; DPPH free radical scavenging; malonyl dialdehyde

Acknowledgements: The authors would like to thank for the Biology Faculty, HCMC University of Education to support the financy for this research. We are also thankful to MSc. Tam Nguyen Thi Thanh who positively assisted in completing this study.

For citation: Nguyen Thi H, Phung Anh T, Nguyen Thanh H, et al. Study on the antioxidant capacity of *Hibiscus rosa-sinensis* decoction *in vivo* in *Mus musculus* var. *albino*. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):149-155. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-5

Introduction. Nowadays, there are many cancer treatment options such as surgery, radiation therapy and chemotherapy, especially chemotherapy is commonly used. However, this method brings lots of side efects to patients, for example causing immune response; badly affecting the liver and kidney function. Endoxan is a medicine commonly used to kill cancer cells containing a compound called cyclophosphamide. However, cyclophosphamide obstruct the hepatic vein; raise the liver enzymes for example alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, etc and cause acute liver failure, especially elevating lipid peroxidation. Scientific research indicates that cyclophosphamide has a toxic effect on the animal model. Accordingly, when cyclophosphamide is transported through the liver, it is converted into 4-hydroxycyclophosphamide and aldophosphamide with high alkylation, leading to the formation of cytotoxic agents, elevating lipid peroxidation in the liver [1]. Therefore, we propose a research model combining cyclophosphamide with a phytomedicine with good antioxidant capacity to inhibit lipid peroxidation, help recover liver function. According to Oriental Medicine, Hibiscus species are used to cool detoxify, treat inflammation, treat diabetes and so on. In 2016, Chi Nguyen Minh and colleagues showed that Hibiscus flower exhibited the highest antioxidant activity compared to its stems and leaves due to the DPPH free radical scavenging assay [2].

Therefore, the present study aims to investigate the ability of Hibiscus flower

decoction to inhibit lipid peroxidation in the liver of the mice poisoned by cyclophosphamide. The results of the research provide scientific evidence for cancer treatment applications.

Materials and methods.

Decoction preparation. *Hibiscus rosa-sinensis* flowers were collected on Nguyen Dong Chi Street, District 7, Ho Chi Minh City, were identified by MSc. Nguyen Thi Thanh Tam (Department of Plant taxonomy, in HCMC University of Education). 10 g of the dried *Hibiscus rosa-sinensis* flowers was boiled with 350 mL of distilled water for 3 hours at 70 – 80°C. This primary decoction was centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes. After removing the sediment, the decoction continued to be boiled down at 50 – 60°C until the decoction's concentration was 1 g : 1 mL. This final decoction's concentration was 100%, it had to be diluted into many different concentrations to investigate *in vitro* and *in vivo* antioxidant capacity assay.

Reducing power assay. Based on the ability of reducing potassium hexacyanoferate (III) to potassium hexacyanoferrate (II) of the antioxidants, potassium hexacyanoferrate (II) reacts with ferric chloride to form a colored complex. It was measured at 700 nm. The higher optical density value is, the greater antioxidant capacity is. The protocol was followed by the report of Jayanthi and Lalitha [3].

DPPH free radical scavenging assay. DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) is characterized as a stable free radical which shows maximum absorbance at 517 nm. The

lower optical density value is, the greater antioxidant capacity is. The antioxidant activity of decoction was measured by scavenging of free radicals by following the standard protocol (Brand – Williams et al., 1995) [4].

In vitro Lipid peroxidation inhibition capacity assay. *Mus musculus* var. *albino* (male; 6 – 8 weeks; 20 – 30 g body weight) were purchased from Pasteur Institute (167 Pasteur Street, District 3, Ho Chi Minh City). The mice were used in the experiments after an acclimatization period of seven days in the laboratory environment with a 12-hour light/ dark cycle and temperature of 28°C. They were provided with food and water adequately. Cyclophosphamide is the main ingredient in endoxan (equivalent to 50 mg, Bartex®) dissolved in distilled water to inject into the mice with the dose of 150 mg/kg body weight.

Cervical dislocation technique was used to kill nine mice. Then those mice were given a surgery and their livers were collected one day after cyclophosphamide injection. The liver was washed in cold salt water and weighed the liver. The liver was ground in phosphate buffer solution pH = 7.4 in a ratio of 1:10 at 0 – 4°C, centrifuging 4000 rpm at 4°C for 15 minutes, removing the sediment. 0.1 mL of various concentrations were mixed with 0.5 mL of the tissue homogenate and 1.4 mL of phosphate buffer and incubated the mixture at 37°C for 15 minutes. After that, 1 mL of trichloroacetic acid (10% w/v) was added and then centrifuged 10000 rpm at 4°C for 10 minutes. 1 mL of thiobarbituric acid (0,8% w/v) was added into 2 mL of clear solution. This mixture was incubated for 15 minutes at a temperature of 90 – 100°C. After cooling, this solution was measured at 532 nm. The lipid peroxidation inhibition capacity (LPIC) of the decoction was calculated using the formula: LPIC (%) = [(A_{control} – A_{sample}) / A_{control}] x 100 (A_{control}: the absorbance value of the control; A_{sample}: the absorbance value of the sample [5, 6]. From lipid peroxidation inhibition capacity, correlation equation was built and the IC₅₀ value was calculated.

In vivo Lipid peroxidation inhibition capacity assay.

Each experiment, one-day and seven-day, was arranged as follows. The mice were divided into 3 groups: a negative control, an experiment and a positive control. Each group had 3 mice. The three groups of mice were injected cyclophosphamide (CY). In the negative control, the mice weren't given the decoction. In the experimental group, the mice drank the flower decoction while in the positive control the mice drank d-Alpha tocopherol. After drinking the decoction in one day and seven days, the mice were killed by cervical dislocation technique. The liver was washed with cold salt water and weighted. The liver was ground in phosphate buffer solution pH = 7.4 in a ratio of 1:10 at 0 – 4°C, centrifuged 4000 rpm at 4°C for 15 minutes, removed the sediment. 2 mL tissue homogenate was mixed 1.4 mL phosphate buffer and incubated at 37°C for 60 minutes. After that, 1 mL of trichloroacetic acid (10% w/v) was added and then centrifuged 10000 rpm at 4°C for 10 minutes. 1 mL of thiobarbituric acid (0,8% w/v) was added into 2 mL of solution. This mixture was incubated for 15 minutes at a temperature of 90 – 100°C. After cooling, this solution was measured at 532 nm. The content of malonyl dialdehyde (nmol/mL) was calculated using the formula: C_{MDA} (nmol/mL) = (OD_{test} – 0.0029) / 0.0637 [5, 6]. Based on the malonyl dialdehyde content (nmol/mL homogenate), the malonyl dialdehyde content (nmol/g protein) was calculated. Malonyl dialdehyde is a product of lipid peroxidation. The lower the malonyl dialdehyde content, the greater the capacity of the test sample to inhibit lipid peroxidation was (Janero & Burghardt, 1988 & Huong Nguyen Thi Thu & Hang Nguyen Thi Ngoc, 2010) [5, 6].

Statistical analysis. The data of the study were treated in the statistical SPSS, version 16. The values were presented as means ± S.D. The correlation equation was determined by the equation with p < 0.05.

Results

Results of in vitro antioxidant of the Hibiscus flower decoction. In this study, we have revealed that the decoction of *Hibiscus rosa-sinensis* flower exhibits *in vitro* antioxi-

dant activity through reducing power assay and DPPH free radical scavenging assay. Based on the reducing capacity on ferrous

ion, according to increasing concentration, the optical density value of the samples increases gradually ($p < 0.05$) (Fig. 1).

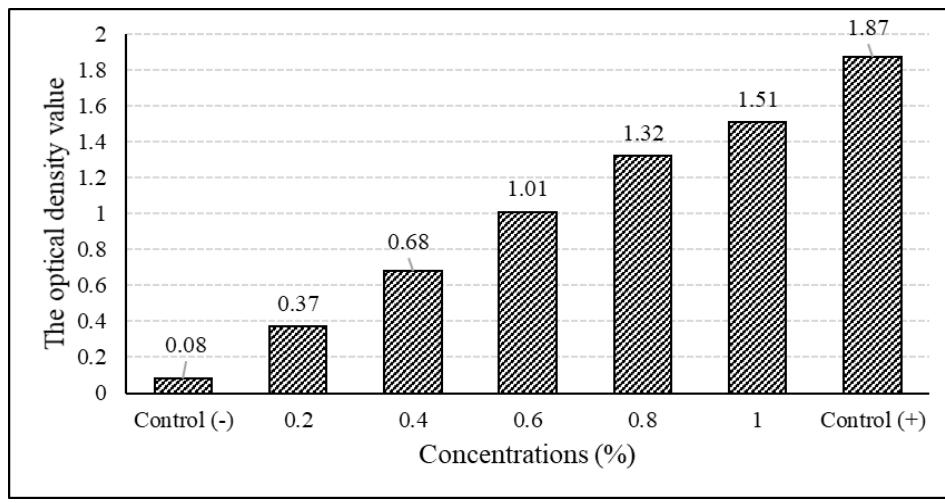


Fig. 1. The optical density value of Hibiscus flower decoction
Control (-): the distilled water; Control (+): ascorbic acid (28.16 µg/mL)

The radical scavenging activities of different concentrations of the decoction is showed in figure 2. These results showed a strong DPPH free radical scavenging activity ($87.42 \pm 0.56\%$ at 0.3% concentration) with IC_{50} of $0.13 \pm 0.01\%$.

Result of lipid peroxidation inhibition capacity assay. When incubating the liver in the different concentrations of the decoction, the percentage of lipid peroxidation inhibition in-

creased gradually ($p \leq 0.05$) (Fig. 3). The correlation equation was $y = 26.023\ln(x) + 36.110$ ($R = 0.80$). The IC_{50} value of decoction was $1.71 \pm 0.49\%$ in the laboratory condition.

After one day and seven days of drinking decoction at a concentration of 1.71%, the mouse liver was separated and the malonyl dialdehyde (MDA) content which is the product of lipid peroxidation was measured. These results are shown in figure 4.

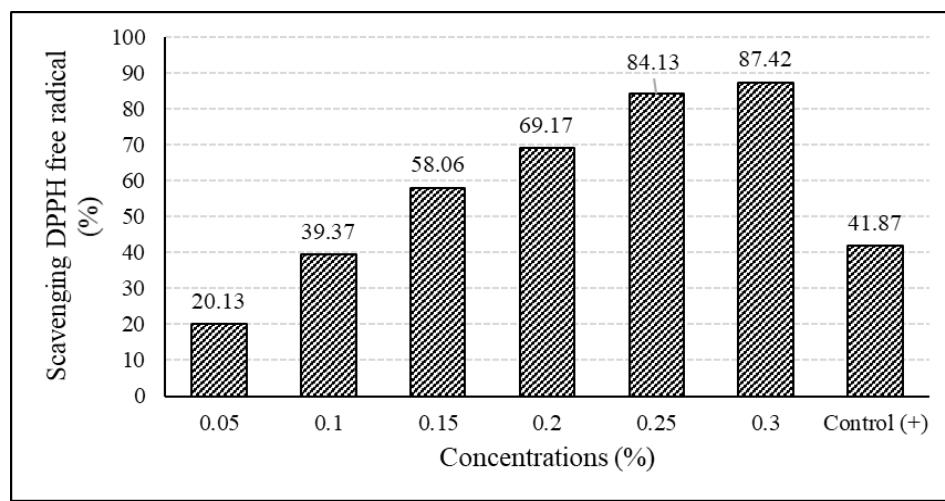


Fig. 2. The percentage of DPPH free radical scavenging of Hibiscus flower decoction
(Control (+): ascorbic acid (28.16 µg/mL))

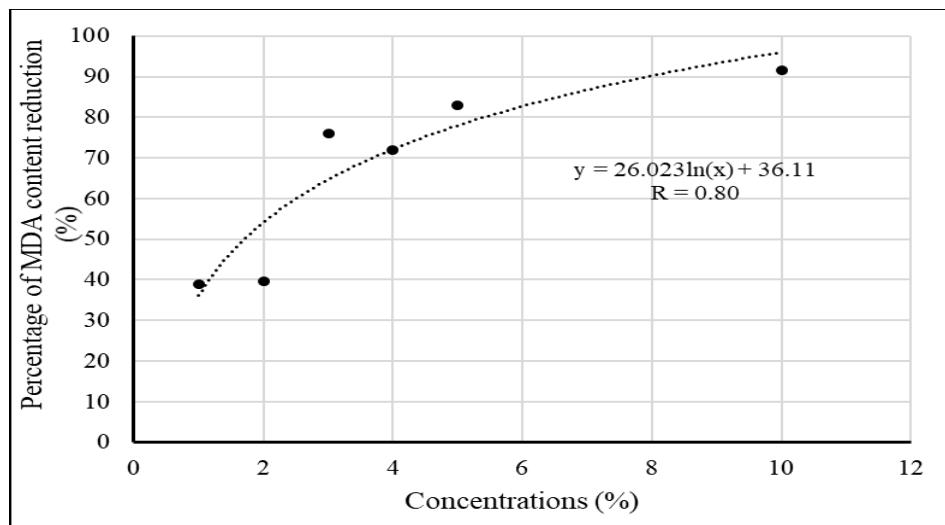


Fig. 3. The percentage of lipid peroxidation inhibition *in vitro* assay

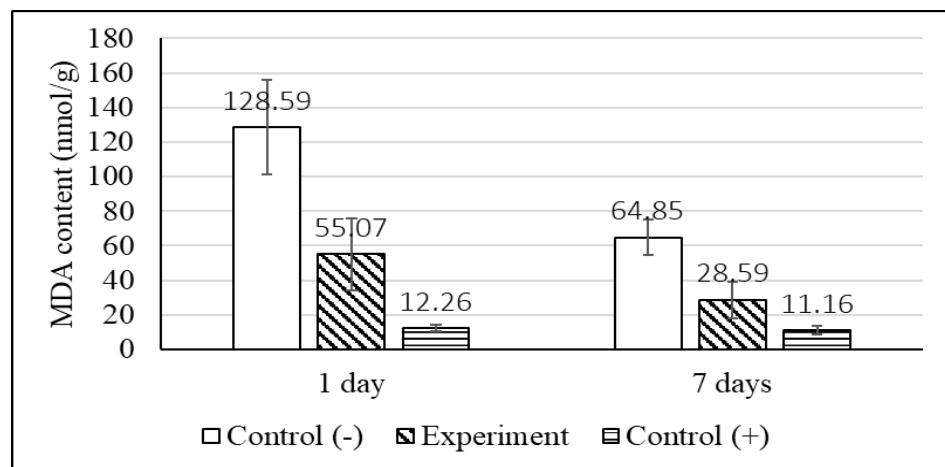


Fig. 4. The MDA content (nmol/g) in liver *in vivo* assay

After one day, when the mice were administered the decoction at 1.71% concentration, the MDA content decreased 2.33 times fewer than the negative control in the same experimental conditions. After seven days of drinking the decoction, the measured MDA content decreased by a factor of 2.27 compared to the negative control under the same experimental conditions. It showed that at this concentration, the decoction of Hibiscus flower had the ability to reduce the MDA content, inhibit the lipid peroxidation in the mice livers. Comparing the results of the one-day and seven-day trials, in both the negative control and the experimental group, the MDA level after 7 days decreased by a factor of 2 compared to that of one day, specifically in the negative control, the MDA content after seven days decreased by a factor of 1.98

compared to that of 1 day. When it comes to the experimental group, the MDA level after seven days dropped by a factor of 1.93 compared to that of one day.

Discussion.

According to Yin et al. (2013), 10 mg/mL ethanol and aqueous Hibiscus flower extract exhibited the percentage of DPPH inhibition was 83.08 ± 0.1 and 97.35 ± 0.6 respectively. Moreover, they isolated some substances, the antioxidants, such as phenolics, tannins, flavonoids, anthocyanins the content of which in the aqueous extract was higher than in the ethanol extract [7]. Similarly, in the study of Wong et al. (2010), the methanol extract (1 g/50 mL) exhibited ferric reducing power (4.0 ± 0.3), total phenolics content (735 ± 46 mg/100 g), total anthocyanins content (284 ± 17 mg/100 g)

and ascorbic acid equivalent antioxidant capacity (640 ± 56 mg AA/100 g). The findings also support our result on the *in vitro* antioxidant activity of Hibiscus decoction [8].

Despite the difference of flower collecting location, the antioxidant activity of *Hibis-*

cus rosa-sinensis flower decoction is similar to Chi Nguyen Minh et al. research (2016) through the percentage of DPPH scavenging activity and the IC₅₀ value (Table) [2].

Table

The %DPPH scavenging activity comparision between two research

Concentrations (%)	This study results		Chi Nguyen Minh et al.' (2016)
	%DPPH scavenging activity	%DPPH scavenging activity	
0.1	39.37 ± 2.07	44.888 ± 6.82	
0.2	69.17 ± 2.87	72.470 ± 7.00	
0.4	87.71 ± 0.44	90.520 ± 4.86	
0.6	88.83 ± 0.40	91.812 ± 2.23	
0.8	87.89 ± 0.72	89.558 ± 2.12	
1	87.73 ± 0.99	87.535 ± 3.28	
IC ₅₀	0.13 ± 0.01%	0.119 ± 0.02%	

Thus, the Hibiscus decoction exhibited the *in vitro* antioxidant activity through the reducing power assay and DPPH free radical scavenging assay.

Moreover, the antioxidant activity of the flower decoction was examined through the lipid peroxidation assay. In fact, the plasma membrane under attack of free radical will be lipid peroxidation and create malonyl dialdehyde. If the MDA level decline, the process of lipid peroxidation will decrease so the MDA assay reflects the antioxidant activity of the decoction. After the livers were incubated in the decoction at different concentrations, the MDA content declined steadily. The level of MDA was measured spectrophotometrically at 532 nm. Due to the optical density value, the ability to inhibit the lipid peroxidation of the decoction of Hibiscus rosa-sinensis flower was assessed. The *in vitro* and *in vivo* lipid peroxidation results were similar. In the *in vitro* experiment, the percentage of lipid peroxidation inhibition was 50% at 1.71% concentration of the decoction. When the mice were injected with the decoction at a concentration of 1.71%, according to the results of one-day and seven-day tests, the level of MDA in the experimental group decreased 2-fold compared to the negative control.

The MDA content in the seven-day experiment decreased by a factor of roughly 1.9 compared to that of the one-day experiment. This result is coherent with the research of Lahouel (2004) [9]. Accordingly, the sci-

tists examined the MDA content in the model of mice injected with cyclophosphamide and found that the MDA content in drinking water after – decreased by 1.7 times compared to the one-day test. This can be explained by the reduced glutathione content over time for seven days. Indeed, glutathione is the co-activator of the enzyme glutathione peroxidase, which decomposes H₂O₂ in mammalian cells [10]. However, the MDA level of the positive control in both one-day and seven-day experiments were not different (12.26 ± 1.85 nmol/g protein and 11.16 ± 2.62 nmol/g protein).

Conclusion. This finding indicated that the *Hibiscus rosa-sinensis* flower decoction exhibited the antioxidant activity through reducing power assay, DPPH free radical scavenging assay and lipid peroxidation assay. The decoction has the ability to reduce the level of malonyl dialdehyde by about 2 times compared to the negative control.

Financial support

Ho Chi Minh City University of Education has provided the financial support for this study.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Hoofnagle JH. LiverTox: Clinical and Research Information on DrugInduced Liver Inju-

ry [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012; Cyclophosphamide. [Updated 2017 Nov 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548059/>

2. Chi Nguyen Minh, Giang Nguyen Thi Le, Lieu Pham Thi, Phuoc Truong Dinh, Thuong Tran Thi. [Study on the antioxidant activity and hypoglycemia of *Hibiscus rosa-sinensis* L. in Streptozotocin-Induced Diabetic Model]. Scientific research student conference in Ho Chi Minh City university of Education 2015 – 2016, 17-27. Retrieved from http://hcmup.edu.vn/index.php?option=com_content&view=article&id=23361%3Ak-yu-hi-ngh-sv-nckh-nm-hc-2015. Vietnamese.

3. Jayanthi P, Lalitha P. Reducing power of the solvent extracts of Eichhornia crassipes (Mart.) Solms. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2011;3(3):126-128.

4. Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie. 1995;28:25-30. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0023-6438\(95\)80008-5](https://doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80008-5)

5. Janero DR, Burghardt B. Analysis of cardiac membrane phospholipid peroxidation kinetics as malondialdehyde: Nonspecificity of thiobarbituric acid-reactivity. Lipids. 1988;23(5):452-458. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02535519>

6. Huong Nguyen Thi Thu, Hang Nguyen Thi Ngoc. Study on Antioxidant Activity and Hepatoprotective Effect of Crude Polysaccharide Extracted from *Ganoderma lucidum*. Ho Chi Minh City Journal of Medicine. 2010;14(2):129-134.

7. Yin WM, Li OC, Rosma A, et al. Antioxidant and antibacterial activities of hibiscus (*Hibiscus rosa-sinensis* L.) and Cassia (*Senna bi-capsularis* L.) flower extracts. Journal of King Saud University – Science. 2013;25(4):275-282. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2012.12.003>

8. Wong SK, Lim Y Y, Chan EWC. Evaluation of Antioxidant, Anti-tyrosinase and Antibacterial Activities of Selected *Hibiscus* Species. Ethnobotanical Leaflets. 2010;14:781-96.

9. Lahouel M, Boulkour S, Segueni N, et al. The flavonoids effect against vinblastine, cyclophosphamide and paracetamol toxicity by inhibition of lipid-peroxydation and increasing

liver glutathione concentration. Pathologie Biologie. 2004;52(6):314-322. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2004.01.001>

10. Ha Lai Thi Ngoc, Thu Vu Thi. Oxidative Stress and Natural Antioxidants. Viet Nam Journal of Agricultural Sciences. 2009;7(5):667-677.

Received 3 March 2021

Revised 22 April 2021

Accepted 4 May 2021

Information about the authors

Hang Nguyen Thi, MSc, Laboratory Manager of the Genetics and Evolution, Biology Department, Ho Chi Minh City University of Education, Ho Chi Minh City, Vietnam, E-mail: hangnt@hcmue.edu.vn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3334-3291>.

Tai Phung Anh, Student at the Laboratory Genetics and Evolution, Biology Department, Ho Chi Minh City University of Education, Ho Chi Minh City, Vietnam, E-mail: 4301301048@student.hcmue.edu.vn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6254-1537>.

Hien Nguyen Thanh, Student at the Laboratory Genetics and Evolution, Biology Department, Ho Chi Minh City University of Education, Ho Chi Minh City, Vietnam, E-mail: 4301301014@student.hcmue.edu.vn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2695-8922>.

Duy Doan Ngoc Anh, Student at the Laboratory Genetics and Evolution, Biology Department, Ho Chi Minh city University of Education, Ho Chi Minh City, Vietnam, E-mail: 4301301010@student.hcmue.edu.vn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3809-0115>.

Linh Nguyen Anh, Student at the Laboratory Genetics and Evolution, Biology Department, Ho Chi Minh City University of Education, Ho Chi Minh City, Vietnam, E-mail: 4301301025@student.hcmue.edu.vn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7972-2254>.

Huyen Nguyen Thi Thuong, PhD, Department of Animals Physiology, Biology Faculty, Ho Chi Minh City University of Education, Ho Chi Minh City, Vietnam, E-mail: huyenntn@hcmue.edu.vn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2855-2942>.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА MEDICINE



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6

Estrogens and uterine fibroids: an integrated view

Hadeel N. Alsudairi^{*} , Alanoud T. Alrasheed^{*} , Volodymyr Dvornyk

College of Science and General Studies, Alfaisal University,
P.O.Box 50927, Riyadh, 11533, Kingdom of Saudi Arabia
Corresponding author: Volodymyr Dvornyk (vdvornyk@alfaisal.edu)

Abstract

Background: Uterine fibroids or uterine leiomyomata (UL) are common benign tumors of the uterine myometrium affecting a significant proportion of women at reproductive age. UL is a disease with complex etiology determined by many genetic and environmental factors. Estrogen is widely acknowledged as one of the main factors contributing to the risk and pathogenesis of UL. **The aim of the study:** To summarize available literature data about the estrogen-related environmental factors, genes and metabolic pathways, which may play a role in the disease. **Materials and methods:** The PubMed, Scopus, and Web of Science literature databases were searched for relevant articles using such keywords as “uterine fibroids”, “uterine leiomyoma”, “estrogen”, “gene”, “association”, “expression”, “epigenetic” in various combinations. **Results:** Estrogen contributes to the risk and pathophysiology of UL in multiple ways. Apart from the well-known effect of estrogen on expression of many genes mediated by estrogen receptors, it increases sensitivity of myometrium to progesterone and thus influences expression of the progesterone-controlled genes. On the other hand, the data about association of various estrogen-related genes with UL are largely inconsistent and inconclusive. **Conclusion:** The observed heterogeneity of UL apparently results from the diversity of mechanisms contributing to the disease. This makes identification of the causative genetic variants challenging and prompts for further studies of this problem.

Keywords: uterine fibroids; estrogen; pathogenesis; genetics; epigenetics; transcriptomics

For citation: Alsudairi HN, Alrasheed AT, Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):156-163.
DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6

* Contributed equally

Introduction. In eutherian mammals, the uterus facilitates the development of the embryo and the fetus and is necessary for reproduction. The uterus is derived from the Mullerian embryonic ducts and is divided into the inner endometrium and the outer myometrium. The inner endometrium is composed of luminal epithelium, glandular epithelium and endometrial stroma, while the myometrium is formed by smooth muscles. The most common benign pelvic neoplasms that occur in the myometrium smooth muscle layer of the uterus with a prevalence rate of 20-40% in women within their fertile years are uterine fibroids also known as uterine leiomyomata (UL). They are surprisingly very common; approximately 70% of women may develop these fibroids before menopause and 15 to 30% of these women experience serious symptoms [1]. The symptoms of this disease may include excessive menstrual bleeding, abdominal pain, pregnancy complications, pelvic pain, dysmenorrhea, menorrhagia, anemia, urinary incontinence, preterm labor, and infertility in certain instances [2]. UF bear a significant economic burden: the annual direct and indirect costs for the USA alone were estimated at \$5.9-34.4 billion [3]. UL is a complex disease and like other multifactorial diseases is determined by many environmental and genetic factors. There is ample evidence that female sex hormones, particularly estrogen, play an important role in pathogenesis of the disease [4]. This review considers estrogen-related factors and mechanisms, which may be involved in the development of UL.

Estrogens and risk for UL

Estrogen has been implicated in pathophysiology of UL due to its pronounced effect on expression of various genes involved in control of cell growth and apoptosis [5, 6]. The elevated level of estrogen in UL patients may result from two sources. The first is estrogen in the bloodstream, while the second is estrogen synthesized in the fibroid tissue through conversion of androgens by aromatase [7, 8]. The latter seems to be particularly important for development of UL as the expression of aromatase was not observed in

healthy myometrium [7]. Moreover, this source of estrogen is sufficient for maintaining the growth of the fibroid tissue even without supply of estrogen from other sources [8].

In addition to endogenous estrogen, another risk factor for UL is exposure to various exogenous estrogen-like chemicals. In addition to mimicking effect of natural estrogens, exogenous estrogens may bind to respective hormone receptors and detrimentally affect hormone synthesis and metabolism. One of the common consequences of the exogenous estrogen-like chemicals exposure is precocious puberty [9]. Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES), a synthetic non-steroid estrogen analog, was reported to promote hyper responsiveness to normal levels of estrogen hormone and confer a higher risk of UL [10, 11]. DES was the first synthetic estrogen developed in 1930s and prescribed to pregnant women to prevent miscarriage and to relieve morning sickness. Daughters of DES exposed moms developed adenocarcinomas, uterine structural variation, and were at higher risk of premature labor, ectopic pregnancy, and UL [12, 13]. In addition to DES, environmental phenolic estrogens such as BPA, octylphenol and nonylphenol can be involved in the UL pathogenesis. BPA is a synthetic estrogen used for manufacturing plastic goods and resins that are widely used in food packaging.

Estrogen-regulated gene expression in UL

Estrogen contributes to the growth of UL through several mechanisms. On the one hand, it increases responsiveness of the cell to progesterone [14], which in turn up-regulates the expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and epidermal growth factor (EGF) [15]. On the other hand, estrogen affects the expression of various growth factors and apoptosis-related genes. Importantly, this effect can be either inducing or repressing. Specifically, increased expression on the UL tissue was reported for several estrogen-regulated genes, such as type I and III collagen, connexin 43 gap junction protein, parathyroid hormone-related peptide, IGF-I and its receptor, and progesterone receptor (PR)

[5]. Similar effect was documented for vascular endothelial growth factor (*VEGF*), a gene contributing to angiogenesis [16], insulin-like growth factor-I (*IGF-I*) and other genes potentially involved in the *IGF-I* signaling pathway [17, 18], genes involved in *IGF-IR/MAPK* signaling [18], and several growth factors [19, 20]. Contrastingly, estrogen reduced levels of actin-A and myostatin mRNA levels in the human myometrium [21], two growth factors, which inhibit myometrial cell growth.

Since UL is an estrogen-dependent disease, two primary estrogen receptor genes (*ESR1* and *ESR2*) have been among the main targets of gene expression studies of UL. Wang et al. [22] determined that the level of the *ESR1* expression was elevated in the UL cells as compared to the surrounding normal myometrium, and so was it as compared to *ESR2*. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ significantly downregulated the expression of *ESR1* and two progesterone receptors [23]. Similar effect on the *ESR1* expression was documented after treatment of UL with a gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) [22]. The responsiveness of the UL myometrium to estrogen was suggested to be determined by the ratio of the *ESR1* to *ESR2* expression; it was higher in the cells with the predominant *ESR1* expression [24].

The integrated analysis of several UL microarray studies determined twelve estrogen-regulated genes in the ovariectomized rat model treated with estrogen [25]. These genes belong to various metabolic pathways contributing to cell survival and tumor growth. Specifically, estrogen upregulated the anti-apoptotic *PCP4* gene and inhibited the expression of growth inhibitory receptors *PTGER3* and *TGFB2*. Furthermore, estrogen might counteract PPAR γ signaling, which is thought to inhibit fibroid growth and survival [25].

One more mechanism of the estrogen stimulating effect on the UL growth was described by Luo et al. [26] who determined that estrogen activated stromal fibroblasts, which,

in turn, promoted proliferation of fibroid cells.

Association of estrogen-related genes with UL

Given the acknowledged link between estrogen and UL, attempts have been made to determine association between estrogen metabolism-related genes and UL. However, the number of the respective studies is limited. Their results are summarized in Table.

The most commonly analyzed genes were *COMT*, *ESR1*, and *ESR2*. Allele C of the *ESR1* PvuII polymorphism was reported to confer approximately a two-fold higher risk for UL [27]. The strong association of five *ESR2* gene polymorphisms with UL was documented in the Indian population [28]. Two common polymorphisms of the *COMT* gene, IVS1+2329C>T and Val158Met, Ile462Val and Gly45Asp loci in *CYP1A1* and Ala119Ser locus of *CYP1B1* were also suggested as risk factors for UL [29-31]. However, the results of the candidate genes association studies are largely inconclusive and quite limited, so that further more extensive studies are necessary.

The earlier GWAS meta-analysis by Rafnar et al. [32] suggested at least two main genetic pathways contributing to the development of UL: tumorigenesis- and hormone-related, respectively. The GWAS meta-analysis of 35,474 cases and 267,505 controls of European ancestry identified eight novel and confirmed 21 previously reported loci for UL [33]. Among these, several loci were related to estrogen and progesterone signaling, namely *ESR1*, *FSHB*, *GREB1*, *WNT2*, and *WNT4* (Table 1). A transethnic GWAS meta-analysis of Europeans and African-Americans in the sample of 21,804 cases and 205,525 controls supported the previous finding for *WNT4* [34]. Finally, the most recent GWAS of the Japanese population confirmed *GREB1* and *WNT4* as candidate genes for UL in this ethnicity [35] (Table 1). However, the results of the GWAS were somewhat inconsistent, which suggests that the genetic basis of the disease is apparently more complex and involve other genes and intergenic interactions not determined by the analyses utilized.

Table

Data on associations of estrogen-related genes with UL

Candidate gene	Polymorphism	Total sample size	Ethnicity	P	References
Candidate gene association studies					
<i>CCDC57</i>	rs4247357 rs150468462 rs6502087	43	Barbadian	0.75 0.63 0.92	[43]
<i>COMT</i>	rs4680(Val158Met) rs3087869 (IVS1+2329C>T) rs165774 rs165599	2,749 972 600	Multiethnic Multiethnic Chinese	0.04 NS* <0.05 <0.05 NS NS	[30]† [31]
<i>CYP1A1</i>	rs1048943(Ile462Val) rs4646421 rs4646422(Gly45Asp)	160 600	Egyptian Chinese	0.08 <0.05 NS <0.05	[29] [31]
<i>CYP1B1</i>	rs1056837(Asp449Glu) rs1056836(Leu432Val) rs1056827(Ala119Ser) rs1056836(Leu432Val) rs1056837(Asp449Glu)	40 37 600	Barbadian Barbadian Chinese	0.003 0.86 <0.05 <0.05 NS	[43] [44] [31]
<i>CYP17A1</i>	rs743572	105	Taiwan	0.017	[45]
<i>ESR1</i>	rs9340799 (XbaI) rs2234693(PvuII) rs9322331 rs17847075	213 216 213 216 125 429 105 125 125	Turkish Chinese Turkish Chinese Caucasian Multiethnic Chinese Brazilian Brazilian	0.5447 0.00005 0.6225 0.00005 0.906 <0.05 0.017 0.325 0.586	[46] [47] [46] [47] [48] [49] [45] [50]
<i>ESR2</i>	-13950T/C rs1256049 rs2987983 rs3020450 rs3020449 rs3020450 rs1271572 rs1256049 rs4986938	296 300 300 101 300 101 300	Indian Chinese Indian Caucasian Indian Caucasian Indian	0.48 NS 0.001 0.439 0.830 0.001 0.974 0.001	[51] [52] [28] [53] [28] [53] [28]
<i>GPR30</i>	rs3808350 rs3808351 rs11544331	111	Turkish	0.017 0.08 0.346	[54]
<i>PGR</i>	rs10895068 (+331G/A) PROGINS	296 213 1,848	Indian Turkish Multiethnic	0.0023 0.0584 NS	[51] [46] [55]†
Genome-wide association studies					
<i>ESR1</i> <i>FSHB</i> <i>WNT2</i> <i>GREB1</i>	rs58415480 rs11031006 rs2270206 rs35417544 rs12479436	302,979	Caucasian Japanese	1.9×10^{-54} 5.7×10^{-15} 4.6×10^{-08} 2.3×10^{-19} 9.5×10^{-19}	[33]† [35]
<i>WNT4</i>	rs7412010 rs10917151 rs3820282	302,979 227,329 3,483	Caucasian Multiethnic Japanese	2.4×10^{-29} 1.76×10^{-24} 3.5×10^{-35}	[33]† [34]† [35]

Note: * NS, not significant; † meta-analysis.

Obesity, estrogen, and risk of UL

Obesity is one of the phenotypes associated with UL. BMI, waist circumference, hip circumference, waist-height ratio, body fat content and body fat percentage are all positively correlated with the development of uterine fibroids [36]. Visceral fat was shown to act as hormone-active tissues, thus by increasing the production of inflammatory mediators, can ultimately lead to UL. The extra-peritoneal fat thickness independently correlates with the development of uterine fibroids ($P<0.0001$) [37]. The results of this study suggested that the visceral fat area (VFA) was a risk factor for UL. This risk elevated with the increase in the VFA, which in turn correlated with the UL size even though the correlation was relatively weak [37].

A recent meta-analysis further confirmed an increased risk for UL in women with a higher body mass index (BMI) [38]. The observed effect of obesity is apparently explained by the role of the fat tissue in the production of estrone and estradiol from the androgen precursors and the respective increase in the level of circulating estrogen [39]. On the other hand, some data suggested that the effect of higher estrogen level might be opposite for a risk of incident and recurrent UL: it increases the former and decreases the latter [40].

Estrogen-related epigenetic factors

Various epigenetic mechanisms have been implicated in the development of UL [41]. A genome-wide methylation analysis identified 478 genes, which were hypomethylated and 1,014, which were hypermethylated in UL as compared to the surrounding myometrium [42]. Among these, 22 genes, which manifested both aberrant methylation and expression, possessed the consensus sequences of the ER response element and thus were targeted by estrogen. These estrogen-regulated genes contribute to various processes important for pathophysiology of UL, such as extracellular matrix expansion and apoptosis.

Conclusion. Estrogen influences a risk and pathogenesis of UL through multiple mechanisms. This contributes to the heterogeneity of this neoplasm and makes identification of the causative genetic variants challenging.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, et al. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2017;124(10):1501-12. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14640>
2. Cook H, Ezzati M, Segars JH, et al. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol.* 2010;62(3):225-36.
3. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, et al. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2012;206(3):211.e1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.002>
4. Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2016;34:13-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015>
5. Andersen J, DyReyes VM, Barbieri RL, et al. Leiomyoma primary cultures have elevated transcriptional response to estrogen compared with autologous myometrial cultures. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation.* 1995;2(3):542-51. DOI: [https://doi.org/10.1016/1071-5576\(94\)00053-4](https://doi.org/10.1016/1071-5576(94)00053-4)
6. Maruo T, Ohara N, Wang J, et al. Sex steroid regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Human Reproduction Update.* 2004;10(3):207-20. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh019>
7. Bulun SE, Simpson ER, Word RA. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1994;78(3):736-43. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.78.3.8126151>
8. Sumitani H, Shozu M, Segawa T, et al. *In situ* estrogen synthesized by aromatase P450 in

uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology.* 2000;141(10):3852-61. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo.141.10.7719>

9. Bulus AD, Asci A, Erkekoglu P, et al. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicology Mechanisms and Methods.* 2016;26(7):493-500. DOI: <https://doi.org/10.3109/15376516.2016.1158894>

10. D'Aloisio AA, Baird DD, DeRoo LA, et al. Early-life exposures and early-onset uterine leiomyomata in black women in the Sister Study. *Environmental Health Perspectives.* 2012;120(3):406-12. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.1103620>

11. Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans--a review. *Medical Science Monitor.* 2009;15(6):RA137-45.

12. Patel SA, Sunde J. Primary non-clear-cell adenocarcinoma of the vagina in a diethylstilbestrol exposed woman. *Military Medicine.* 2014;179(4):e461-2. DOI: <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-13-00316>

13. Mahalingaiah S, Hart JE, Wise LA, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of uterine leiomyomata in the Nurses' Health Study II. *American Journal of Epidemiology.* 2014;179(2):186-91. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwt250>

14. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, et al. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology.* 2010;151(6):2433-42. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2009-1225>

15. Shimomura Y, Matsuo H, Samoto T, et al. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1998;83(6):2192-8. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4879>

16. Hyder SM, Huang JC, Nawaz Z, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by estrogens and progestins. *Environmental Health Perspectives.* 2000;108 Suppl 5:785-90. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s5785>

17. Swartz CD, Afshari CA, Yu L, et al. Estrogen-induced changes in IGF-I, Myb family and MAP kinase pathway genes in human uterine leiomyoma and normal uterine smooth muscle cell lines. *Molecular Human Reproduction.*

2005;11(6):441-50. DOI:

<https://doi.org/10.1093/molehr/gah174>

18. Yu L, Moore AB, Castro L, et al. Estrogen regulates MAPK-related genes through genomic and nongenomic interactions between IGF-I receptor tyrosine kinase and estrogen receptor-alpha signaling pathways in human uterine leiomyoma cells. *Journal of Signal Transduction.* 2012;2012:204236. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/204236>

19. Ciarmela P, Islam MS, Reis FM, et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Human Reproduction Update.* 2011;17(6):772-90. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr031>

20. Barbarisi A, Petillo O, Di Lieto A, et al. 17-beta estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway. *Journal of Cellular Physiology.* 2001;186(3):414-24. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-4652\(2000\)9999:999<000::AID-JCP1040>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1097-4652(2000)9999:999<000::AID-JCP1040>3.0.CO;2-E)

21. Ciarmela P, Bloise E, Gray PC, et al. Activin-A and myostatin response and steroid regulation in human myometrium: disruption of their signalling in uterine fibroid. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011;96(3):755-65. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0501>

22. Wang H, Wu X, Englund K, et al. Different expression of estrogen receptors alpha and beta in human myometrium and leiomyoma during the proliferative phase of the menstrual cycle and after GnRHa treatment. *Gynecological Endocrinology.* 2001;15(6):443-52.

23. Al-Hendy A, Diamond MP, El-Sohemy A, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates expression of sex steroid receptors in human uterine fibroid cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2015;100(4):E572-82. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4011>

24. Bakas P, Liapis A, Vlahopoulos S, et al. Estrogen receptor alpha and beta in uterine fibroids: a basis for altered estrogen responsiveness. *Fertility and Sterility.* 2008;90(5):1878-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.019>

25. Wei T, Geiser AG, Qian HR, et al. DNA microarray data integration by ortholog gene analysis reveals potential molecular mechanisms of estrogen-dependent growth of human uterine

- fibroids. *BMC Women's Health.* 2007;7:5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6874-7-5>
26. Luo N, Guan Q, Zheng L, et al. Estrogen-mediated activation of fibroblasts and its effects on the fibroid cell proliferation. *Translational Research.* 2014;163(3):232-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.11.008>
27. Govindan S, Shaik NA, Vedicherla B, et al. Estrogen receptor-alpha gene (T/C) Pvu II polymorphism in endometriosis and uterine fibroids. *Disease Markers.* 2009;26(4):149-54. DOI: <https://doi.org/10.3233/dma-2009-0625>
28. Bharathi C, Anupama D, Pratibha N, et al. Impact of genetic variants in estrogen receptor-beta gene in the etiology of uterine leiomyomas. *Journal of Reproduction and Infertility.* 2019;20(3):151-60.
29. El-Shennawy GA, Elbialy AA, Isamil AE, et al. Is genetic polymorphism of *ER-alpha*, *CYP1A1*, and *CYP1B1* a risk factor for uterine leiomyoma? *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2011;283(6):1313-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1550-x>
30. Feng Y, Zhao X, Zhou C, et al. The associations between the Val158Met in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and the risk of uterine leiomyoma (ULM). *Gene.* 2013;529(2):296-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.07.019>
31. Shen Y, Xu Q, Ren M, et al. Role of single nucleotide polymorphisms in estrogen-metabolizing enzymes and susceptibility to uterine leiomyoma in Han Chinese: a case-control study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2014;40(4):1077-84. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.12275>
32. Rafnar T, Gunnarsson B, Stefansson OA, et al. Variants associating with uterine leiomyoma highlight genetic background shared by various cancers and hormone-related traits. *Nature Communications.* 2018;9(1):3636. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05428-6>
33. Gallagher CS, Makinen N, Harris HR, et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nature Communications.* 2019;10(1):4857. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4>
34. Edwards TL, Giri A, Hellwege JN, et al. A trans-ethnic genome-wide association study of uterine fibroids. *Frontiers in Genetics.* 2019;10:511. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00511>
35. Sakai K, Tanikawa C, Hirasawa A, et al. Identification of a novel uterine leiomyoma GWAS locus in a Japanese population. *Scientific Reports.* 2020;10(1):1197. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58066-8>
36. Sun K, Xie Y, Zhao N, et al. A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2019;18(1):404-10. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7575>
37. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstetrics and Gynecology International.* 2013;2013:173184. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/173184>
38. Qin H, Lin Z, Vasquez E, et al. Association between obesity and the risk of uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health.* 2021;75:197-204. DOI: <https://doi.org/10.1136/jech-2019-213364>
39. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2016;59(1):2-24. DOI: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000164>
40. Wong JY, Gold EB, Johnson WO, et al. Circulating sex hormones and risk of uterine fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2016;101(1):123-30. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2935>
41. Yang Q, Mas A, Diamond MP, et al. The mechanism and function of epigenetics in uterine leiomyoma development. *Reproductive Sciences.* 2016;23(2):163-75. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719115584449>
42. Maekawa R, Sato S, Yamagata Y, et al. Genome-wide DNA methylation analysis reveals a potential mechanism for the pathogenesis and development of uterine leiomyomas. *PLoS One.* 2013;8(6):e66632. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066632>
43. Alleyne AT, Bideau VS. Haplotypes of *CYP1B1* and *CCDC57* genes in an Afro-Caribbean female population with uterine leiomyoma. *Molecular Biology Reports.* 2019;46(3):3299-306. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04790-y>
44. Bideau VS, Alleyne AT. Leu/Val SNP polymorphism of *CYP1B1* and risk of uterine leiomyoma in a Black population. *Tumour*

- Biology. 2016;37(3):4035-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4239-8>
45. Huang PC, Li WF, Liao PC, et al. Risk for estrogen-dependent diseases in relation to phthalate exposure and polymorphisms of CYP17A1 and estrogen receptor genes. Environmental Science and Pollution Research. 2014;21(24):13964-73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3260-6>
46. Toprak M, Ates O, Ozsoy AZ, et al. Analysis of estrogen and progesterone receptor gene polymorphisms in leiomyoma. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2019;33(3):e22704. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.22704>
47. Hsieh YY, Wang YK, Chang CC, et al. Estrogen receptor alpha-351 XbaI*G and -397 PvuII*C-related genotypes and alleles are associated with higher susceptibilities of endometriosis and leiomyoma. Molecular Human Reproduction. 2007;13(2):117-22. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/gal099>
48. Denschlag D, Bentz EK, Heffler L, et al. Genotype distribution of estrogen receptor-alpha, catechol-O-methyltransferase, and cytochrome P450 17 gene polymorphisms in Caucasian women with uterine leiomyomas. Fertility and Sterility. 2006;85(2):462-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.1308>
49. Al-Hendy A, Salama SA. Ethnic distribution of estrogen receptor-a polymorphism is associated with a higher prevalence of uterine leiomyomas in black Americans. Fertility and Sterility. 2006;86(3):686-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.052>
50. Villanova FE, Andrade PM, Otsuka AY, et al. Estrogen receptor alpha polymorphism and susceptibility to uterine leiomyoma. Steroids. 2006;71(11-12):960-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2006.07.005>
51. Veronica M, Ali A, Venkateshwari A, et al. Association of estrogen and progesterone receptor gene polymorphisms and their respective hormones in uterine leiomyomas. Tumor Biology. 2016;37(6):8067-74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4711-5>
52. Zhai XD, Ye Y, Yang Y, et al. No association between estrogen receptor beta

polymorphisms and uterine leiomyoma. DNA and Cell Biology. 2009;28(12):633-6. DOI: <https://doi.org/10.1089/dna.2009.0917>

53. Fischer C, Juhasz-Boess I, Lattrich C, et al. Estrogen receptor beta gene polymorphisms and susceptibility to uterine fibroids. Gynecological Endocrinology. 2010;26(1):4-9. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590903159573>

54. Kasap B, Turhan NO, Edgunlu T, et al. G-protein-coupled estrogen receptor-30 gene polymorphisms are associated with uterine leiomyoma risk. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. 2016;16(1):39-45. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbms.2016.683>

55. da Silva F, Pabalan N, Ekaratcharoenchai N, et al. PROGINS polymorphism of the progesterone receptor gene and the susceptibility to uterine leiomyomas: a systematic review and meta-analysis. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2018;22(5):295-301. DOI: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2017.0233>

Received 30 January 2021

Revised 11 March 2021

Accepted 31 March 2021

Information about the authors

Hadeel N. Alsudairi, Undergraduate Student at the Department of Life Sciences, College of Science and General Studies, Alfaisal University, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia, E-mail: halsudairi@alfaisal.edu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5802-4326>.

Alanoud T. Alrasheed, Undergraduate Student at the Department of Life Sciences, College of Science and General Studies, Alfaisal University, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia, E-mail: atalrasheed@alfaisal.edu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1709-3835>.

Volodymyr Dvornyk, PhD, Associate Professor at the Department of Life Sciences, College of Science and General Studies, Alfaisal University, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia, E-mail: vdvornyk@alfaisal.edu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2535-103X>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-7

УДК 616-008:613.98:616-053.9

Influence of clinical and biological variants of premature aging on cognitive functionality

Elena S. Malyutina¹ , Elvira V. Fesenko² , Elena A. Sanches² ,
Viktoriya D. Ismanova² , Oleg M. Kuzminov¹

¹ Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

² Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency,
91 Volokolamskoe Highway, Moscow, 125371, Russia

Corresponding author: Elvira V. Fesenko (longtermcare.fmba@gmail.com)

Abstract

Background: Currently, the development of gerontology as a related medical and biological discipline follows the path of concepts; there are three of them in classical gerontology: frailty, intrinsic capacity and resilience, and in preventive medicine – one – premature aging. **The aim of the study:** To study the features of cognitive functioning of people with various clinical and biological variants of premature aging. At the same time, insufficient attention is paid to cognitive and psychological functionality, which is largely the basis for the formation of resilience. **Materials and methods:** The study included 1214 people. All of them were divided into two groups. Subgroups were identified in each group, depending on the presence of a particular clinical and biological variant of premature aging. All patients included in the study underwent cognitive psychological testing. **Results:** The most risky options of premature aging are cardiac, cerebral, mitochondrial, menopausal (in women), andropausal (in men) and mixed variants of premature aging. Moreover, with increasing age, gender differences increase. In the 55-64-year-old age group with mitochondrial, andropausal, and mixed variants of premature aging, the cognitive vulnerability of men was higher than that of women. So, if in women in the 55-64-year-old age group with the mitochondrial variant in women, the MMSE test score was 28.2 ± 0.08 points, then in men – 24.4 ± 0.07 ($p < 0.05$). In the menopausal variant, the MMSE test score was 27.1 ± 0.04 points, in the andropausal variant in men – 24.2 ± 0.03 ($p < 0.05$). In the mixed variant, the MMSE test score for women was 25.1 ± 0.16 points, while for men it was 23.2 ± 0.16 ($p < 0.05$). **Conclusion:** 55-64-year-old men and women are most susceptible to cognitive and psychological vulnerability in mitochondrial, menopausal (in women), andropausal (in men) and mixed variants of premature aging, and being a male further increases this vulnerability.

Keywords: frailty; intrinsic capacity; resilience; premature aging

For citation: Malyutina ES, Fesenko EV, Sanches EA, et al. Influence of clinical and biological variants of premature aging on cognitive functionality. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):164-172. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-7

Introduction. Currently, the development of gerontology as a related medical and biological discipline follows the path of concepts; there are three of them in classical gerontology: frailty, intrinsic capacity and resilience, and in preventive gerontology there is one concept (premature aging) [1, 2]. Frailty syndrome (FS) is a manifestation of various diseases against the background of age-related changes that manifests itself in the form of increased vulnerability of the body to various factors of the internal and external environment with the rapid development of adverse outcomes for health and quality of life [3, 4]. Intrinsic capacity (IC) is the totality of all physical and mental abilities of a person, which is divided into five domains: ability to move, sensory abilities (vision and hearing), vitality (energy level and balance), cognitive ability and psychological characteristics. Usually the concept of the environment, in which a person lives, is considered together with the IC, it includes such positions as devices and technologies that improve movement, sensory abilities that leads to an increase in the quality of life; natural and artificial living environment; emotional support and help from other people, communication with animals; relationships with other people; the presence/absence of special services that work with the elderly [5, 6]. At the junction of the environment and IC there is an elderly person's functional ability or functionality. Achieving good functionality through geriatric interventions and work in order to improve the environment is the main goal of modern gerontology and geriatrics [7, 8, 9]. Resilience is a new concept that has been studied actively in recent years. There are physical and psychological types of it. Resilience is an elderly person's ability to cope with stress, both physical (for example, a sudden increase or decrease in the level of physical activity) and psychological (retirement, loss of loved ones, etc.). Polypragmasia or taking drugs in high doses is also considered a stress factor, this is especially important in the treatment of severe coronavirus infection, when it is necessary to prescribe high doses of glucocorticosteroids to interrupt excessive immune activation, which can lead to post-COVID syndrome

with hypertensive reactions, if the patient's resilience is low. The formation of resilience is based on a complex of factors, such as genetic and immune ones, the state of the intestinal microbiota, as well as the level of stress hormones, etc. Resilience manages a quartet of factors including resilience-diet, resilience-gymnastics, resilience-psychology and resistance-drugs, which contribute to the strengthening of the physiological reserve and optimize the response to various stressful factors [10, 11].

In gerontoprophylaxis the concept of premature aging (PA), which is characterized by dissociation between chronological and biological age, which in the biological sense contributes to the abnormalities of various functional and anatomical systems of a person (PA by cardiac, cerebral, osteodinapenic, immune, metabolic and other types), is the most developed [12]. However, despite the widespread use of the term PA, this concept has not still been considered from the point of view of prevention and rehabilitation. At the same time, insufficient attention is paid to cognitive and psychological functionality, which is largely the basis for the formation of resilience [13, 14].

The aim of the research is to study the features of cognitive functioning of people with various clinical and biological variants of premature aging.

Materials and methods. The study included 1214 people. All of them were divided into two groups. The first group included 598 people in the age from 45 to 54, 292 men and 306 women, the average age was 49.2 ± 1.8 . Subgroups were identified in each group, depending on the presence of a particular clinical and biological variant of premature aging. We distinguished cardiac, cerebral, osteodinapenic, mitochondrial, menopausal (in women), andropausal (in men), immune and mixed variants of premature aging (Table 1).

The following criteria were used to diagnose the variants of premature aging [8]. The cardiac variant of premature aging occurred, if the patient was diagnosed with arterial hypertension and/or clinical manifestations of atherosclerosis and/or chronic heart failure; if there were no such diseases a com-

bination of two of the following signs occurred: high-normal blood pressure; dyslipidemia with an off-centre towards the predominance of proatherogenic cholesterol

fractions; reduced volume of aerobic (motor) physical activity (less than 150 minutes per week); nicotine addiction; deformed or tired morphotype of skin aging.

Characteristics of the patients included in the study

Variant of premature aging	Age 45-54			Age 55-64		
	Women	Men	Total	Women	Men	Total
No premature aging	37	38	75	33	37	70
Cardiac	35	39	74	35	40	75
Cerebral	33	38	71	38	41	79
Ostedenapenic	34	35	69	42	36	78
Mitochondrial	41	47	88	46	47	93
Menopausal	38	-	38	45		45
Andropausal	-	35	35		41	41
Immune	39	40	79	31	32	63
Mixed	35	34	69	39	33	72
Total	292	306	598	309	307	616

The cerebral variant of premature aging was determined at the level of cognitive abilities of 27 points or less according to the Minimental Scale Examination (MMSE); or at the level of cognitive abilities of 28-30 points according to MMSE with a combination of three of the following signs: chronic information exhaustion syndrome; proven sleep disorders; psychoemotional background reduced to the level of subdepression and/or depression; reduced volume of aerobic (motor) physical activity (less than 150 minutes per week); dysmorphomania (dysmorphophobia); microbiota disorders; deformative, fine-wrinkled or tired morphotype of skin aging. The criteria for the ostedenapenic variant of premature aging were: osteoporosis and/or sarcopenia and/or osteoarthritis of the joints of the lower limbs; or a combination of two of the following signs: osteopenia (proven by densitometry); dinapenia (proven by hand dynamometry); reduced volume of aerobic (motor) physical activity (less than 150 minutes per week); reduced frequency and volume of anaerobic (strength-building) physical activity (less than 2 times a week for less than 30 minutes each workout); tired or fine wrinkled morphotype of skin aging. The mitochondrial variant of premature aging was determined when the patient was obese or overweight with one of the following signs, and with normal or reduced body weight – with two of the following signs: high normal blood pressure or arterial hypertension; dyslipidemia or clinical manifestations of ath-

erosclerosis; non-alcoholic steatohepatitis; the content of glycated hemoglobin in the blood serum is higher than 6.0%; deformational or tired morphotype of skin aging. The immune variant of premature aging was determined when the patient was assigned to the group of frequently and long-term patients with acute respiratory viral infections (if there was ARVI more than four times a year for more than one week, while COVID-19 was not taken into account) in combination with one of the following signs: the volume of aerobic physical activity less than 150 minutes per week; reduced or excessive body weight; absolute zinc deficiency (confirmed by laboratory tests of blood serum); reduced vitamin D levels in blood serum; chronic infections of the skin and its appendages; a long rehabilitation period after so-called aggressive cosmetic procedures/manipulations. The menopausal variant of premature aging was a cardiac, cerebral, ostedenapenic or mitochondrial variant of premature aging in women in combination with menopause with pathological clinical manifestations. The andropausal variant of premature aging was a cardiac, cerebral, ostedenapenic or mitochondrial variant of premature aging in men in combination with age-related androgen deficiency confirmed by laboratory tests. When conducting a comparative analysis, the menopausal variant of women's premature aging and the andropausal variant of men's premature aging were regarded as co-comparable.

Table 1

All patients included in the study underwent cognitive psychological testing. The level of cognitive abilities was determined with the use of the Mini-Mental State Examination (MMSE). To assess the emotional sphere, the Beck Depression Inventory was used. Sleep quality was determined by a 10-point reverse Visual Analogue Scale (VAS) of sleep quality.

All the results were mathematically and statistically processed.

Results. The analysis of cognitive abilities showed that women in the 45-54 age group had a statistically significant ($p<0.05$) decrease in cognitive functionality in case of the cerebral variant of premature aging to 26.0 ± 0.03 points on the MMSE scale and in case of the mixed variant of premature aging to 25.0 ± 0.14 points compared to the level of 29.2 ± 0.03 points in the subgroup of women of the corresponding age without any signs of premature aging. Women in the 45-54 age group had a statistically significant ($p<0.05$) decrease in cognitive functionality in case of the cerebral variant of premature aging – up to 25.9 ± 0.04 points on the MMSE scale, in case of the menopausal variant of premature aging – up to 27.1 ± 0.04 points, in case of the mixed variant of premature aging – up to 25.1 ± 0.16 points, compared with the level of 29.0 ± 0.04 points in the subgroup of women of the corresponding age without signs of premature aging; while in the 55-64 age group with the menopausal variant, the index of cognitive functioning was significantly lower ($p<0.05$) than in the similar variant of premature aging at the age of 45-54.

Moreover, women in the 45-54 age group had a statistically significant ($p<0.05$) deterioration in the indicators of psychological functioning, namely, there was an increase in the levels of depression according to the Beck scale in case of the cardiac variant of premature aging up to 15.4 ± 1.8 points, in case of the cerebral variant of premature aging – up to 15.2 ± 1.9 points, in case of the osteodysapenic variant of premature aging – up to 14.8 ± 2.3 points, in case of the mitochondrial variant of premature aging – up to 20.4 ± 1.6 points, in case of the menopausal variant of premature aging – up to 20.1 ± 1.1 points, in case of the immune variant of premature ag-

ing – up to 14.6 ± 1.5 points, in case of the mixed variant of premature aging – up to 15.2 ± 1.4 points, compared with the level of 3.3 ± 0.2 points in the subgroup of women of the corresponding age without signs of premature aging. At the same time, the level of depression in case of the mitochondrial and menopausal variants of premature aging was significantly higher ($p<0.05$) than in case of other variants of premature aging.

Women in the 55-64 age group also had a statistically significant ($p<0.05$) deterioration in the indicators of psychological functioning, namely, there was an increase in the levels of depression according to the Beck scale in case of the cardiac variant of premature aging – up to 15.2 ± 1.4 points, in case of the cerebral variant of premature aging – up to 14.9 ± 2.2 points, in case of the osteodysapenic variant of premature aging – up to 14.9 ± 1.8 points, in the mitochondrial variant of premature aging – up to 16.4 ± 1.2 points, in case of the menopausal variant of premature aging – up to 15.0 ± 1.4 points, in case of the immune variant of premature aging – up to 15.7 ± 0.6 points, in case of the mixed variant of premature aging – up to 20.2 ± 1.7 points, compared with the level of 3.5 ± 0.5 points in the subgroup of women of the corresponding age without any signs of premature aging. At the same time, the level of depression in case of the mixed variants of premature aging was significantly higher ($p<0.05$) than in other variants of premature aging in this age group. It was interesting that in contrast to the 45-54 age group, in the 55-64 age group there was no critical decrease in the indicators of psychological functioning in case of the metabolic and mitochondrial variants of premature aging compared to other variants of premature aging.

When assessing the quality of sleep using a 10-point inverse VAS of sleep quality, it was found out that in the 45-54 age group women with most variants of premature aging had a statistically significant ($p<0.05$) deterioration of the indicators: in case of the cardiac variant of premature aging – up to 6.3 ± 0.7 points, in case of the cerebral variant of premature aging – up to 6.0 ± 0.6 points, in case of the mitochondrial variant of premature aging – up to 6.2 ± 1.2 points, in case of the menopausal variant of premature aging – up to 6.7 ± 1.1 points, in case of the mixed variant of premature aging – up to

6.9 ± 1.2 points compared to the level of 1.1 ± 0.2 points in the subgroup of women of the corresponding age without any signs of premature aging. At the same time, no such changes were detected in case of the osteodynapenic and immune variants of premature aging.

In the 55-64 age group, women with all (except immune) variants of premature aging had a statistically significant ($p < 0.05$) deterioration in sleep quality indicators: in case of the cardiac variant of premature aging – up to 6.8 ± 2.1 points, in case of the cerebral variant of premature aging – up to 6.5 ± 2.4 points, in case of the osteodynapenic variant of premature aging – up to 5.7 ± 2.2 points, in case of the mitochondrial variant of premature

aging – up to 6.4 ± 2.0 points, in case of the menopausal variant of premature aging – up to 8.9 ± 0.3 points, in case of the mixed variant of premature aging – up to 6.0 ± 1.2 points compared to the level of 1.4 ± 0.3 points in the subgroup of women of the corresponding age without any signs of premature aging. At the same time, in the 55-64 age group with the menopausal variant, sleep quality indicators were significantly worse ($p < 0.05$) than in case of the similar variant of premature aging at the age of 45-54 (Table 2).

Changes in the indicators of cognitive and psychological functioning, as well as the quality of sleep in men, followed the same patterns as in women (Table 3).

Table 2

Functioning of the cognitive-psychological sphere indicators in women with various variants of premature aging

Variant of premature aging	Women, 45-54 years of age			Women, 55-64 years of age		
	MMSE	Beck scale	Inverse VAS of sleep	MMSE	Beck scale	Inverse VAS of sleep
No premature aging	29.2 ± 0.03	3.3 ± 0.2	1.1 ± 0.2	29.0 ± 0.04	3.5 ± 0.5	1.4 ± 0.3
Cardiac	28.9 ± 0.07	$15.4 \pm 1.8^*$	$6.3 \pm 0.7^*$	28.8 ± 0.03	$15.2 \pm 1.4^*$	$6.8 \pm 2.1^*$
Cerebral	$26.0 \pm 0.03^{***}$	$15.2 \pm 1.9^*$	$6.0 \pm 0.6^*$	$25.9 \pm 0.04^{***}$	$14.9 \pm 2.2^*$	$6.5 \pm 2.4^*$
Ostediapenic	29.7 ± 0.02	$14.8 \pm 2.3^*$	1.5 ± 0.3	29.5 ± 0.03	$14.9 \pm 1.8^*$	$5.7 \pm 2.2^{**}$
Mitochondrial	28.4 ± 0.12	$20.4 \pm 1.6^{*,o}$	$6.2 \pm 1.1^*$	28.2 ± 0.08	$16.4 \pm 1.2^*,\#$	$6.4 \pm 2.0^*$
Menopausal	28.8 ± 0.02	$20.1 \pm 1.1^{*,o}$	$6.7 \pm 1.2^*$	$27.1 \pm 0.04^{*,\#}$	$15.0 \pm 1.4^*,\#$	$8.9 \pm 0.3^{*,o,\#}$
Immune	29.0 ± 0.06	$14.6 \pm 1.5^*$	2.2 ± 0.8	29.3 ± 0.05	$15.7 \pm 0.6^*$	2.4 ± 0.5
Mixed	$25.0 \pm 0.14^{***}$	$15.2 \pm 1.4^*$	$6.9 \pm 2.1^*$	$25.1 \pm 0.16^{***}$	$20.2 \pm 1.7^{*,o,\#}$	$6.0 \pm 1.2^*$

Note: * $p < 0.05$ compared to the subgroup with no premature aging, ** $p < 0.05$ compared to the subgroups with cardiac, cerebral, osteodynapenic, menopausal and immune variants of premature aging, # $p < 0.05$ compared to people aged 45-54, $^o p < 0.05$ compared to other variants of premature aging.

Table 3

Functioning of the cognitive-psychological sphere indicators in men with various variants of premature aging

Variant of premature aging	Men, 45-54 years of age			Men, 55-64 years of age		
	MMSE	Beck scale	Inverse VAS of sleep	MMSE	Beck scale	Inverse VAS of sleep
No premature aging	29.1 ± 0.04	3.1 ± 0.3	1.0 ± 0.1	29.1 ± 0.08	3.4 ± 0.7	1.2 ± 0.3
Cardiac	28.7 ± 0.05	$15.1 \pm 1.7^*$	$6.4 \pm 0.6^*$	28.7 ± 0.02	$14.8 \pm 1.9^*$	$6.7 \pm 1.8^*$
Cerebral	$26.1 \pm 0.02^{***}$	$14.3 \pm 1.5^*$	$6.1 \pm 0.5^*$	$25.6 \pm 0.06^{***}$	$14.8 \pm 2.3^*$	$6.5 \pm 1.3^*$
Ostediapenic	29.6 ± 0.01	$13.7 \pm 1.6^*$	1.4 ± 0.1	29.4 ± 0.05	$14.5 \pm 1.6^*$	$5.1 \pm 1.1^{**}$
Mitochondrial	28.6 ± 0.14	$19.2 \pm 2.2^{*,o}$	$6.3 \pm 1.0^*$	24.4 ± 0.07	$16.6 \pm 1.3^*,\#$	$6.5 \pm 1.4^*$
Andropausal	28.6 ± 0.04	$20.2 \pm 1.3^*,\#$	$6.5 \pm 1.3^*$	$24.2 \pm 0.03^{\#}$	$14.8 \pm 2.1^*,\#$	$8.8 \pm 0.4^{*,o,\#}$
Immune	29.2 ± 0.07	$15.1 \pm 1.6^*$	2.1 ± 0.9	28.9 ± 0.11	$15.8 \pm 0.5^*$	2.2 ± 0.2
Mixed	$25.1 \pm 0.12^{***}$	$16.0 \pm 1.5^*$	$6.6 \pm 1.4^*$	$23.2 \pm 0.16^{***},\#$	$20.1 \pm 2.1^{*,o,\#}$	$6.1 \pm 0.7^*$

Note: * $p < 0.05$ compared to the subgroup with no premature aging, ** $p < 0.05$ compared to subgroups with cardiac, cerebral, osteodynapenic, andropausal, and immune variants of premature aging, # $p < 0.05$ compared to people aged 45-54, $^o p < 0.05$ compared to other variants of premature aging.

Discussion. In terms of the risks of cognitive and psychological vulnerability mitochondrial, cerebral, menopausal (in women) and andropausal (in men) variants of premature aging should be considered as the most unfavorable ones [14, 15]. However, at the age of 45-54 gender does not have a significant role in increasing risks, though, when age increases, gender differences also increase. It should be noted that in the 55-64 age group with mitochondrial, andropausal and mixed variants of premature aging, the cognitive vulnerability of men was higher than that of women. Thus, in the 55-64 age group of women with the mitochondrial variant the MMSE test score was 28.2 ± 0.08 points, while in men's group – 24.4 ± 0.07 ($p < 0.05$). In case of the menopausal variant the MMSE test score was 27.1 ± 0.04 points, in case of men's andropausal variant – 24.2 ± 0.03 ($p < 0.05$). In case of the mixed variant the MMSE test score was 25.1 ± 0.16 points for women, while it was 23.2 ± 0.16 ($p < 0.05$) for men [16, 17].

Such patterns are potentially associated with two factors. The first group of factors is associated with the formation of a metabolic cardiovascular continuum that combines the processes of mitochondrial dysfunction, blood pressure dysregulation and endothelial dysfunction with their targeting in regard to brain tissue. The second group of reasons is associated with the peculiarities of hormonal metabolism and a more significant effect on the cognitive sphere of age-related androgen deficiency in comparison with menopausal changes in women [18, 19, 20].

Thus, premature aging in both women and men is a risk factor for reduced cognitive and psychological functionality. The riskiest options are cardiac, cerebral, mitochondrial, menopausal (in women), andropausal (in men) and mixed variants of premature aging.

Conclusion. 55-64-year-old men and women are most susceptible to cognitive and psychological vulnerability in case of mitochondrial, menopausal (in women), andropausal (in men) and mixed variants of premature aging. Besides, being a male increases this vulnerability. Patients with mitochondrial, menopausal (in women), andropausal (in

men) variants of premature aging should be considered as a group of additional targeted effects when planning preventive and rehabilitative measures.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Prina M, Moreno-Agostino D, Co M et al. WHO recommendations on primary prevention interventions to improve intrinsic capacity across the life-course: a systematic review. Background paper prepared for WHO Consortium on Metrics and Evidence for Healthy Ageing, Geneva, 10-11 October 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. World Health Organization. Decade of healthy ageing: baseline report [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017900>
3. Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Остапенко ВС, и др. Особенности клинических подходов к ведению пациентов со старческой астенией. РМЖ. 2017;25:1823-1825.
4. Belloni G, Cesari M. Frailty and Intrinsic Capacity: Two Distinct but Related Constructs. Frontiers in Medicine. 2019;6:133. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00133>
5. Fontes AP, Neri AL. Resilience in aging: literature review. Ciencia e Saude Coletiva. 2015;20(5):1475-95. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232015205.00502014>
6. Cesari M, de Carvalho IA, Thiyagarajan JA, et al. Evidence for the Domains Supporting the Construct of Intrinsic Capacity. Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 2018;73(12):1653-1660. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/gly011>

7. Орлова ОА, Линькова НС, Трофимова СВ, и др. Общие теории старения и частный случай: анализ старения кожи и достижения современной косметологии. Геронтология. 2017;5(1):10-30.
8. Прошаев КИ, Ильницкий АН, Галкина ИЮ, и др. Преждевременное старение и возрастная жизнеспособность. Геронтология. 2021;9(1):1-9.
9. Ильницкий АН, Прошаев КИ, Коршун ЕИ. Клеточные хроноблокаторы и старение головного мозга. Геронтология. 2017;5(1):104-112.
10. Nestola T, Orlandini L, Beard JR, et al. COVID-19 and Intrinsic Capacity. Journal of Nutrition, Health and Aging. 2020;24(7):692-695. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1397-1>
11. Позднякова НМ, Логвинова НВ. Преждевременное старение как медико-социальная проблема [Электронный ресурс]. Современные проблемы науки и образования. 2012 [дата обращения 21.04.2021];6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7786>
12. Beard JR, Jotheeswaran AT, Cesari M, et al. The structure and predictive value of intrinsic capacity in a longitudinal study of ageing. BMJ Open. 2019;9(11):e026119. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026119>
13. Шарова АА. Особенности гериатрического статуса, определяющие направления геронтологической профилактики пациентов разного возраста в клиниках эстетической медицины. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(4):561-572. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-11>
14. Пономаренко ИВ, Прошаев КИ, Шагинян ГГ, и др. «Рисковые» комбинации генов-кандидатов гиперпластических процессов эндометрия. Молекулярная медицина. 2018;16(2):61-64. DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2018-02-09>
15. Maki PM, Thurston RC. Menopause and Brain Health: Hormonal Changes Are Only Part of the Story. Frontiers in Neurology. 2020;11:562275. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.562275>
16. Barrientos BG, Llanos VP, Basualto-Alarcón C, et al. Androgen-regulated cardiac metabolism in aging men. Frontiers in Endocrinology. 2020;11:316. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00316>
17. Kirlangic OF, Yilmaz-Oral D, Kaya-Sezginer E, et al. The Effects of Androgens on Cardiometabolic Syndrome: Current Therapeutic Concepts. Sexual Medicine. 2020;8(2):132-155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2020.02.006>
18. Жабоева С.Л., Полев А.В. Клиническая актуальность программ геронтологической профилактики: современный взгляд на проблему. Геронтология. 2020 [дата обращения 21.04.2021]; 2. URL: <http://www.gerontology.su/magazines?text=338>
19. Kaufman JM, Lapauw B. Role of testosterone in cognition and mobility of aging men. Andrology. 2020;8(6):1567-1579. DOI: <https://doi.org/10.1111/andr.12872>
20. Desdín-Micó G, Soto-Heredero G, Aranda JF, et al. T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence. Science. 2020;368(6497):1371-1376. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aax0860>

References

1. Prina M, Moreno-Agostino D, Co M et al. WHO recommendations on primary prevention interventions to improve intrinsic capacity across the life-course: a systematic review. Background paper prepared for WHO Consortium on Metrics and Evidence for Healthy Ageing, Geneva, 10-11 October 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. World Health Organization. Decade of healthy ageing: baseline report [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017900>
3. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Ostapenko VS, et al. Features of clinical approaches to managing patients with senile asthenia. Russian Medical Journal. 2017;25:1823-1825. Russian.
4. Belloni G, Cesari M. Frailty and Intrinsic Capacity: Two Distinct but Related Constructs. Frontiers in Medicine. 2019;6:133. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00133>
5. Fontes AP, Neri AL. Resilience in aging: literature review. Ciencia e Saude Coletiva. 2015;20(5):1475-95. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232015205.00502014>

6. Cesari M, de Carvalho IA, Thiyagarajan JA, et al. Evidence for the Domains Supporting the Construct of Intrinsic Capacity. *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences.* 2018;73(12):1653-1660. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/gly011>
7. Orlova OA, Linkova NS, Trofimova SV, et al. Total theories of ageing and particular case: the analysis of skin ageing and progress of modern cosmetology. *Gerontology.* 2017;5(1):10-30. Russian.
8. Prashchayeu KI, Ilnitsky AN, Galkina IYu, et al. Premature aging and resilience. *Gerontology.* 2021;9(1):1-9. Russian.
9. Ilnitskii AN, Prashchayeu KI, Korshun EI. Cellular chrono blockers and brain aging. *Gerontology.* 2017;5(1):104-112. Russian
10. Nestola T, Orlandini L, Beard JR, et al. COVID-19 and Intrinsic Capacity. *Journal of Nutrition, Health and Aging.* 2020;24(7):692-695. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1397-1>
11. Pozdnyakova NM, Logvinova NV. Premature aging as a medical and social problem [Internet]. Modern problems of science and education. 2012 [cited 2021 Apr 21];6. Russian. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7786>
12. Beard JR, Jotheeswaran AT, Cesari M, et al. The structure and predictive value of intrinsic capacity in a longitudinal study of ageing. *BMJ Open.* 2019;9(11):e026119. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026119>
13. Sharova AA. Features of the geriatric status guiding gerontological prevention of patients of different ages in aesthetic medicine clinics. *Research Results in Biomedicine.* 2020;6(4):561-572. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-11>
14. Ponomarenko IV, Prashchayeu KJ, Shaginyan GG, et al. "Risky" combinations of candidate genes for hyperplastic processes of the endometrium. *Molecular Medicine.* 2018;16(2):61-64. Russian. DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2018-02-09>
15. Maki PM, Thurston RC. Menopause and Brain Health: Hormonal Changes Are Only Part of the Story. *Frontiers in Neurology.* 2020;11:562275. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.562275>
16. Barrientos BG, Llanos VP, Basualto-Alarcón C, et al. Androgen-regulated cardiac metabolism in aging men. *Frontiers in Endocrinology.* 2020;11:316. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00316>
17. Kirlangic OF, Yilmaz-Oral D, Kaya-Sezginer E, et al. The Effects of Androgens on Cardiometabolic Syndrome: Current Therapeutic Concepts. *Sexual Medicine.* 2020;8(2):132-155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2020.02.006>
18. Zhaboeva S.L., Polev A.V. Clinical relevance of gerontological prevention programs: a modern view of the problem. *Gerontology.* 2020 [cited 2021 Apr 21];2. Russian. Available from: URL: <http://www.gerontology.su/magazines?text=338>
19. Kaufman JM, Lapauw B. Role of testosterone in cognition and mobility of aging men. *Andrology.* 2020;8(6):1567-1579. DOI: <https://doi.org/10.1111/andr.12872>
20. Desdín-Micó G, Soto-Heredero G, Aranda JF, et al. T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence. *Science.* 2020;368(6497):1371-1376. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aax0860>

Received 3 March 2021

Revised 21 April 2021

Accepted 11 May 2021

Information about the authors

Elena S. Malyutina, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Pathology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: malyutina_elena@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7065-7548>.

Elvira V. Fesenko, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Internal Diseases, Geriatrics and Anti-aging Medicine, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia, E-mail: longtermcare.fmba@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2187-5060>.

Elena A. Sanches, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia, E-mail: elena.sanches@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7931-4253>.

Viktoriya D. Ismanova, Post-graduate Student in scientific specialty 14.01.30 – Gerontology and Geriatrics, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia, E-mail: ismanova_vika@mail.ru, ORCID:

<https://orcid.org/0000-0001-7474-8212>.

Oleg M. Kuzminov, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Propedeutics of Internal Medicine and Clinical Information Technologies, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: malyutina_elena@list.ru, E-mail: kuzminov@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7086-9420>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-8

УДК 618.53:238(01+354):291.2

Изменение системы комплемента крови в развитии диабетической ретинопатии в пожилом возрасте

Н.М. Агарков¹ , Т.С. Гурко² , И.В. Лев² , А.А. Щекатуров³ ,
А.А. Шабалин⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет»,
ул. 50 лет Октября, д. 94, г. Курск, 305040, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова»,
Бескудниковский бульвар, д. 59а, г. Москва, 127486, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Лечебно-реабилитационный клинический центр»,
ул. Кржижановского, д. 24/35-6, г. Москва, 17218, Российской Федерации

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет»,
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российской Федерации

Автор для переписки: Н.М. Агарков (vitalaxen@mail.ru)

Резюме

Актуальность: В пожилом возрасте диабетическая ретинопатия вызывает существенное ухудшение функциональной активности и качества жизни пациентов, но отдельные механизмы ее развития и, в частности, влияние компонентов системы комплемента крови остаются недостаточно изученными. **Цель исследования:** Анализ особенностей системы комплемента крови у пациентов пожилого возраста с диабетической ретинопатией.

Материалы и методы: На базе Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» у 78 пациентов 60-74 лет с диабетической ретинопатией (основная группа) изучены компоненты системы комплемента крови посредством иммуноферментного анализа и гемолитического метода с использованием коммерческого набора ELISA (UK). Контрольную группу составили 46 пациентов 60-74 лет без диабетической ретинопатии, у которых аналогично исследовали систему комплемента крови.

Для выделения ведущих компонентов системы комплемента крови, способствующих развитию диабетической ретинопатии, проводили определение отношения шансов по общепринятой методике. **Результаты:** У пациентов пожилого возраста с диабетической ретинопатией выявлено существенное и статистически значимое увеличение в сыворотке крови С3a – компоненты системы комплемента до $145,9 \pm 4,3$ нг/мл против $43,1 \pm 3,8$ нг/мл – в контрольной группе, С5a – компоненты до $6,8 \pm 0,4$ нг/мл против $3,2 \pm 0,2$ нг/мл

соответственно, фактора Н до $262,3 \pm 5,0$ мкг/мл против $139,8 \pm 4,1$ мкг/мл. Одновременно при развитии диабетической ретинопатии наблюдалось снижение С1-инг. компонентов. В соответствии с величинами отношения шансов ведущими компонентами системы комплемента крови, определяющими формирование диабетической ретинопатии в пожилом возрасте, являются С3α – компонента, С5α – компонента и фактор Н системы комплемента. **Заключение:** Полученные результаты в научно-практическом аспекте представляют интерес для понимания этиопатогенеза диабетической ретинопатии и могут быть использованы при разработке методов лечения данного заболевания.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия; пожилой возраст; система комплемента крови

Для цитирования: Агарков НМ, Гурко ТС, Лев ИВ, и др. Изменение системы комплемента крови в развитии диабетической ретинопатии в пожилом возрасте. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(2):173-180. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-8

Changes in the blood complement system in the development of diabetic retinopathy in the elderly

Nikolai M. Agarkov¹ , Tatyana S. Gorko² , Inna V. Lev² ,
Alexey A. Shekuturov³ , Aleksey A. Shabalin⁴ 

¹ Southwest State University,

94 50 Let Oktyabrya St., Kursk, 305040, Russia

² S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution,
59a Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russia

³ Treatment and Rehabilitation Clinical Center,
24/35-6 Krzhizhanovsky St., Moscow, 17218, Russia

⁴ Kursk State Medical University,

3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Nikolai M. Agarkov (vitalaxen@mail.ru)

Abstract

Background: In the elderly, diabetic retinopathy causes a significant deterioration in the functional activity and quality of life of patients, but the individual mechanisms of its development and, in particular, the influence of the components of the blood complement system remain insufficiently studied. **The aim of the study:** To analyze the features of the blood complement system in elderly patients with diabetic retinopathy. **Materials and methods:** The components of the blood complement system were studied in 78 patients aged 60-74 years with diabetic retinopathy (the main group) at the Tambov branch of the Academician S. N. Fedorov Eye Microsurgery Research Institute by means of an enzyme immunoassay and a hemolytic method using a commercial ELISA kit (UK). The control group consisted of 46 patients aged 60-74 years without diabetic retinopathy, in whom the blood complement system was similarly examined. To identify the leading components of the blood comple-

ment system that contribute to the development of diabetic. **Results:** In elderly patients with diabetic retinopathy, there was a significant and statistically significant increase in serum C3a components of the complement system to 145.9 ± 4.3 ng/ml versus 43.1 ± 3.8 ng/ml in the control group, C5a components to 6.8 ± 0.4 ng/ml versus 3.2 ± 0.2 ng/ml, respectively, factor H to 262.3 ± 5.0 mcg/ml versus 139.8 ± 4.1 mcg/ml. Simultaneously, with the development of diabetic retinopathy, a decrease in C1-ing components was observed. In accordance with the values of the odds ratio, the leading components of the blood complement system that determine the formation of diabetic retinopathy in old age are the C3a component, C5a component, and the H factor of the complement system. **Conclusion:** The results obtained in the scientific and practical aspect are of interest for understanding the etiopathogenesis of diabetic retinopathy and can be used in the development of treatment methods for this disease.

Keywords: diabetic retinopathy; elderly age; blood complement system

For citation: Agarkov NM, Gorko TS, Lev IV, et al. Changes in the blood complement system in the development of diabetic retinopathy in the elderly. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):173-180. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-8

Введение. Распространённым осложнением сахарного диабета 2-го типа в современных условиях считается диабетическая ретинопатия (ДР), встречающаяся при сахарном диабете у более 60% пациентов, и выступающая причиной необратимых нарушений зрения трудоспособного и пожилого населения [1]. ДР имеет сложную патофизиологию, которая охватывает все функции сетчатки, включая нейрональную активность и изменения в сосудистой системе сетчатки, приводящие к нейровоспалению, постепенной нейродегенерации и видимым сосудистым осложнениям [2, 3]. Нарушения в иммунной регуляции запускают каскад воспалительных реакций, изменяющих иммунные защитные механизмы, включая популяцию микроглии и систему комплемента [4-7]. Несмотря на важную роль системы комплемента в системном воспалительном ответе и нарушении регуляции при сахарном диабете 2-го типа отдельные компоненты системы комплемента остаются недостаточно изученными как на уровне организма, так и на местном уровне [6, 8, 9]. Кроме того, отдельные исследования выполнены в экспериментальных условиях на животных (мыши), показавшие отсутствие неоваскуляризации при сниженном уровне ангиогенных факторов, что позволило предположить наличие компонента ком-

плémentы С₃ в качестве проангиогенного фактора [10].

Система комплемента практически не исследована у пациентов пожилого возраста, страдающих ДР, которая, как известно, обеспечивает поддержание целостности сетчатки в процессе старения [3]. В ранее проведённых исследованиях система комплемента крови у пациентов с ДР изучена фрагментарно и без сравнения с возрастным контролем, не имеющим ДР.

Цель исследования. Анализ особенностей системы комплемента крови у пациентов пожилого возраста с ДР.

Материал и методы исследования. Исследование проведено в 2019-2020 гг. на базе Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова». Основную группу составили 78 пациентов с ДР в возрасте 60-74 лет. Контролем служили 46 пациентов аналогичного возраста, страдающих обще-соматической патологией, но не имеющих в анамнезе и в настоящее время сахарного диабета, ДР, первичной открытоугольной глаукомы и других офтальмологических заболеваний.

Верификация ДР осуществлялась по результатам комплексного офтальмологического обследования с применением современных сертифицированных инстру-

ментальных методов и аппаратов. Внутриглазное давление определяли бесконтактным пневмотонометром «Reichert 7 CR» (USA). Остроту зрения изучали с помощью пректора оптотипов Reichert (USA) с стандартным набором корректируемых линз. Диагноз ДР устанавливался с учетом критериев, изложенных в Национальном руководстве по ДР.

Для изучения системы комплемента сыворотку крови получали в утреннее время натощак. При измерении содержания различных компонентов системы комплемента в сыворотке крови применяли иммуноферментный анализ и гемолитический метод, а также коммерческий набор ELISA (Abcam, Cambridge, UK).

Выделение ведущих компонентов системы комплемента сыворотки крови, участвующих в развитии ДР, осуществляли путем вычисления отношения шансов (ОШ) по общепринятой формуле: $OШ = (a_x b) / (b_x c)$, где a – наличие компонента системы комплемента в крови пациентов основной группы, b – отсутствие его в основной группе, c – наличие в крови компонентов системы комплемента среди па-

циентов контрольной группы, d – отсутствие их в контрольной группе. При анализе статистической значимости рассчитанных величин ОШ определялись доверительные интервалы. Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS «Statistica 10.0» с расчетом критерия X^2 и t – Стьюдента. Нормальность распределения концентраций компонентов системы комплемента крови оценивалась по критерию Шапиро-Уилка.

Включение пациентов в клинические группы осуществлялось после получения их письменного информированного согласия, а исследование выполнено с соблюдением этических норм Хельсинской декларации.

Результаты и их обсуждение. Среди пациентов 60–74 лет, страдающих ДР, содержание большинства компонентов системы комплемента в сыворотке крови было статистически значимо повышенено по сравнению с пожилыми пациентами без ДР (таблица 1), за исключением C5 – компоненты системы комплемента, уровень которой имел тенденцию к повышению, но не достиг достоверной разницы.

Таблица 1

Содержание компонентов системы комплемента в сыворотке крови пациентов с диабетической ретинопатией ($M \pm m$)

Table 1

The content of components of the complement system in the blood serum of patients with diabetic retinopathy ($M \pm m$)

Компонент системы комплемента	Пациенты 60–74 лет с диагностической ретинопатией	Пациенты 60–74 лет без диабетической ретинопатии	P
C ₃ , мг/дл	98,2±3,8	61,5±2,3	<0,001
C _{3a} , нг/мл	145,9±4,3	43,1±3,8	<0,001
C ₄ , мг/дл	31,6±2,2	20,4±1,4	<0,001
C ₅ , мг/мл	36,0±2,0	32,6±1,8	>0,05
C _{5a} , нг/мл	6,8±0,4	32±0,2	<0,001
C ₁ -инг., мкг/мл	194,7±5,3	235,4±4,5	<0,001
Фактор H, мкг/мл	262,3±5,0	139,8±4,1	<0,001

Обращает внимание наиболее существенное увеличение концентрации C_{3a} – компоненты системы комплемента у пациентов с ДР, превышающее содержание в контрольной группе по данному показателю в 3,4 раза. Развитие ДР в пожилом возрасте сопровождается также значительным увеличением в сыворотке крови C_{5a} – ком-

поненты системы комплемента и фактора H. По сравнению с вышеизложенными компонентами системы комплемента среди пациентов пожилого возраста с ДР наблюдалось в меньшей степени, но статистически значимое повышение содержания в сыворотке крови C₃ и C₄ – компонентов системы комплемента. И, напротив, уро-

вень C_1 – инг. системы комплемента вследствие развития ДР статистически значимо по отношению к контрольной группе снизился в сыворотке крови.

Выделение в дальнейшем ведущих компонентов системы комплемента в развитии ДР в пожилом возрасте посредством процедуры расчета отношения шансов показало, что потенциально высокий риск развития ДР ассоциирован с C_{3a} – компонентной системы комплемента (таблица 2). Высокая величина отношения шансов для формирования ДР среди исследованных компонентов системы комплемента установлена для C_{5a} – компоненты, повышение кото-

рой в сыворотке крови свыше $6,8 \pm 0,4$ нг/мл увеличивает риск данной патологии в 3,845 раз с достоверным доверительным интервалом. Высоким риском в развитии ДР в пожилом возрасте обладает также фактор Н, увеличение которого в сыворотке крови более $262,3 \pm 5,0$ мкг/мл повышает риск развития ДР в 3,574 раза. Отношение шансов для других компонентов системы комплемента крови имеет меньшие величины, чем для ранее рассмотренных, что объективно свидетельствует о меньшей вероятности развития ДР в пожилом возрасте при соответствующих изменениях их содержания в сыворотке крови.

Таблица 2

Отношение шансов для компонентов системы комплемента сыворотки крови у пациентов 60-74 лет с ДР

Table 2

Odds ratio for components of the serum complement system in patients aged 60-74 years with DR

Компонент системы комплемента, единица измерения	Отношение шансов	Доверительный интервал	P
C_3 , мг/дл	2,732	2,348 – 3,054	<0,0024
C_{3a} , нг/мл	5,186	4,876 – 5,359	<0,0001
C_4 , мг/дл	2,058	1,643 – 2,452	<0,0035
C_5 , мг/мл	1,157	0,786 – 1,438	<0,076
C_{5a} , нг/мл	3,845	3,621 – 4,254	<0,0021
C_1 – инг., мкг/мл	1,862	1,738 – 2,308	<0,0038
Фактор Н, мкг/мл	3,574	3,257 – 3,846	<0,0053

Исследование образцов сыворотки крови по содержанию в ней C_3 компоненты системы комплемента у пациентов с ДР в возрасте $53,83 \pm 1,61$ лет, то есть у более молодых пациентов, чем обследованных в нашем исследовании, выявило незначительное и статистически незначимое увеличение [11]. Не установлено также каких-либо существенных изменений ни для одного из других фрагментов C_3 компоненты – C_{3b} , C_{3bc} , C_{3ba} – в сыворотке крови в группе вышеуказанных пациентов. В настоящей работе, напротив, диагностировано у пациентов пожилого возраста с ДР статистически значимое повышение не только C_3 -компоненты, но и фрагмента C_{3a} – компоненты системы комплемента, причём увеличение последней оказалось более существенным, нежели C_3 -компоненты. C_3 -компонента системы комплемента, как

известно, представляет центральный белок комплемента и активация системы комплемента вызывает протеолитическую фрагментацию C_3 -компоненты. Эти фрагменты могут связываться с близлежащими тканями и усиливать воспалительный процесс [12, 13]. Среди различных фрагментов C_3 -компоненты системы комплемента отмечена только значительная активация фрагмента C_{3ba} в стекловидном теле пациентов с ДР пожилого возраста [11].

В отличие от полученных нами результатов, установивших увеличение в сыворотке крови больных 60-74 лет с ДР фактора Н системы комплемента, в исследовании [11] обнаружено его снижение в аналогичном биоматериале, а в стекловидном теле повышение фактора Н. Это, по мнению авторов [11], указывает на то, что повышенный уровень фактора Н системы

комплемента в стекловидном теле был обусловлен не инфильтрацией сыворотки крови, а локализованным явлением в самом стекловидном теле. Однако повышение уровня данного фактора может быть механизмом обратной связи для поддержания уровня C₃ba – компоненты системы комплемента [14]. В других исследованиях [4] у пациентов 54 лет с ДР в сыворотке крови выявлены высокие уровни C₂ – компоненты, фактора D и C₅ – компоненты системы комплемента, имеющие статистически значимые различия по сравнению с содержанием в стекловидном теле. Так, уровень C₂ – компоненты в сыворотке крови составил 8419 нг/мл, тогда как в стекловидном теле – 2502 нг/мл, фактора D 2779 нг/мл и 388 нг/мг соответственно, C₅ – компоненты системы комплемента 46,98 нг/мл и 41,05 нг/мл соответственно. Несмотря на то, что эти результаты чётко указывают на активацию системы комплемента при ДР, конечная роль комплемента в её патогенезе менее ясна и требуются новые исследования. Нами с учётом величин отношения шансов выделены ведущие компоненты системы комплемента, участвующие в развитии ДР.

Заключение. Особенностями системы комплемента крови у пожилых пациентов с ДР являются существенное увеличение C3a – компоненты, C5a – компоненты и фактора H, а также статистически значимое снижение C1 – инг. компоненты. Ведущими компонентами системы комплемента крови, определяющими высокий риск развития ДР в пожилом возрасте, выступают C3a – компонента, фактор H и C5a – компонента. Полученные результаты расширяют этиопатогенетические представления о формировании ДР у пожилых и свидетельствуют о важной роли компонентов системы комплемента в инициировании обсуждаемых патологических процессов, что может иметь прикладное значение для диагностики и лечения ДР.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI insight*. 2017;2(14):e93751. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93751>
2. Chen M, Xu H. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration. *Journal of Leukocyte Biology*. 2015;98(5):713-725. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.3RI0615-239R>
3. Mukai R, Okunuki Y, Husain D, et al. The Complement System Is Critical in Maintaining Retinal Integrity during Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10:15. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00015>
4. Mandava N, Tirado-Gonzalez V, Geiger MD, et al. Complement Activation in the Vitreous of Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2020;61(11):39. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.61.11.39>
5. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-418. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>
6. Rubsam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(4):942. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19040942>
7. Clark SJ, Bishop PN. The eye as a complement dysregulation hotspot. *Seminars in Immunopathology*. 2018;40(1):65-74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0649-6>
8. Akhtar-Schafer I, Wang L, Krohne TU, et al. Modulation of three key innate immune pathways for the most common retinal degenera-

tive diseases. *EMBO Molecular Medicine.* 2018;10(10):e8259. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.201708259>

9. Balaiya S, Zhou Z, Chalam KV. Characterization of Vitreous and Aqueous Proteome in Humans With Proliferative Diabetic Retinopathy and Its Clinical Correlation. *Proteomics Insights.* 2017;8:1178641816686078. DOI: <https://doi.org/10.1177/1178641816686078>

10. Schori C, Trachsel C, Grossmann J, et al. The Proteomic Landscape in the Vitreous of Patients With Age-Related and Diabetic Retinal Disease. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2018;59(4):AMD31-AMD40. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24122>

11. Shahulhameed S, Vishwakarma S, Chhablani J, et al. A Systematic Investigation on Complement Pathway Activation in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Immunology.* 2020;11:154. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00154>

12. Li J, Li Q, Li P. Quantitative proteomics analysis of vitreous body from type 2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmology.* 2018;18(1):151. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0821-3>

13. Kim K, Kim ES, Kim DG, et al. Progressive retinal neurodegeneration and microvascular change in diabetic retinopathy: longitudinal study using OCT angiography. *Acta Diabetologica.* 2019;56(12):1275-1282. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01395-6>

14. Keir LS, Firth R, Aponik L, et al. VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney. *Journal of Clinical Investigation.* 2017;127(1):199-214. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI86418>

References

1. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI insight.* 2017;2(14):e93751. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93751>
2. Chen M, Xu H. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration. *Journal of Leukocyte Biology.* 2015;98(5):713-725. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.3RI0615-239R>
3. Mukai R, Okunuki Y, Husain D, et al. The Complement System Is Critical in Maintaining Retinal Integrity during Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2018;10:15. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00015>
4. Mandava N, Tirado-Gonzalez V, Geiger MD, et al. Complement Activation in the Vitreous of Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2020;61(11):39. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.61.11.39>
5. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(3):412-418. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>
6. Rubsam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018;19(4):942. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19040942>
7. Clark SJ, Bishop PN. The eye as a complement dysregulation hotspot. *Seminars in Immunopathology.* 2018;40(1):65-74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0649-6>
8. Akhtar-Schafer I, Wang L, Krohne TU, et al. Modulation of three key innate immune pathways for the most common retinal degenerative diseases. *EMBO Molecular Medicine.* 2018;10(10):e8259. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.201708259>
9. Balaiya S, Zhou Z, Chalam KV. Characterization of Vitreous and Aqueous Proteome in Humans With Proliferative Diabetic Retinopathy and Its Clinical Correlation. *Proteomics Insights.* 2017;8:1178641816686078. DOI: <https://doi.org/10.1177/1178641816686078>
10. Schori C, Trachsel C, Grossmann J, et al. The Proteomic Landscape in the Vitreous of Patients With Age-Related and Diabetic Retinal Disease. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2018;59(4):AMD31-AMD40. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24122>
11. Shahulhameed S, Vishwakarma S, Chhablani J, et al. A Systematic Investigation on Complement Pathway Activation in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Immunology.* 2020;11:154. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00154>
12. Li J, Li Q, Li P. Quantitative proteomics analysis of vitreous body from type 2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmology.* 2018;18(1):151. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0821-3>
13. Kim K, Kim ES, Kim DG, et al. Progressive retinal neurodegeneration and microvascular change in diabetic retinopathy: longitudinal study using OCT angiography. *Acta Diabetologica.* 2019;56(12):1275-1282. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01395-6>

14. Keir LS, Firth R, Aponik L, et al. VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney. *Journal of Clinical Investigation.* 2017;127(1):199-214. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI86418>

Статья поступила в редакцию 20 февраля 2021 г.

Поступила после доработки 12 апреля 2021 г.
Принята к печати 26 апреля 2021 г.

Received 20 February 2021

Revised 12 April 2021

Accepted 26 April 2021

Информация об авторах

Николай Михайлович Агарков, доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4821-3692>.

Татьяна Станиславовна Гурко, врач-офтальмолог высшей категории, Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Российская Федерация, E-mail: mntk@mntk-tambov.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0202-7795>.

Инна Валерьевна Лев, кандидат медицинских наук, заведующий первым хирургическим отделением, Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Российская Федерация, E-mail: michina.inna@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0003-3436-4059>.

Алексей Анатольевич Щекатуров, начальник офтальмологического отделения, ФГБУ «Лечебно-реабилитационный клинический центр», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: Irkc@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1970-5591>.

Алексей Александрович Шабалин, студент ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: cap2609@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1867-7074>.

Information about the authors

Nikolai M. Agarkov, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Biomedical Engineering, Southwest State University, Kursk, Russia, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4821-3692>.

Tatyana S. Gorko, Ophthalmologist of the Highest Category, Tambov Branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Tambov, Russia, E-mail: mntk@mntk-tambov.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0202-7795>.

Inna V. Lev, Cand. Sci. (Medicine), Head of the First Surgical Department, Tambov Branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Tambov, Russia, E-mail: michina.inna@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0003-3436-4059>.

Alexey A. Shekaturov, Head of the Ophthalmology Department, Treatment and Rehabilitation Clinical Center, Moscow, Russia, E-mail: Irkc@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1970-5591>.

Aleksey A. Shabalin, Student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: cap2609@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1867-7074>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-9

УДК 618.1

Вакцинация против вируса папилломы человека – основополагающий фактор профилактики рака шейки матки (обзор)

Е.В. Енькова¹ , Е.В. Киселева¹ , О.В. Хоперская¹ , С.В. Шамарин¹ ,
Е.С. Духанина¹ , Е.Я. Сенцова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российской Федерации

² Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая поликлиника №1», пр-т Революции, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российской Федерации

Автор для переписки: O.B. Хоперская (smv250587@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Инфицированность сексуально активного населения вирусом папилломы человека – одна из серьезных проблем здравоохранения во всем мире, в связи с риском возникновения злокачественных новообразований шейки матки, влагалища, вульвы, прямой кишки, пениса, полости рта, глотки, горлани. Именно поэтому приоритетной задачей становится профилактика инфицирования вирусом папилломы человека – вакцинация. Относительно малая продолжительность применения вакцин и их отсутствие в Национальной программе вакцинации являются поводом для продолжающихся дискуссий о безопасности иммунизации, что, наряду с высокой стоимостью вакцин, ограничивает их широкое использование. **Цель исследования:** Проанализировать результаты вакцинации, опираясь на данные исследований последних лет, что позволит развеять ложные опасения и увеличит приверженность специалистов и населения нашей страны к первичной профилактике рака шейки матки.

Материалы и методы: Нами был проведен анализ литературных данных о результатах вакцинации против вируса папилломы, опубликованных за последнее десятилетие. Были использованы следующие источники: PubMed, E-library, Scopus. **Результаты:** Анализ литературных источников на высоком доказательном уровне продемонстрировал эффективность и безопасность вакцинации от вируса папилломы: она включена в национальные программы иммунизации в 107 странах мира, по данным Всемирной организации здравоохранения на 2020 год. Показатели инфицированности вирусом папилломы человека, заболеваемости аногенитальными кондиломами, цервикальными неоплазиями, раком шейки матки, а также онкопатологией иной локализации, индуцированной вирусом папилломы, и смертности от обозначенных онкозаболеваний значимо ниже в странах, где вакцинация против вируса папилломы человека стартовала не менее 5 лет назад на государственном уровне. При этом в Российской Феде-

рации, к большому сожалению, подобная Национальная программа отсутствует, вакцинация выполняется ограниченно и исключительно в рамках региональных проектов. **Заключение:** Собранные нами данные подтверждают эффективность вакцинации против вируса папилломы человека и диктуют необходимость включения ее в действующий, а не «идеальный» Национальный календарь профилактических прививок. Организованная в Российской Федерации система школьной вакцинации наиболее благоприятна для первичной профилактики папилломавирусной инфекции, что было показано на примере других стран (Австралия). По прогнозам, использование вакцины в нашей стране на государственном уровне продемонстрирует клиническую и экономическую целесообразность в ближайшие годы от начала применения.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; вакцинация; вакцина; рак шейки матки

Для цитирования: Енькова ЕВ, Киселева ЕВ, Хоперская ОВ, и др. Вакцинация против вируса папилломы человека – основополагающий фактор профилактики рака шейки матки (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(2):181-194. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-9

Vaccination against human papillomavirus is a fundamental factor in the prevention of cervical cancer (review)

Elena V. Enkova¹ , Elena V. Kiseleva¹ , Olga V. Khoperskaya¹ , Stanislav V. Shamarin¹ , Ekaterina S. Dukhanina¹ , Elena Y. Sentsova² 

¹ Burdenko Voronezh State Medical University,
10 Studentskaya St., Voronezh, 394036, Russia

² Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1,
10 Revolutsii Ave., Voronezh, 394036, Russia

Corresponding author: Olga V. Khoperskaya (smv250587@mail.ru)

Abstract

Background: Infection of the sexually active population with the human papillomavirus is one of the major health problems worldwide, due to the risk of malignant neoplasms of the cervix, vagina, vulva, rectum, penis, oral cavity, pharynx, larynx. That is why preventing human papillomavirus infection by vaccination becomes a priority. The relatively short duration of use and lack of vaccines in the National Vaccination Program is a cause for ongoing debate about immunization safety, which, along with the high cost of vaccines, limits their widespread use. **The aim of the study:** To analyze the results of vaccination, based on research data from recent years, which will dispel false fears and increase the commitment of specialists and the population of our country to primary prevention of cervical cancer. **Materials and methods:** We analyzed the literature data of the results of vaccination against papillomavirus published over the past decade. The following sources were used: PubMed, E-library and Scopus. **Results:** A high-level evidence-based analysis of the

literature has demonstrated the efficacy and safety of papillomavirus vaccination: it is included in national immunization programs in 107 countries, according to the World Health Organization for 2020. The rates of human papillomavirus infection, anogenital condylomas, cervical neoplasia, cervical cancer, and other localized cancers induced by the papillomavirus, and mortality from these cancers are significantly lower in countries where the vaccination against human papillomavirus was launched at least 5 years ago at the national level. Unfortunately, in the Russian Federation, there is no such national program, vaccination is limited and carried out exclusively as part of regional projects. **Conclusion:** The data we have collected confirm the effectiveness of vaccination against human papillomavirus and dictate the need to include it in the current, rather than "ideal", National Preventive Immunization Calendar. The system of school vaccination which is organized in the Russian Federation is most favorable for the primary prevention from papillomavirus infection, what was shown by the example of other countries (Australia). According to forecasts, the use of the vaccine in our country at the state level will demonstrate clinical and economic feasibility in the coming years from the beginning of use.

Keywords: human papillomavirus; vaccination; vaccine; cervical cancer

For citation: Enkova EV, Kiseleva EV, Khoperskaya OV, et al. Vaccination against human papillomavirus is a fundamental factor in the prevention of cervical cancer (review). Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):181-194. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-9

Введение. Одним из самых распространенных вирусов, встречающихся у сексуально активного населения, является вирус папилломы человека (ВПЧ). Статистика показывает, что около 80% женщин инфицируются ВПЧ в течение жизни. Основной пик заболеваемости приходится на начало половой жизни (в 16-20 лет). В течение 24 месяцев от дебюта сексуальной активности около 40% населения подвержены инфицированию. Отказ от барьерных методов контрацепции (хотя и презерватив не дает 100% защиты), курение, заболевания другими инфекциями, передающимися половым путем, делает ВПЧ столь распространенным.

Непосредственное влияние на распространенность вируса оказывают социально – экономические, поведенческие и медико-гигиенические особенности. Отмечается неравномерное распределение по странам – от самой низкой зарегистрированной частоты встречаемости ВПЧ в Испании (5% населения) до средней распространенности в странах Центральной и Южной Америки (около 17-20%). Наибольшая частота заболеваемости па-

пилломавиусной инфекцией наблюдается в Аргентине, Чехии, Гондурасе, Эстонии, Южной Корее и Италии, где инфицированность женщин ВПЧ достигает 40% и более [1].

В Российской Федерации инфицированность ВПЧ в зависимости от региона выявлена у 15-35% женщин, причем этот показатель выше у пациенток, обследованных на инфекции, передающиеся половым путем, – 44,9%. Рядом эпидемиологических наблюдений отмечено, что максимальная распространенность ВПЧ высокоого и среднего онкогенного риска приходится на крупные региональные и федеральные центры.

Также широкая распространенность папилломавиусной инфекции среди населения подтверждается высокой частотой заболеваемости аногенитальными бородавками. Согласно данным ВОЗ, количество заболевших варьирует от 160 до 289 человек на 100 000 населения. После начала половой жизни при инфицировании папилломавиусом аногенитальные бородавки развиваются через 2-3 месяца в 90-95% случаев.

Вирус папилломы человека: классификация, особенности строения, взаимодействие с организмом человека

Папилломавирусы – это ДНК-содержащие вирусы, обнаруживаемые у высших позвоночных, общей численностью более 300 тысяч типов. Все семейство Papillomaviridae насчитывает 53 рода, представители только 5 из которых могут поражать человека (alpha-папилломавирусы, betta-папилломавирусы, гамма-папилломавирусы, тири-папилломавирусы, пира-папилломавирусы). Всего в группу вирусов папилломы человека включено 27 видов и более 170 типов. Штаммы вируса, в зависимости от способности вызывать неопластическую трансформацию плоского эпителия шейки матки, вульвы, влагалища, а также анального канала, ротовой полости, глотки и горлани, подразделены на группы: низкого риска (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89), умеренного (26, 53, 66) и высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82) [2].

Вирус не имеет оболочки и представлен двухцепочной кольцевой молекулой ДНК, окруженной белковым капсидом икосаэдрической формы, предохраняющим нуклеиновую кислоту ВПЧ от внешних влияний. Несмотря на это, вирус термостабилен и достаточно устойчив во внешней среде. Геном ВПЧ содержит порядка восьми тысяч пар азотистых оснований и разделен на три отличающихся по функциям зоны: регуляторную – некодирующую область (необходимую для начала репликации), и раннюю и позднюю области, кодирующие соответствующие белки. «Ранние» белки вируса (E1 – E7) регулируют размножение вируса, отвечают за сборку вирусных частиц, а также играют значимую клиническую роль, нарушая апоптоз и вызывая онкотрансформацию эпителиального пласта (E6 и E7). Экспрессия именно этих генов играет основную роль в персистенции ВПЧ. Белки «позднего региона» (L1 и L2) являются непосредственно строительным материалом для формирования вирусного капсида [3, 4].

Поражение вирусом генитального тракта происходит при микротравматизации зоны трансформации шейки матки. Единичное попадание вируса может привести к его персистенции в организме и развитию доброкачественных заболеваний (бородавки) или дисплазии эпителия в зависимости от штамма. В течение первых 6–12 месяцев может произойти элиминация вируса из организма, но в дальнейшем это практически невозможно из-за наличия механизмов уклонения вируса папилломы от иммунной системы человека. Отсутствие нарушений в иммунной системе при нахождении ВПЧ в организме может вызывать лишь бессимптомный инфекционный процесс, что обусловлено эволюционно отлаженными механизмами взаимодействия вируса и организма-хозяина [5].

При инфицировании экспрессируются ранние гены ВПЧ и начинается репликация вируса, в верхних слоях эпителия экспрессируются поздние гены и собираются дочерние вирусные частицы – вирионы, повторяющие жизненный цикл вируса. ВПЧ находится внутри эпителиальной клетки, что делает его недоступным для воздействия антител. Титр антител в результате естественного инфицирования низкий и иммунный ответ медленный. В месте поражения обнаруживается инфильтрация CD4⁺, CD8⁺ – лимфоцитов и макрофагов, происходит увеличение выработки провоспалительных цитокинов и индукция нейтрализующих антител. Даже высокий процент Т-клеток в опухолевой ткани при возникновении рака шейки матки не может уничтожить опухоль, что предполагает наличие иммуносупрессивного окружения.

Механизмы уклонения ВПЧ от иммунной системы включают: подавление механизма презентации антигена, устойчивость к цитотоксичности, опосредованной цитотоксическими Т-лимфоцитами, абerrантную экспрессию иммунных факторов, таких как подавление интерферона, повышение уровня интерлейкина – 10 и трансформирующего фактора роста – β1, привлечение иммунных клеток, ингиби-

рующих иммунный ответ, (незрелые дендритные клетки, толерогенные дендритные клетки, Т – регуляторные клетки (T. Reg.), ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM – tumor associated macrophages) и клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC – Myeloid – Derived Suppressor Cells)) [6, 7].

Основные виды вакцин против ВПЧ

Возрастающий риск возникновения онкопатологии шейки матки из-за высокой распространенности ВПЧ делает профилактику инфицирования данным вирусом приоритетным направлением в здравоохранении многих стран. Первичной профилактикой инфицирования ВПЧ, а следовательно, и рака шейки матки, является вакцинация от ВПЧ. Эффективность вакцин от ВПЧ подтверждена ее включением в национальные программы иммунизации – в 107 странах мира по данным Всемирной организации здравоохранения за 2020 год, в 42 из которых применяется гендерно – нейтральный подход [8].

Около 70% случаев рака шейки матки вызваны 16 и 18 типами ВПЧ. Именно поэтому вакцины разрабатываются для профилактики в первую очередь этих штаммов.

Вакцина для профилактики ВПЧ 16-ого и 18-ого типов разработана на основе рекомбинантной вирусоподобной частицы, стимулирующей выработку нейтрализующих ВПЧ-антител, которая была изобретена и синтезирована австралийскими учеными. Коммерческое производство вирусоподобных частиц ВПЧ (virus – like particles, VLP) основано на экспрессии основного капсидного белка L1 в клетках дрожжей или насекомых [9]. VLP сходны с природными вирионами ВПЧ и способны индуцировать выработку антител [10]. Сывороточные антитела против L1 могут перемещаться к слизистой оболочке (шейки матки или другим участкам), где новая инфекция ВПЧ нейтрализуется. Профилактические вакцины против ВПЧ могут также индуцировать специфические В-лимфоциты памяти, которые иг-

рают роль в долгосрочном гуморальном иммунитете [11].

Вакцина Гардасил является четырехвалентной и, помимо высокоонкогенных 16 и 18 типов, дополнительно действует на ВПЧ 6 и 11 типа, которые в 90% случаев являются причиной образования генитальных кондилом [12]. Вакцина производится из рекомбинантных белков на основе пекарских дрожжей, формирующих в дальнейшем вирусоподобные частицы. Также в своем составе она содержит алюминиевый адъювантный компонент, стимулирующий выработку гамма – интерферона, а также Т-клеточный иммунный ответ на белок L1 – основной структурный белок капсида вируса папилломы человека. Используется для вакцинации девочек и женщин от 9 до 45 лет, а также мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет. Введение осуществляется внутримышечно в дозе 0,5 мл в deltoidовидную мышцу или верхненаружную поверхность средней трети бедра.

Рекомбинантная двухвалентная вакцина Церварикс разработана для профилактики инфицирования 16 и 18 штаммами ВПЧ. Она производится на основе клеточной культуры капустной белянки (*Trichoplusia ni*), в которую введен рекомбинантный бакуловирус. В результате полученные протеины L1 очищаются, фильтруются и собираются в вирусоподобные частицы, воспроизводящие структуру настоящего вируса. Таким образом, вирусоподобные частицы мимикрируют под структуру капсида вириона. В основе вакцины находится адьювант – 3-о-дезацил-4'-моноfosфорил липид А и алюминия гидроксид для усиления иммунного ответа. Данная вакцина, согласно инструкции, подходит для девочек и женщин от 10 до 25 лет. Схема вакцинации выбирается в зависимости от возраста: у детей от 9 до 14 лет проводят вакцинацию двумя дозами в 0 и 6 месяцев; у подростков и взрослых (с 15 лет и старше) рекомендована стандартная схема из трех доз в 0 – 1 – 6 месяцев.

С 2014 года разрешена к использованию FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю за продуктами и

лекарствами в составе Министерства здравоохранения и социальных служб США) девятивалентная вакцина Гардасил – 9, профилактирующая инфицирование ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 типов. В основе также использованы рекомбинантные протеины L1, дающие основу для вирусоподобной частицы. Вакцина разрешена к применению девочкам и женщинам от 9 до 26 лет, мальчикам от 9 до 15 лет. Так же, как и для других вакцин, вакцинация возможна по трехдозной (0 – 2 – 6 месяцев) или двухдозной схеме (0 – 6 месяцев). В России данная вакцина не зарегистрирована. У беременных женщин применение вакцин не рекомендуется, тогда как период лактации не является противопоказанием для вакцинации.

Вакцины против ВПЧ 16 и 18 типов снижают заболеваемость не только инвазивным раком шейки матки на 66%, а также раком ануса (на 79% случаев), орофарингеальным раком (на 60% случаев), раком влагалища (на 55% случаев), раком полового члена (на 48% случаев) и раком вульвы (на 49% случаев). Профилактика еще 5 типов ВПЧ высокого онкогенного риска (31, 33, 45, 52, 58) может снизить заболеваемость перечисленными выше формами рака дополнительно на 4,2%–18,3% [13].

Консультативный комитет по практике иммунизации (ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices) рекомендует плановую иммунизацию против ВПЧ в возрасте 11 или 12 лет, вакцинация может проводиться с 9 лет. В июне 2019 года ACIP рекомендовал вакцинацию против ВПЧ всем лицам в возрасте до 26 лет дважды [14]. В декабре 2019 года были опубликованы данные об альтернативных схемах введения вакцины в качестве 1 дозы для предотвращения персистирующей инфекции [15].

Эффективность вакцинации против ВПЧ

Эффективность и безопасность вакцинации были исследованы крупными рандомизированными контролируемыми исследованиями.

Самый быстрый видимый эффект наблюдается в профилактике аногенитальных кондилом. В Канаде заболеваемость снизилась на 45% в течение 10 лет применения программы вакцинации. В 2019 году получены результаты метаанализа, обобщившего исследования о распространенности ВПЧ и ВПЧ-ассоциированных заболеваний, где также рассматриваются результаты иммунизации против папилломавирусной инфекции в 14 развитых странах, в которых она была начата не менее 5 лет назад. Полученные данные свидетельствуют о том, что в целом распространенность остроконечных кондилом у женщин снизилась на 67% в возрастной группе 15–19 лет, на 54% – в группе женщин 20–24 лет и на 31% – в возрастной группе 25–29 лет [16–19]. Кроме этого, дополнительно зафиксирован положительный популяционный эффект у мужчин соответствующих возрастных категорий [20].

В Австралии – одной из первых стран, где была внедрена вакцина против ВПЧ, заболеваемость раком шейки матки снизилась практически в 3 раза.

Первое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности четырехвалентной вакцины – FUTURE I (Females United to Unilaterally Reduce Endo / Ectocervical Disease I). Для этой работы в 62 исследовательских центрах из 16 стран мира было набрано 5455 женщин в возрасте от 16 до 24 лет. Эти пациентки были рандомизированы на 2 группы – женщины, которых вакцинировали, и контрольная группа, получавшая плацебо. Вакцинация проходила по схеме: день 1 – месяц 2 – месяц 6. В каждой из групп были выделены подгруппы пациенток, инфицированных ВПЧ до начала исследования. Для оценки эффективности авторы рассматривали 2 основных критерия: частоту развития аногенитальных бородавок, рака и неоплазии вульвы и влагалища и частоту развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN 1–3) и рака *in situ*. Согласно полученным данным, эффективность вакцины у пациенток, ранее не инфициро-

ванных ВПЧ, составила 100% как в отношении диспластических изменений шейки матки, так и в отношении анатогенитальных поражений. У пациенток с изначально ВПЧ – положительным статусом вакцинация в отношении вульварных и перианальных поражений эффективна на 73% (95% ДИ от 58 до 83), цервикальных неоплазий – на 55% (95% ДИ, от 40 до 66) [21].

FUTURE II (Females United to Unilaterally Reduce Endo / Ectocervical Disease II) также является двойным слепым плацебо – контролируемым исследованием. Ученые оценивались эффективность профилактики четырехвалентной вакциной неоплазий шейки матки, вызванных ВПЧ 16 и 18 типов. Двенадцать тысяч женщин были случайным образом выделены в 2 группы: основная, где пациентки были вакцинированы четырехвалентной вакциной по трехдозной схеме, и группа контроля, в которой женщины получили плацебо. В первой группе были сформированы 2 когорты: А, куда вошли ВПЧ-наивные пациентки, и В, включившую инфицированных вирусом женщин. В когорте А вакцинация предотвратила 98% новообразований шейки матки, вызываемых 16 и 18 типами ВПЧ: в основной группе зарегистрирован 1 случай цервикальной неоплазии, а в группе контроля – 42 случая. Профилактический эффект в группе пациенток с изначальным ВПЧ положительным статусом был меньше: были предотвращены 44% (95%, ДИ 26–58) диспластических изменений шейки матки. Среди вакцинированных женщин было выявлено 83 случая, а в группе плацебо – 148 случаев изучаемого патологического состояния [22, 23].

В 2019 году был опубликован Ко-крайновский системный обзор по данным до 27 сентября 2018 года «Сравнение различных типов вакцин против вируса папилломы человека (ВПЧ) и схем дозирования для профилактики заболеваний, связанных с ВПЧ, у женщин и мужчин», в котором суммированы результаты проведенных по всему миру 20 рандомизированных контролируемых исследований с участием 31 940 человек [24]. О защите от церви-

кальной интраэпителиальной неоплазии (CIN2+) независимо от типа ВПЧ сообщалось в пяти исследованиях. Вакцинация тремя дозами снизила риск CIN2+ в среднем на 60%, аналогичный эффект получен от вакцинации одной дозой двухвалентной вакцины. Разные результаты при защите от CIN3+ независимо от типа ВПЧ показали вакцины: двухвалентная снижает риск среди молодых женщин (от 16 до 26 лет) в большей степени в сравнении с четырехвалентной [25].

Вторичная профилактика рака шейки матки

Использование вакцины в развивающихся странах ограничено ввиду высокой стоимости и сложности внедрения в программы вакцинации. Поэтому, помимо вакцинации огромную роль в профилактике рака играет диагностика, а точнее скрининговые программы. Скрининг, основанный на определении ДНК ВПЧ и используемый в качестве основного в ряде стран, показал большую эффективность в сравнении со скрининговой программой, основанной на цитологическом исследовании [26, 27, 28]. Так ретроспективный анализ результативности подходов к вторичной профилактике рака шейки матки продемонстрировал следующее: отсутствие скрининга привело к 8,34 летальным исходам на 1000 женщин, применение цитологического скрининга каждые 3 года – 0,76 на 1000 женщин, первичное тестирование на ВПЧ высокого канцерогенного риска (High Risk – HR) или совместное тестирование каждые 5 лет, начиная с возраста 30 лет – 0,29 и 0,30 смертей от рака шейки матки на 1000 женщин соответственно. Не стоит забывать, что вакцинация должна проходить параллельно с цервикальным скринингом и не может его заменить [29].

Наличие профилактических вакцин не решает проблему отсутствия лицензированных терапевтических. Идеальной мишенью для терапевтических вакцин (так же, как и для иммунокомпетентных клеток) против ВПЧ и ассоциированных с ним поражений являются онкопротеины ВПЧ E6 и E7, принимающие непосредственное

участие в малигнизации [30, 31, 32]. На раннем этапе ген E2 выполняет функцию супрессора транскрипции онкогенов E6 и E7. Позже происходит активация экспрессии вирусных онкогенов, возникают очаги трансформации и образуются цервикальные интраэпителиальные неоплазии (последовательно: слабой, умеренной и тяжелой степени) (CIN I, CIN II, CIN III, соответственно). И идеальная терапевтическая вакцина должна воздействовать также и на экспрессию белков E1 и E2, способствуя индукции специфических Т-клеток типа 1 и цитотоксических лимфоцитов, действие которых направлено на уничтожение инфицированных и злокачественных клеток [33]. Но на данный момент эти вакцины находятся на экспериментальной стадии.

Безопасность вакцин против ВПЧ

Несмотря на доказанную эффективность вакцин от ВПЧ, вопросы безопасности вакцинации до сих пор остаются дискутируемыми, что не имеет под собой оснований. Первые программы иммунизации стартовали еще 14 лет назад и накоплен значимый опыт применения вакцин. Разумеется, риск возникновения нежелательных поствакцинальных явлений является важным аспектом использования иммuno-препарата, в связи с чем данному вопросу было уделено особое внимание. В ходе клинических испытаний все нежелательные явления были зафиксированы, связь их с вакцинацией была проанализирована. К наиболее часто встречаемым побочным поствакцинальным эффектам относятся: головокружение, обмороки, суставные боли, гастроинтестинальные симптомы, лихорадка, зуд, сыпь на коже. При применении четырехвалентной вакцины отмечены такие местные реакции, как боль, отек, гиперемия, а также зуд и формирование гематомы. Самым распространенным нежелательным явлением при использовании двухвалентной вакцины являлась головная боль. Следующими по частоте являлись повышение температуры тела, тошнота, головокружение, а также боль и отек в месте инъекции. Тем не менее существует разница в выраженности болезненности в

месте введения четырехвалентной и двухвалентной вакцины: она составила 24% и 6,9% соответственно. За время использования вакцин в течение 12 лет в Италии не было выявлено новых побочных явлений [34, 35, 36]. Все используемые в настоящее время вакцины – Gardasil 9, Gardasil, и Cervarix, до лицензирования FDA прошли через длительные рандомизированные слепые плацебо-контролируемые исследования. В постлицензионный период безопасность этих вакцин была подтверждена при рутинном применении [37, 38, 39].

Экономическая оценка вакцинации против ВПЧ

Группой Отечественных авторов была проведена оценка экономической целесообразности вакцинации в нашей стране. Опираясь на сведения, опубликованные научно – исследовательским институтом онкологии имени П.А. Герцена за 2016 год (показатели заболеваемости, смертности), были проанализированы прямые (связанные с лечением) и непрямые (временная нетрудоспособность, число нерожденных детей) экономические затраты страны на борьбу с ВПЧ – инфекций: прямой ущерб составил 1,916 млрд. рублей, непрямой – 61,705 млрд. рублей в год. За год по вине ВПЧ страна не получает 1575 детей. Методом математического моделирования была оценена выгода использования первичной профилактики: при условии охвата вакцинацией 70% девочек экономические потери можно сократить на 41,729 миллиардов. А если считать в человеческих жизнях, то 4841 женщины в год останутся живы, рождаются 1100 детей. При этом затраты на 1 законченный случай вакцинации составляет всего 13 327 рублей [40].

Заключение. Полученные данные подтверждают эффективность вакцинации против вируса папилломы человека и диктуют необходимость увеличения охвата первичной профилактикой населения России. Организованная в Российской Федерации система школьной вакцинации наиболее благоприятна для первичной профилактики папилломавирусной инфекции, что было показано на примере других

стран (Австралия). По прогнозам, использование вакцины в нашей стране на государственном уровне продемонстрирует клиническую и экономическую целесообразность в ближайшие годы от начала применения.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Прилепская ВН, Довлетханова ЭР. Особенности диагностики, клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Гинекология. 2013;15(5):7-12.
2. Гречева ОП, Каприн АД, Старинский ВВ, и др. Современное состояние популяционного ракового регистра РФ. В: Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. Материалы I Национального конгресса, 19-21 мая 2016 года. Москва: ООО "КВАЗАР"; 2016:64-65.
3. Чиссова ВИ, Старинского ВВ, Петровой ГВ, редакторы. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году. Москва: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Ростехнологий; 2008.
4. Antonsson A, Erfurt C, Hazard K, et al. Prevalence and type spectrum of human papillomaviruses in healthy skin samples collected in three continents. Journal of General Virology. 2003;84(7):1881-1886. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.18836-0>
5. Muñoz N, Bosch F, de Sanjosé S. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New England Journal of Medicine. 2003;348(6):518-527. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641>
6. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. Reviews in Medical Virology. 2015;25(S1):2-23. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>
7. Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. Oncogene. 2003;22:5201-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206554>
8. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine. 2012;30(5):F55-F70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>
9. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;11:CD013479. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013479>
10. Haskins-Coulter T, Southern J, Andrews N, et al. Reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) vaccines in a randomized single blind trial in healthy UK adolescent females. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2017;13(6):1412-1420. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1277846>
11. Murillo R, Ordóñez- Reyes C. Human papillomavirus (HPV) vaccination: from clinical studies to immunization programs. International Journal of Gynecological Cancer. 2019;29(8):1317-1326. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000582>
12. Pattyn J, Van Keer S, Tjalma W, et al. Infection and vaccine-induced HPV-specific antibodies in cervicovaginal secretions. A review of the literature. Papillomavirus Research. 2019;8:100185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100185>
13. Костинос МП, Лужачев ИВ. Возможности усовершенствования вакцинопрофилактики в современной России. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016;4:60-65. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-4-60-65>
14. Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;5:CD009069. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>

15. Заридзе ДГ. Вакцинация против ВПЧ – наиболее эффективный из известных методов первичной профилактики злокачественных опухолей. Практическая онкология. 2020;21(2):3-34. DOI: <https://doi.org/10.31917/2102123>
16. Дьяков ИА. Фармакоэкономическая эффективность квадривалентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Медицинский Совет. 2016;(19):103-108. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-103-108>
17. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, редакторы. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017.
18. Audisio RA, Icardi G, Isidori AM, et al. Public health value of universal HPV vaccination. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2016;97:157-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.07.015>
19. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. The Lancet Global Health. 2016;4(7):e453-63. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30099-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30099-7)
20. Ибрагимова МК, Цыганов ММ, Чурруксаева ОН, и др. Анализ выживаемости больных ВПЧ-ассоциированным и ВПЧ-негативным раком шейки матки. Инфекция и иммунитет. 2019;9(3-4):595-599. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-3-4-595-599>
21. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2019;68(32):698-702. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3>
22. Cheng MA, Farmer E, Huang C, et al. Therapeutic DNA Vaccines for Human Papillomavirus and Associated Diseases. Human Gene Therapy. 2018;29(9):971-996. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2017.197>
23. Velentzis LS, Brotherton JML, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. Climacteric. 2019;22(6):596-602. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1600500>
24. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. New England Journal of Medicine. 2007;356(19):1928-43. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061760>
25. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. New England Journal of Medicine. 2007;19(56):1915-27. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061741>
26. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. Epidemiology and Infection. 2016;144(3):449-68. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268815002198>
27. Simoens S, Bento-Abreu A, Merckx B, et al. Health Impact and Cost-Effectiveness of Implementing Gender-Neutral Vaccination With the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Belgium. Frontiers in Pharmacology. 2021;12:628434. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.628434>
28. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. Virus Research. 2017;231:119-127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.12.017>
29. Белокриницкая ТЕ, Фролова НИ, Турanova ОВ, и др. Результаты тестирования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе материала. Гинекология. 2017;19(1):56-62.
30. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens. A systematic review of evidence from clinical trials. Vaccine. 2020;38(6):1302-1314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.017>
31. Bergman H, Buckley BC, Villanueva G, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;2019(11):CD013479. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013479>
32. Bogani G, Serati M, Roberti Maggiore UL, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women who had vaccination against HPV. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2019;147(2):233-237. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12934>

33. Li Y, Zhu P, Wu M, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus vaccine coadministered with other vaccines in individuals aged 9-25 years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(2):119-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.092>
34. Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, et al. The Use of Both Therapeutic and Prophylactic Vaccines in the Therapy of Papillomavirus Disease. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:188. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00188>
35. Аляутдина ОС, Дармостукова МА. Современные аспекты вакцинации против вируса папилломы человека. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018;6(3):111-117. DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-111-117>
36. Stanley M. HPV vaccines: alternative dosage schedules. *Expert Review of Vaccines*. 2019;18(12):1309-1316. DOI: <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1704261>
37. Gallay C, Miranda E, Schaefer S, et al. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment. *Sexually Transmitted Infections*. 2016;92(1):19-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2014-051977>
38. Hufbauer M, Akgül B. Molecular Mechanisms of Human Papillomavirus Induced Skin Carcinogenesis. *Viruses*. 2017;9(7):187. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9070187>
39. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2017;390(10108):2143-2159. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31821-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31821-4)
40. Баранов АА, Плакида АВ, Намазова-Баранова ЛС, и др. Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16(2):101-110. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i2.2007>

References

1. Prilepskaya VN, Dovletkhanova ER. Features of diagnosis, clinical presentation and treatment of diseases associated with human papillomavirus infection. *Gynecology*. 2013;15(5):7-12. Russian.
2. Gretsova OP, Kaprin AD, Starinsky VV, et al. Modern state of cancer registry of the Russian Federation. In: Oncology of the reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment. Proceedings of the 1-st National Congress, May 19-21, 2016. Moscow: OOO "KVAZAR"; 2016:64-65. Russian.
3. Chisova VI, Starinsky VV, Petrova GV, editors. The state of cancer care for the population of Russia in 2007. Moscow: FGU MNIOI im. P.A. Gertseva Rosmedtehnologiy; 2008. Russian.
4. Antonsson A, Erfurt C, Hazard K, et al. Prevalence and type spectrum of human papillomaviruses in healthy skin samples collected in three continents. *Journal of General Virology*. 2003;84(7):1881-1886. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.18836-0>
5. Muñoz N, Bosch F, de Sanjosé S. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(6):518-527. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641>
6. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in Medical Virology*. 2015;25(S1):2-23. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>
7. Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene*. 2003;22:5201-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206554>
8. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(5):F55-F70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>
9. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;11:CD013479. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013479>
10. Haskins-Coulter T, Southern J, Andrews N, et al. Reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) vaccines in a randomized single blind trial in healthy UK adolescent females. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2017;13(6):1412-1420. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1277846>
11. Murillo R, Ordóñez- Reyes C. Human papillomavirus (HPV) vaccination: from clinical studies to immunization programs. *International Journal of Gynecological Cancer*.

2019;29(8):1317-1326.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000582>

12. Pattyn J, Van Keer S, Tjalma W, et al. Infection and vaccine-induced HPV-specific antibodies in cervicovaginal secretions. A review of the literature. *Papillomavirus Research*. 2019;8:100185. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100185>

13. Kostinov MP, Lukachev IV. Possibilities of enhancement of vaccine prophylaxis in contemporary Russia. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2016;4:60-65. Russian. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-4-60-65>

14. Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;5:CD009069. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>

15. Zaridze DG, Mukeria AF, Stilidi IS. Vaccination against HPV is the most effective of the known methods of primary prevention of malignant tumors. *Practical oncology*. 2020;21(2):3-34. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31917/2102123>

16. Dyakov IA. Pharmacoeconomic efficiency of quadrivalent vaccine to prevent HPV-associated diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(19):103-108. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-103-108>

17. Caprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertseva – filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii; 2017. Russian.

18. Audisio RA, Icardi G, Isidori AM, et al. Public health value of universal HPV vaccination. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;97:157-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.07.015>

19. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *The Lancet Global Health*. 2016;4(7):e453-63. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30099-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30099-7)

20. Ibragimova MK, Tsyanov MM, Churuksaeva ON, et al. Assessing survival rate of HPV-positive and HPV-negative cervical cancer patients. *Russian Journal of Infection and Immunology*. 2019;9(3-4):595-599. Russian. DOI:

<https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-3-4-595-599>

21. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019;68(32):698-702. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3>

22. Cheng MA, Farmer E, Huang C, et al. Therapeutic DNA Vaccines for Human Papillomavirus and Associated Diseases. *Human Gene Therapy*. 2018;29(9):971-996. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2017.197>

23. Velentzis LS, Brotherton JML, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019;22(6):596-602. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1600500>

24. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(19):1928-43. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061760>

25. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*. 2007;19(56):1915-27. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061741>

26. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiology and Infection*. 2016;144(3):449-68. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268815002198>

27. Simoens S, Bento-Abreu A, Merckx B, et al. Health Impact and Cost-Effectiveness of Implementing Gender-Neutral Vaccination With the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Belgium. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:628434. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.628434>

28. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Research*. 2017;231:119-127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.12.017>

29. Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Turanova OV, et al. Results of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples. *Gynecology*. 2017;19(1):56-62. Russian.

30. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared

to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens. A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2020;38(6):1302-1314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.017>

31. Bergman H, Buckley BC, Villanueva G, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(11):CD013479. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013479>

32. Bogani G, Serati M, Roberti Maggiore UL, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women who had vaccination against HPV. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019;147(2):233-237. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12934>

33. Li Y, Zhu P, Wu M, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus vaccine co-administered with other vaccines in individuals aged 9-25 years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(2):119-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.092>

34. Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, et al. The Use of Both Therapeutic and Prophylactic Vaccines in the Therapy of Papillomavirus Disease. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:188. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00188>

35. Alyautdina OS, Darmostukova MA. Modern aspects of human papillomavirus vaccination. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2018;6(3):111-117. Russian. DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-111-117>

36. Stanley M. HPV vaccines: alternative dosage schedules. *Expert Review of Vaccines*. 2019;18(12):1309-1316. DOI: <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1704261>

37. Gallay C, Miranda E, Schaefer S, et al. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment. *Sexually Transmitted Infections*. 2016;92(1):19-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2014-051977>

38. Hufbauer M, Akgül B. Molecular Mechanisms of Human Papillomavirus Induced Skin Carcinogenesis. *Viruses*. 2017;9(7):187. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9070187>

39. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*.

2017;390(10108):2143-2159. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31821-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31821-4)

40. Baranov AA, Plakida AV, Namazova-Baranova LS, et al. Analysis of the Economic and Socio-Demographic Burden of HPV-Associated Diseases and the Cost-Effectiveness of HPV Vaccination in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(2):101-110. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i2.2007>

Статья поступила в редакцию 15 декабря 2020 г.

Поступила после доработки 30 января 2021 г.
Принята к печати 17 февраля 2020 г.

Received 15 December 2020

Revised 30 January 2021

Accepted 17 February 2020

Информация об авторах

Елена Владимировна Енькова, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: enkova@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>.

Елена Владимировна Киселева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: e.v.kiseleva@vrngmu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6195-3740>.

Ольга Викторовна Хоперская, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: smv250587@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>.

Станислав Вячеславович Шамарин, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: shamarin-med@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>.

Екатерина Сергеевна Духанина, аспирант по научной специальности 14.00.01 – Акушерство и гинекология ФГБОУ ВО «Воронежский гос-

ударственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: katerina-des@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0455-8322>.

Елена Яковлевна Сенцова, врач акушер-гинеколог БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №1», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: 4663602@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2816-5363>.

Information about the authors

Elena V. Enkova, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: enkova@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>.

Elena V. Kiseleva, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: e.v.kiseleva@vrngmu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6195-3740>.

Olga V. Khoperskaya, Cand. Sci. (Medicine), Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: smv250587@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0003-4199-8156>.

Stanislav V. Shamarin, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: shamarin-med@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0002-9259-180X>.

Ekaterina S. Dukhanina, Post-graduate Student in scientific specialty 14.00.01 – Obstetrics and Gynecology, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: katerina-des@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0455-8322>.

Elena Y. Sentsova, Obstetrician-gynecologist at the Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1, Voronezh, Russia, E-mail: 4663602@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2816-5363>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-10

УДК 612.67:616-005

Когнитивная дисфункция у пациентов с хронической систолической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста

А.А. Зарудский^{1,2} , Е.А. Перуцкая^{1,2} , Д.Н. Перуцкий^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

² Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», ул. Некрасова, д. 8/9, г. Белгород, 308007, Российская Федерация

Автор для переписки: А.А. Зарудский (zarudskyaa@mail.ru)

Резюме

Актуальность: В настоящее время непрерывно увеличивается число пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) пожилого и старческого возраста. Синдром когнитивных расстройств является одним из наиболее распространенных в гериатрической практике. При этом наличие когнитивных нарушений в значительной степени способствует нарушению терапии у пациентов с ХСН. **Цель исследования:** Изучение распространенности когнитивных нарушений у пациентов 65 лет и старше с систолической хронической сердечной недостаточностью, выявление предикторов когнитивной дисфункции в данной группе больных. **Материалы и методы:** Основную группу составили пациенты 65 лет и старше с ХСН ($n = 240$) со снижением фракции выброса (ФВ) менее 50%. Первую контрольную группу составили больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями того же возраста без признаков сердечной недостаточности ($n = 200$); вторую контрольную группу – пациенты с систолической ХСН со сниженной ФВ (ФВ менее 50%) не старше 55 лет ($n = 200$). **Результаты:** Среди пациентов основной группы 82% больных имеют когнитивные нарушения различной степени выраженности. У больных основной группы определяется достоверное снижение баллов MMSE по сравнению с обеими контрольными группами. Выявлена достоверная прямая корреляция между баллами MMSE и ФВ, обратная корреляция между ММЛЖ, индексом старческой астении SHARE и баллами MMSE. Наибольшей силой обладает взаимосвязь ФВ и MMSE (R Спирмена = 0,84; $p < 0,00001$). Снижение $\text{ФВ} \leq 43\%$ у больных основной группы характеризуется наличием когнитивных нарушений с чувствительностью 96,94% и специфичностью равной 90,91% ($p < 0,0001$). **Заключение:** Когнитивная дисфункция представлена у очень значительного числа больных с ХСН пожилого и старческого возраста. При этом вероятность

наличия когнитивных нарушений прямо пропорциональна величине снижения ФВ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; когнитивная дисфункция; фракция выброса

Для цитирования: Зарудский АА, Перуцкая ЕА, Перуцкий ДН. Когнитивная дисфункция у пациентов с хронической систолической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(2):195-201. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-10

Cognitive dysfunction in elderly patients with chronic systolic heart failure

Aleksandr A. Zarudsky^{1,2} , Elena A. Perutskaya^{1,2} , Dmitri N. Perutskiy^{1,2} 

¹ Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

² St. Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital,
8/9 Nekrasov St., Belgorod, 308007, Russia

Corresponding author: Aleksandr A. Zarudsky (zarudskya@mail.ru)

Abstract

Background: Nowadays, we can see a rapid increase in systolic chronic heart failure patients. Cognitive decline is one of the most frequent and important among geriatric syndromes. Cognitive dysfunction of patients with CHF may lead to mismatch in a therapy prescribed. **The aim of the study:** To estimate prevalence of cognitive dysfunction in elderly patients with CHF, analyzing cardiac predictors of cognitive decline in this group of patients. **Materials and methods:** 3 groups of patients were examined. 240 patients with CHF with depressed EF 65+ years old were included in the main group. 2 control groups were presented: one group with patients 65+ years old with no evidence of heart failure ($n = 200$), another one – patients with systolic CHF ($EF < 50\%$) less than 55 years old ($n = 200$). **Results:** 82% from patients with systolic CHF had cognitive dysfunction. Patients in the main group had significantly lower MMSE score values compared to both control groups. We have observed a significant direct correlation between EF and MMSE value, an inverse correlation between MMSE and IMMLV, MMSE and SHARE frailty index. $EF \leq 43\%$ in the main group of patients is related with cognitive dysfunction with a sensitivity = 96.94% and specificity = 90.91% ($p < 0.0001$). **Conclusion:** Cognitive decline is very common in patients with systolic CHF ≥ 65 years old. Prevalence of cognitive decline is directly related with a value of EF.

Keywords: heart failure; cognitive dysfunction; ejection fraction

For citation: Zarudsky AA, Perutskaya EA, Perutskiy DN. Cognitive dysfunction in elderly patients with chronic systolic heart failure. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):195-201. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-10

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из ведущих

проблем современной медицины. При этом совершенствование методов профилактики

сердечно-сосудистых событий и увеличение продолжительности жизни приводит к не-прерывному росту числа больных с ХСН пожилого и старческого возраста [1]. По всем существующим прогнозам, количество таких пациентов во всем мире и в нашей стране должно неуклонно расти [1, 2].

В последние десятилетия достигнут серьезный прогресс в ведении пациентов с ХСН со сниженной сократимостью миокарда ЛЖ. Современная медикаментозная терапия, дополнительные средства (кардиовертер-дефибриллятор, ресинхронизирующая терапия) позволяет улучшить прогноз в этой категории больных [2, 3]. Вместе с тем, эта разница несколько нивелируется у пациентов старших возрастных групп [4]. Одной из причин, которые способствуют снижению прогностической значимости эффективной терапии является наличие у пациентов неблагоприятных гериатрических синдромов, важнейшим из которых является синдром когнитивных расстройств [5]. Наличие когнитивных нарушений в значительной степени способствует нарушению приема назначенной пациенту терапии, невыполнению рекомендаций по немедикаментозной терапии.

Целью нашей работы явилось изучение распространенности когнитивных нарушений у пациентов 65 лет и старше с систолической хронической сердечной недостаточностью, выявление предикторов когнитивной дисфункции в данной группе пациентов.

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленной цели исследования были сформированы три группы пациентов. Основную группу составили пациенты 65 лет и старше с ХСН ($n = 240$) со снижением фракции выброса (ФВ) менее 50%. Первую контрольную группу – КГ1 составили больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями того же возраста без признаков сердечной недостаточности ($n = 200$); вторую контрольную группу (КГ2) – пациенты с систолической ХСН не старше 55 лет ($n = 200$).

Обследование пациентов проходило в период с 2014 по 2017 гг. на базе кардио-

логического отделения №1 ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница», г. Белгород.

Критерии исключения из основной группы:

- 1) выраженная острая декомпенсация ХСН с клиникой отека легких/кардиогенного шока при поступлении;
- 2) чрезкожное коронарное вмешательство или кардиохирургическое пособие во время госпитализации;
- 3) наличие заболеваний костно-суставной системы, значительно ограничивающих способности пациента к передвижению;
- 4) отказ пациента от участия в исследовании.

Распределение пациентов основной и контрольной групп по полу оказалось равноценным. Процентное соотношение мужчины/женщины составило 78,33/21,67 – для основной группы, 71/29 – в первой и 76/24 – во второй контрольной группе. Возраст пациентов основной группы ($71,37 \pm 6,18$) и КГ1 ($69,96 \pm 3,96$) также достоверно не различается между собой ($Z = 0,8434$; $p = 0,3900$, нд). Возраст пациентов КГ2 ($45,80 \pm 7,05$) достоверно ниже, чем в группах старше 65 лет, что соответствует задачам исследования ($Z = 12,77$; $p < 0,000001$ при сравнении КГ1 и ОГ; $Z = 12,21$ при сравнении КГ2 и ОГ; $p < 0,000001$).

Систолическая дисфункция миокарда ЛЖ подтверждалась снижением ФВ менее 50% по методу Симпсона в 2x-камерной и 4x-камерной позиции. Попытка разделить пациентов с систолической дисфункцией миокарда на больных с низкой и промежуточной ФВ [6] значительно уменьшает количество больных в каждой подгруппе и «размывает» статистические закономерности. Поэтому все пациенты были объединены в одну группу с ФВ менее 50% без выделения вышеописанных подгрупп у пациентов основной группы.

Дополнительно оценивались ИМ-МЛЖ и соотношение E/e' (пик Е трансмитрального потока/подвижность фиброзного кольца митрального клапана), как ин-

дикатор диастолических расстройств. Когнитивная функция оценивалась общепризнанным опросником Mini Mental State Examination (MMSE – краткая оценка психического статуса) [7]. Для оценки возможного наличия синдрома старческой астении и его влияния на когнитивную функцию использовали определение с помощью электронного калькулятора индекса старческой астении SHARE [8].

Для статистической обработки использовали программы Stat Plus Professional, 2015 и MedCalc версия 12.7.0.0. Нормальность выборки подтверждалась критерием Шапиро-Уилкса. Далее в параметрических выборках использовался t-критерий для зависимых и независимых переменных, для сравнения непараметрических независимых переменных использовался критерий Манна-Уитни, непараметрических зависимых переменных – критерий Вилкоксона. За уровень статистической значимости принималось значение $p < 0,05$. При определении значимых взаимосвязей использовали коэффициенты корреляции R Спирмена. За достоверные взаимосвязи принимали, удовлетворяющие условию $p < 0,05$. Отсекающие точки, их

чувствительность, специфичность, предсказательная ценность были определены с помощью ROC-анализа в программе MedCalc при достоверности взаимосвязи между выборками $p < 0,05$.

Результаты исследования: В обеих контрольных группах не имеют когнитивных нарушений лишь 43% пациентов, что, вероятно связано с тем, что контрольные группы составлены не из «условно здоровых добровольцев», а из пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (рисунок). При этом пациенты старшей возрастной группы в подавляющем большинстве страдают артериальной гипертензией, которая, наряду с возрастом является неоспоримым фактором когнитивных нарушений [9, 10].

Среди пациентов основной группы 82% больных имеют когнитивные нарушения, а 17% страдают деменцией легкой или умеренной степени выраженности (рисунок). Представленные данные убедительно свидетельствуют о высокой распространенности когнитивных нарушений у больных с кардиальной патологией в целом и, прежде всего, у пациентов с систолической ХСН 65 лет и старше.



Рис. Распространенность (в %) и значимость когнитивных нарушений у пациентов различных групп

Fig. Prevalence (in %) and severity of cognitive dysfunction in different groups of patients.

Проведена оценка результата, полученного при сравнении разных групп с по-

мощью шкалы MMSE. Средний балл по шкале MMSE составил $26,04 \pm 2,73$ для па-

циентов основной группы; $26,63 \pm 1,82$ для больных КГ1 ($Z = -3,15035$, $p = 0,00163$); $27,29 \pm 2,69$ для пациентов КГ2 ($Z = -3,64067$, $p = 0,00027$). Прежде всего, исследование подтверждает традиционное представление о роли возраста в прогрессировании когнитивных расстройств. Обе группы пациентов старше 65 лет имеют меньший средний балл по шкале MMSE, чем больные ХСН не старше 55 лет. Однако, для основной группы характерны более низкие показатели когнитивной функции при сравнении с представителями обеих контрольных групп. а полученные различия являются высоко достоверными.

Особо важным представляется достоверное снижение когнитивных показа-

телей основной группы при сравнении с пациентами того же возраста при отсутствии систолической дисфункции миокарда. Полученные данные позволяют утверждать о роли систолической ХСН в прогрессировании когнитивных нарушений у данной группы больных. В этой связи очень показательным является отсутствие достоверных различий при сравнении контрольных групп ($Z = 0,1820$; $p = 0,856$).

При анализе результатов MMSE тестирования в основной группе больных выявлены следующие корреляционные взаимосвязи между баллами MMSE-теста и другими изучаемыми показателями (таблица).

Таблица

Корреляционные взаимосвязи между изучаемыми показателями и полученными баллами по шкале MMSE в основной группе больных

Correlation relationships between the studied parameters and the scores obtained on the MMSE scale in the main group of patients

Table

Показатель	R Спирмена	Статистическая значимость
ФВ	0,8350	$p < 0,00001$
e/e'	0,0711	$p = 0,6629$; нд
ИММЛЖ	- 0,3588	$p = 0,0105$
SHARE	-0,40	$p = 0,0105$
ИСА	-0,1016	$p = 0,1701$, нд.

Таким образом, выявлены три статистически значимые корреляционные взаимосвязи: прямая связь между ФВ ЛЖ и баллами MMSE и обратные для ИММЛЖ и SHARE. При этом наибольшей силой обладает взаимосвязь ФВ и MMSE. Взаимосвязь между ФВ и когнитивным дефицитом у пациентов основной группы является сильной и очень высоко достоверной. Следовательно, именно показатель ФВ является определяющим в развитии когнитивной дисфункции у пациентов с ХСН старших возрастных групп.

Дополнительно к статистической обработке с помощью корреляции Спирмена мы провели ROC-анализ для выявления тех значений ФВ, которые являются критическими для возникновения когнитив-

ной дисфункции. По данным ROC анализа снижение $\Phi B \leq 43\%$ характеризуется наличием когнитивных нарушений различной степени выраженности с чувствительностью 96,94% и специфичностью равной 90,91%. Показатель является высоко достоверным ($p < 0,0001$).

Выводы:

- Более чем $\frac{3}{4}$ пациентов с систолической ХСН пожилого и старческого возраста имеют когнитивные нарушения различной степени выраженности;

- Выявлены прямые корреляционные взаимосвязи между ФВ ЛЖ и баллами MMSE и обратные для MMSE и ИММЛЖ, MMSE и индекса старческой астении SHARE. При этом самая сильная взаимосвязь определяется между выраженностью

когнитивной дисфункции и степенью снижения ФВ (R Спирмена = 0,84; p <0,00001);

3. Снижение ФВ≤43% является несомненным кардиальным предиктором когнитивных нарушений, сопряженным с наличием когнитивной дисфункции у пациентов с систолической ХСН 65 лет и старше с чувствительностью 96,94% и специфичностью равной 90,91% (p <0,0001).

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Фомин ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>

2. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острые декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>

3. Alvarez-Alvarez B, García-Seara J, Martínez-Sande JL, et al. Cardiac resynchronization therapy outcomes in patients under nonoptimal medical therapy. Journal of Arrhythmia. 2018;34(5):548-555. DOI: <https://doi.org/10.1002/joa3.12101>

4. Dodson JA, Chaudhry SI. Geriatric conditions in heart failure. Current Cardiovascular Risk Reports. 2012;6(5):404-410. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12170-012-0259-8>

5. An J, Li H, Tang Z, et al. Cognitive Impairment and Risk of All-Cause and Cardiovas-

cular Disease Mortality Over 20-Year Follow-up: Results From the BLSA. Journal of the American Heart Association. 2018;7(15):e008252. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAH.117.008252>

6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure. 2016;18(8):891-975. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>

7. Onwuekwe IO. Assessment of Mild Cognitive Impairment with Mini Mental State Examination Among Adults in Southeast Nigeria. Annals of Medical and Health Sciences Research. 2012;2(2):99-102. DOI: <https://doi.org/10.4103/2141-9248.105653>

8. Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, et al. A Frailty Instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). BMC Geriatrics. 2010;10:57. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-57>

9. Остроумова ОД, Черняева МС. Артериальная гипертония, когнитивные нарушения и деменция: взгляд кардиолога. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(9):117-125. DOI: <https://doi.org/10.17116/jneuro2018118091117>

10. Цырлин ВА, Кузьменко НВ, Плисс МГ. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: причины и механизмы возникновения. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):496-507. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-5-496-507>

References

1. Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>

2. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8-158. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>

3. Alvarez-Alvarez B, García-Seara J, Martínez-Sande JL, et al. Cardiac resynchronization therapy outcomes in patients under nonoptimal medical therapy. *Journal of Arrhythmia.* 2018;34(5):548-555. DOI: <https://doi.org/10.1002/joa3.12101>
4. Dodson JA, Chaudhry SI. Geriatric conditions in heart failure. *Current Cardiovascular Risk Reports.* 2012;6(5):404-410. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12170-012-0259-8>
5. An J, Li H, Tang Z, et al. Cognitive Impairment and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Over 20-Year Follow-up: Results From the BLSA. *Journal of the American Heart Association.* 2018;7(15):e008252. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008252>
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure.* 2016;18(8):891-975. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>
7. Onwuekwe IO. Assessment of Mild Cognitive Impairment with Mini Mental State Examination Among Adults in Southeast Nigeria. *Annals of Medical and Health Sciences Research.* 2012;2(2):99-102. DOI: <https://doi.org/10.4103/2141-9248.105653>
8. Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, et al. A Frailty Instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatrics.* 2010;10:57. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-57>
9. Ostroumova OD, Cherniaeva MS. Arterial hypertension, cognitive disorders and dementia: a view of a cardiologist. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(9):117-125. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118091117>
10. Tsyrin VA, Kuzmenko NV, Pliss NG. Hypertension and cognitive disorders: causes and underlying mechanisms. "Arterial'naya Gipertenzija" ("Arterial Hypertension"). 2018;24(5):496-507. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-5-496-507>

Статья поступила в редакцию 28 мая 2020 г.
Поступила после доработки 26 февраля 2021 г.
Принята к печати 19 марта 2021 г.

Received 28 May 2020
Revised 26 February 2021
Accepted 19 March 2021

Информация об авторах

Александр Александрович Зарудский, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», врач кардиологического отделения №1 ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: zarudskyaa@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3480-5849>.

Елена Александровна Перуцкая, врач отделения функциональной диагностики ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: l.perutsky@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2251-6625>.

Дмитрий Николаевич Перуцкий, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», врач отделения функциональной диагностики ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: d_perutsky@yahoo.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-1102>.

Information about the authors

Aleksandr A. Zarudsky, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor at the Department of Hospital Therapy, Belgorod State National Research University, Cardiologist in the 1st cardiac department, St. Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia, E-mail: zarudskyaa@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3480-5849>.

Elena A. Perutskaya, Doctor at the Department of Functional Diagnostics, St. Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia, E-mail: l.perutsky@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2251-6625>.

Dmitri N. Perutskiy, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor at the Department of Hospital Therapy, Belgorod State National Research University, Doctor at the Department of Functional Diagnostics, St. Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia, E-mail: d_perutsky@yahoo.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-1102>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-11

УДК 616.89-08:159.9

Эффекты психофармакотерапии и приверженность пациентов лечению: взаимообусловленность в рамках биopsихосоциальной парадигмы

М.Ю. Сорокин , Н.Б. Лутова , В.Д. Вид , М.А. Хобейш ,
О.В. Макаревич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», ул. Бехтерева, д. 3, г. Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация
Автор для переписки: М.Ю. Сорокин (m.sorokin@list.ru)

Резюме

Актуальность: Ожидаемые в клинике эффекты психофармакотерапии определяются изменениями дофаминовой и серотониновой нейротрансмиссии, которые в свою очередь могут определять у пациентов нарушения мотивационных процессов. **Цель исследования:** Изучить взаимосвязи получаемой психотропной терапии с биологическими, психологическими и социальными факторами приверженности пациентов психиатрическому лечению. **Материалы и методы:** 83 пациента, госпитализированные в связи с экзацербацией для подбора терапии. Социо-демографические, анамнестические данные собраны из медицинской документации. Использованы оригинальный Опросник оценки мотивации к лечению и Шкала медикаментозного комплайенса. Проведён дисперсионный анализ при $p \leq 0.05$. Подсчёты размеров эффектов (ES) проводили с использованием Cohen's d и Cramer's V. **Результаты:** Принимавшие атипичный антипсихотик пациенты отличались меньшей длительностью заболевания и редкими госпитализациями ($ES=0.68$ и 0.47). Терапию двумя нейролептиками получали только бездетные и одинокие пациенты ($ES=0.32$). Анамнестические нарушения комплайенса различались в подгруппах пациентов, получавших типичные и атипичные нейролептики ($ES=0.74$). Была произведена объективизация структуры мотивации пациентов к лечению: больные, принимавшие амбулаторно типичные антипсихотики, меньше опирались на собственные знания и навыки способов преодоления заболевания при принятии решения о лечении ($ES=0.64$) и характеризовались низкой интенсивностью терапевтической мотивации ($ES=0.6$). Вне зависимости от класса, прием антидепрессантов был связан с улучшением инсайта пациентов на заболевание, однако неспецифическая интенсификация мотивации к лечению происходила лишь на фоне получения антидепрессивной терапии в сочетании со стабилизаторами настроения ($ES=0.64$). **Заключение:** Длительная приверженность пациентов психофармакотерапии является не только социально-психологическим конструктом, но и

биологическим процессом, подверженным влиянию назначаемых в клинической практике нейротропных препаратов.

Ключевые слова: комплайенс; мотивация к лечению; приверженность к лечению; психофармакотерапия; антипсихотики; антидепрессанты; социальные факторы

Для цитирования: Сорокин МЮ, Лутова НБ, Вид ВД, и др. Эффекты психофармакотерапии и приверженность пациентов лечению: взаимообусловленность в рамках биopsихосоциальной парадигмы. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(2):202-214. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-11

Effects of psychopharmacotherapy and patients' adherence: interdependence within the biopsychosocial paradigm

Mikhail Yu. Sorokin , Natalia B. Lutova , Viktor D. Wied ,
Maria A. Khobeysh , Olga V. Makarevich 

V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology,
3 Bekhterev St., Saint-Petersburg, 192019, Russia
Corresponding author: Mikhail Yu. Sorokin (m.sorokin@list.ru)

Abstract

Background: The expected effects of psychopharmacology in the clinic are mediated by changes in dopamine and serotonin neurotransmission that can determine impaired motivational processes in patients. **The aim of the study:** To study associations between psychopharmacotherapy and biological, psychological, and social factors of patients` medication adherence. **Materials and methods:** 83 patients hospitalized due to exacerbation for selection of therapy. Socio-demographic and medical history data were taken from medical records. The original Treatment Motivation Assessment Questionnaire and the Medical Compliance Scale were used. Dispersion analysis with $p \leq 0.05$ was performed. Effect sizes (ES) were calculated using Cohen's d and Cramer's V. **Results:** Patients taking atypical antipsychotics were characterized by shorter duration of illness and infrequent hospitalizations (ES=0.68 and 0.47). Only childless and single patients were treated with two antipsychotics (ES=0.32). Past non-compliance varied in subgroups of patients receiving typical and atypical antipsychotics (ES=0.74). The structure of patients' motivation for treatment was objectivized: outpatients treated with typical antipsychotics less often relied on their own knowledge and skills to overcome the disease making a decision about their treatment (ES=0.64) and had lower motivation (ES=0.6). Regardless of their class, the use of antidepressants was associated with better insight. However, unspecific intensification of treatment motivation occurred only when antidepressants were used in combination with mood stabilizers (ES=0.64). **Conclusion:** Patients' long-term adherence to psychopharmacotherapy is not only a socio-psychological construct, but also a biological process influenced by the neurotropic drugs prescribed in clinical practice.

Keywords: patient compliance; motivation; medication adherence; psychopharmacology; antipsychotic agents; antidepressive agents; social factors

For citation: Sorokin MYu, Lutova NB, Wied VD, et al. Effects of psychopharmacotherapy and patients' adherence: interdependence within the biopsychosocial paradigm. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):202-214. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-11

Введение. Общеизвестна распространность медикаментозного нонкомплайенса среди пациентов с психическими расстройствами [1]. Систематизация причин нарушения больным приверженности медикаментозной терапии позволила выявить наиболее значимые из них. Факторами низкой приверженности лечению являются низкая критика к болезни, стигма, прогрессирующие нарушения психических функций в виде ухудшения мотивационно-волевой регуляции, нарастание социальной дезадаптации на фоне интенсивной психо-продуктивной или негативной симптоматики [2]. Кроме того, полифармация и связанный с ней сложный режим медикаментозной терапии также способствует снижению комплайенса [3, 4]. В обзоре 402 исследований с 53463 участниками показано, что различия в эффективности 32 антипсихотиков незначительны и больше касаются развития побочных эффектов [5]. Вместе с тем, стратегии выбора врачами психофармакотерапии могут быть основаны не только на анализе симптоматики, течения заболевания и переносимости терапии, но и на парамедицинских факторах: трудовом и семейном статусе пациентов, их поле и возрасте, низком инсайте на заболевание, а также условиях оказания помощи и недобровольной госпитализации [6].

Ожидаемые в клинической практике эффекты психофармакотерапии зачастую опосредуются изменениями дофаминовой и серотониновой нейротрансмиссии. За счет первых достигаются улучшения регуляции поведения человека, мотивационных процессов и обучения [7, 8]. Вторые связаны с реализацией исполнительских функций и, также, мотивации к ним [9]. При этом первичное обращение к врачу, целенаправленное поведение, связанное с

приемом рекомендованного лечения, динамическое отслеживание его эффектов является сложным комплексом поведенческих реакций пациентов, однозначная оценка которых представляет существенные трудности. С одной стороны, регуляция поведения оказывается в перекрестной взаимосвязи с назначаемой терапией, с другой стороны – длительный приём нейротропных препаратов, модулирующих мотивационные процессы, может определять изменения приверженности пациентов приёму антипсихотиков и антидепрессантов. Таким образом, натуралистические условия оценки приверженных и неприверженных терапии пациентов, а также сравнение их существенных характеристик представляют интерес для рассмотрения в качестве факторов, связанных с формированием комплайентного поведения пациентов на амбулаторном этапе лечения.

Гипотеза исследования состояла в предположении, что приверженность психиатрических пациентов лечению является биopsихосоциальным феноменом, компоненты которого доступны для объективной оценки.

Цель исследования. Изучение взаимосвязи получаемой пациентами психотропной терапии с предполагаемыми биологическими, психологическими и социальными факторами их приверженности лечению на момент обращения за стационарной психиатрической помощью. Задачи исследования включали: 1) исследование роли клинических факторов в приеме пациентами психофармакотерапии, 2) определение места социальных факторов в психофармакотерапии, которой пациенты длительно остаются привержены, 2) исследование связи психофармакотерапии с инструментальной оценкой мотивации па-

циентов к лечению, инсайтом на заболевание и поведением в ходе терапии.

Материалы и методы исследования. Тип исследования – обсервационное. Критериями включения в исследование были: 1) добровольное информированное согласие на участие в исследовании, 2) добровольная госпитализация в психиатрический стационар в связи с обострением психического состояния с целью подбора терапии, 3) нахождение на этапе становления ремиссии, 4) возраст от 18 до 70 лет. Критерии невключения: 1) невозможность пациента понять смысл и выполнять процедуры исследования в силу актуального психического статуса. В исследование были включены 83 пациента, госпитализированные в отделение интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева с период января 2017-го по декабрь 2018-го года.

Регистрация социо-демографических и анамнестических данных пациентов, в том числе проводившейся ранее психофармакотерапии проводилась по данным медицинской документации. Оценка мотивации к лечению была проведена с помощью оригинального самоопросника для пациентов (ОцМЛ), обладающего высокой надежностью (α Кронбаха 0,842) и продемонстрировавшего свою валидность [9-11]. Врачами заполнялась Шкала медикаментозного комплайенса [2], позволяющая, в частности, оценить особенности поведения пациентов в процессе психофармакотерапии, их инсайт на заболевание (п. 2.1), когнитивный статус (п. 2.8), а также выраженность продуктивной и негативной симптоматики, (пп. 2.2 и 2.3), уровень социальной дезадаптации (п. 2.7) по шкалам BPRS, SANS, GAF.

Использованы дескриптивные статистики, сравнение групп для параметрических данных – с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и t-критерия Стьюдента; для непараметрических – H-критерия Краскела-Уоллеса и U-критерия Манна-Уитни; для номинальных шкал – χ^2 Пирсона. Параметры распределе-

ния данных оценивались по z-критерию Колмогорова-Смирнова. Результаты исследования представлены с указанием средних и их стандартных отклонений ($M \pm S.D.$). В случае выявления межгрупповых различий с уровнем достоверности $p \leq 0,05$ высчитывали также размеры наблюдаемых эффектов (Cohen's d и Cramer's V). Оценка размера эффекта проводилась по общепринятым критериям: слабый 0,10-0,29, умеренный 0,3-0,49, сильный $\geq 0,50$. При сопоставлении номинальных признаков с более чем двумя градациями интерпретация размера эффекта проводилась с поправкой на число степеней свободы и указанием пороговых значений для слабого/умеренного/сильного эффекта.

Протокол исследования прошел экспертизу соответствия требованиям Хельсинкской декларации и одобрен к проведению Независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

Результаты и их обсуждение.

Социо-демографическая и клиническая характеристика выборки.

Среди обследованных пациентов число мужчин составило 32 человека (39%), женщин – 51 (61%). Средний возраст участников исследования 36 ± 13 лет, длительность заболевания – 12 ± 11 лет, количество госпитализаций – 5 ± 4 . Доля пациентов, имеющих среднее образование – 21%, профессиональное – 27%, высшее – 52%. Работающих – 44%, состоящих в браке – 39%, имеющих детей – 35%. В соответствии с МКБ-10 исследованная выборка включала пациентов с заболеваниями группы шизофрении (F2) – 67%, с аффективными расстройствами (F3) – 15%, невротическими и личностными (F4+F6) – 9%, а также органическими заболеваниями (F0) – 9%. Психопродуктивная симптоматика выше 60 баллов по шкале BPRS была выявлена у 25% пациентов, от 40 до 60 баллов – у 58%, менее 40 – у 17%. Доля выборки в 31% имела выраженную негативную симптоматику с оценкой по шкале SANS более 60 баллов, умеренную (30-60 баллов) – у 33% пациентов, слабую (менее 30 баллов) – 36%. Выраженность социальной дезадаптации по шкале GAF более 60

баллов была у 30% выборки (“сохранные” пациенты), от 40-60 баллов – у 55%, еще 15% пациентов были наиболее дезадаптированы (менее 40 баллов).

Получали нейролептическую терапию 64 пациента (77%), причем 11 из них (13%) – сочетанную из препаратов 1-го и 2-го поколений. Арипипразол принимали 8 человек, кветиапин – 13, клозапин – 4, оланзапин – 6, рисперидон или палиперидон – 8, сульпирид – 5, галопериодол – 7, зуклопентиксол – 2, трифлуоперазин – 4, флуепентиксол – 3, “малые нейролептики” (хлорпротиксен, тиоридазин) – 4. Антидепрессанты принимали 24 пациента (29%), в том числе 19 человек (23%) в комбинации с нейролептиками, 7 (8%) – с тимостабилизаторами. Антидепрессивная терапия включала трициклические антидепрессанты (8 пациентов, 10%), группу СИОЗС (11 человек, 13%), препараты с двойным механизмом действия (5 человек, 6%). При этом 17-ти пациентам, включенным в исследование, ранее не назначалась психо-

тропная терапия, либо они прекратили ее прием по собственному решению до госпитализации.

Взаимосвязь клинических факторов и фармакотерапии.

Пациенты, получавшие один или два антипсихотика, в отличие от не принимавших нейролептики перед госпитализацией, имели различия в течении заболевания (рис. 1). Первые – дольше болели (Cohen's $d=0,68$ и $0,76$ соответственно, при $p\leq 0,05$) и ранее большее количество раз госпитализировались (Cohen's $d=0,87$ и 1.43 соответственно, $p\leq 0,05$). При этом получение больными на амбулаторном этапе типичных и атипичных нейролептиков также было связано с достоверными различиями в длительности (Cohen's $d=0,68$, $p\leq 0,05$) и количестве госпитализаций у них (Cohen's $d=0,47$, $p\leq 0,05$). Эти сведения подтверждают известные данные о взаимосвязи антипсихотической полипрагмазии и характеристик течения заболевания пациентов [12, 13].

Клинические факторы и фармакотерапия

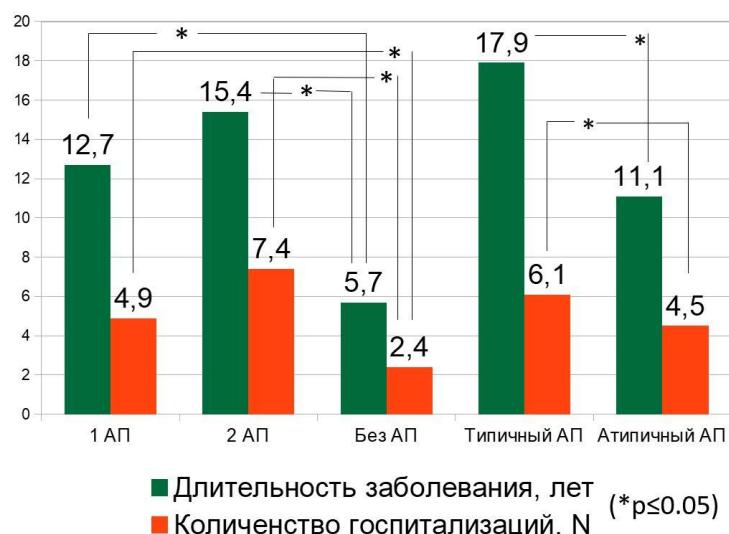


Рис. 1. Взаимосвязь характеристик течения заболевания и длительной приверженности пациентов к отдельным вариантам психофармакотерапии.

Fig. 1. Correlation of the characteristics of the course of the disease and long-term adherence of patients to certain variants of psychopharmacotherapy.

Примечание: АП – антипсихотический препарат, 1АП – прием одного антипсихотического препарата на амбулаторном этапе перед экзацербацией, 2АП – прием двух антипсихотических препаратов на амбулаторном этапе перед экзацербацией, Без АП – отсутствие или отказ от антипсихотической терапии, предшествующие госпитализации.

Note: АП – antipsychotic drug, 1АП – 1 antipsychotic intake before exacerbation, 2АП – 2 antipsychotic intake before exacerbation, Без АП – absence of refusion of antipsychotic intake before exacerbation.

По оценкам лечащих врачей в соответствии со шкалой медикаментозного комплайенса выраженные когнитивные нарушения имела половина исследованной выборки. Снижение когнитивной продуктивности чаще встречалось среди пациентов, получавших арипипразол и кветиапин (50% и 20% соответственно), реже у принимавших оланzapин и сульпирид (по 30% среди когнитивно сохранных больных, $\chi^2=11.3$; $p=0.045$). За исключением этих находок, не было выявлено зависимости между получаемой пациентами на амбулаторном этапе лечения психотропной терапией, количеством одновременно принимавшихся препаратов и выраженностью психопатологии (продуктивной и негативной симптоматики, а также социальной дезадап-

тации). С учётом того, что выбор антипсихотика врачом зачастую бывает мотивирован интенсивностью симптоматики пациента [14], полученные данные позволяют сделать предварительный вывод о сопоставимой эффективности длительного приёма разных препаратов, применяемых в России для коррекции как продуктивных, так и негативных симптомов.

Взаимосвязь социальных факторов и психофармакотерапии.

С равной частотой среди больных, амбулаторно не получавших антипсихотическую терапию и получавших один класс антипсихотиков, встречались как имеющие детей, так и бездетные пациенты: соответственно 47% и 53%, 39% и 61% (рис. 2).

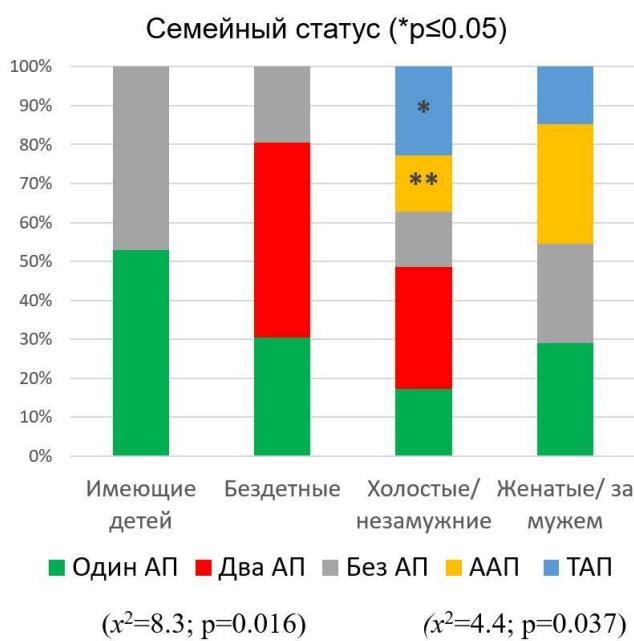


Рис. 2. Взаимосвязь семейных характеристик и длительной приверженности пациентов к отдельным вариантам психофармакотерапии.

Fig. 2. Relationship between family characteristics and long-term patients' adherence to the certain psychopharmacotherapy.

Примечание: АП – антипсихотический препарат, ААП – приём атипичного антипсихотического препарата на амбулаторном этапе перед экзацербацией, ТАП – приём типичного антипсихотического препарата на амбулаторном этапе перед экзацербацией, Без АП – отсутствие или отказ от антипсихотической терапии, предшествующие госпитализации.

Note: АП – antipsychotic drug, ААП – atypical antipsychotic intake before exacerbation, ТАП – typical (conventional) antipsychotic intake before exacerbation, Без АП – absence of refusal of antipsychotic intake before exacerbation.

При этом сочетанную антипсихотическую терапию двумя нейролептиками получали только последние (Cramer's $V=0,32$, размер эффекта при $df=3$ боль-

шой). Аналогичные пропорциональные соотношения были выявлены в отношении больных, состоявших и не состоявших в браке: 47% и 53%, 45% и 55%, 100%

(Cramer's V=0,39, размер эффекта при df=3 большой). Кроме того, антипсихотики 1-го поколения чаще получали пациенты, не вступившие в брак; напротив, вероятность приёма препаратов 2-го поколения была практически равной (73% и 27%, 46% и 54%, Cramer's V=0,29). Выявленные ранее взаимосвязи социо-демографических параметров пациентов и паттернов проводимой им психофармакотерапии включали прежде лишь эффекты возраста и этнических различий [15, 16].

Среди пациентов, встречавших адекватное отношение к медикации со стороны своего окружения, чаще был распространен прием антидепрессантов, чем его отсутствие (75% и 25%). При отрицательном отношении друзей или семьи пациента встречались лишь не принимавшие антидепрессанты больные ($\chi^2=9,8$; Cramer's V=0,67, p=0,05). Таким образом, полученные сведения о приверженности пациентов медикаментозной терапии во взаимосвязи с фактором семьи дополняют известные данные об эффекте микросоциального

окружения на приверженность антипсихотической терапии [17].

Взаимосвязь мотивационно-поведенческих характеристик и терапии.

Анамнестические нарушения комплайенса по-разному были представлены в подгруппах пациентов, получавших типичные и атипичные нейролептики ($\chi^2=10,9$; Cramer's V=0,74, размер эффекта при df=3 большой, p=0,03) (рис. 3). У первых встречались прием не рекомендованных врачом лекарств и самовольное снижение дозировок (67% и 33% соответственно). У вторых практически в равной степени были представлены как самостоятельные прекращения терапии, так и отсутствие нарушений комплайенса, соответственно 44% и 35%. Взаимосвязи паттернов поведения пациентов в ходе лечебного процесса и принимаемой ими фармакотерапии ранее описывалась в литературе [18], однако они касались лишь применения тимостабилизаторов и депонпрепаратов, а также эффекта досрочных выписок из стационара.

Анамнез нарушений приверженности терапии (ШМК п.1.5) AAP-внешний круг, ТАП - внутренний

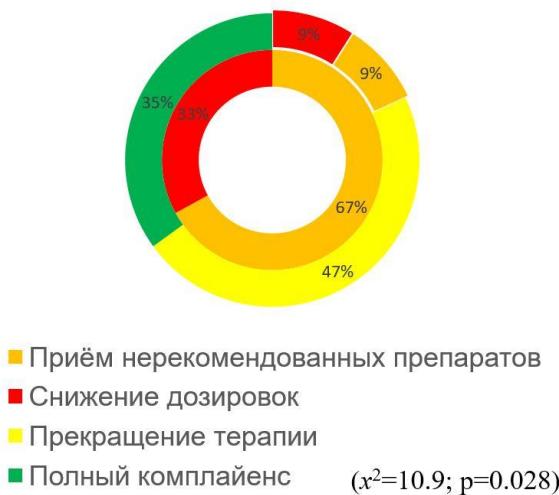


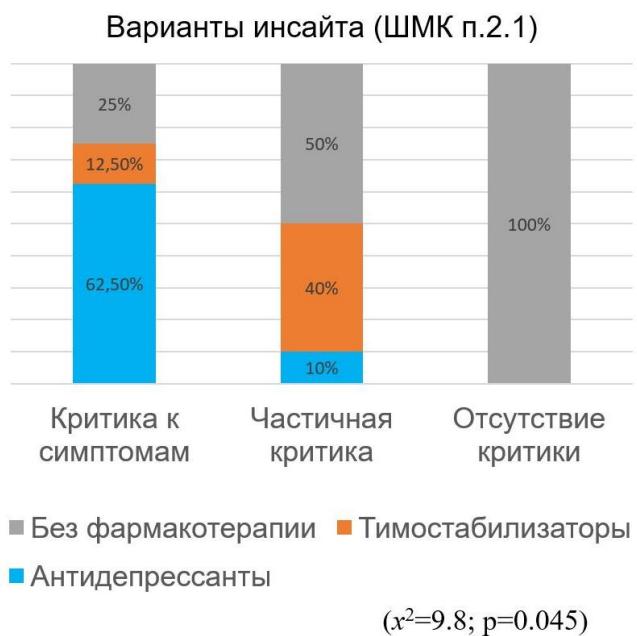
Рис. 3. Взаимосвязь типа длительной терапии пациентов с поведенческими паттернами в структуре медикаментозного комплайенса.

Fig. 3. Relationship between the type of long-term psychopharmacotherapy and behavioral manifestations of medication compliance.

Примечание: ААП – приём атипичного антипсихотического препарата на амбулаторном этапе перед экзацербацией, ТАП – приём типичного антипсихотического препарата на амбулаторном этапе перед экзацербацией.
Note: AAP (outer circle) – atypical antipsychotic intake before exacerbation, TAP (inner circle) – typical antipsychotic intake before exacerbation.

По данным Шкалы медикаментозного комплайенса, среди больных, демонстрировавших критику к симптомам заболевания, преобладали принимавшие антидепрессанты (62,5%), реже встречались пациенты, не получающие психотропной терапии или получающие только тимостабилизаторы (25% и 12,5% соответственно). Аналогично, в пропорции 10%-40%-50%, фрагментарная критика определялась чаще среди пациентов без антидепрессивной те-

рапии. Полное отсутствие инсайта встречалось только у пациентов, не получавших психотропной терапии ($\chi^2=9,8$; Cramer's $V=0,47$, размер эффекта при $df=4$ большой, $p=0,045$) (рис. 4). Взаимообусловленность инсайта на заболевание и психофармакотерапии многократно описаны в литературе, однако ранее преимущественное внимание уделялось связи с приемом антипсихотиков [17, 19].



$$(x^2=9.8; p=0.045)$$

Рис. 4. Взаимосвязь типа длительной терапии пациентов с инсайтом на заболевание.

Fig. 4. Relationship between the type of long-term psychopharmacotherapy and disease awareness.

Примечание: ШМК – шкала медикаментозного комплайенса.

Note: ШМК – medication compliance scale, item 2.1.

Наиболее существенным из полученных результатов была объективация структуры мотивации пациентов к лечению, сформированной на фоне конкретного варианта получаемой ими психофармакотерапии (рис. 5). Больные, принимавшие амбулаторно антипсихотики 1-го поколения по сравнению с получавшими препараты 2-го поколения имели искажения мотивационных установок: меньше опирались на собственные знания и навыки способов преодоления заболевания при принятии решения о лечении (фактор 1 ОцМЛ; Со-

hen's $d=0,64$, $p\leq 0,05$). Это приводило к достоверному снижению у них суммарной интенсивности мотивации (суммарный балл ОцМЛ; Cohen's $d=0,6$, $p\leq 0,05$). При этом существенно более высокие показатели мотивации к лечению демонстрировали также пациенты, получавшие сочетанную антидепрессивную и нормотимическую терапию по сравнению с принимавшими антидепрессанты без тимостабилизаторов (суммарный балл ОцМЛ; Cohen's $d=0,64$, $p\leq 0,05$).

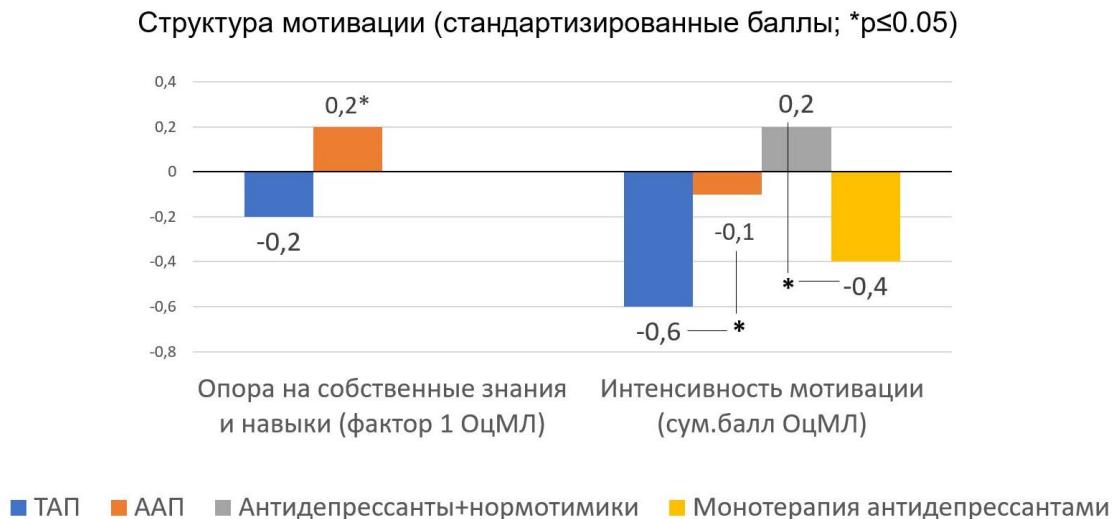


Рис. 5. Различия в структуре и интенсивности мотивации к лечению в зависимости от типа длительной терапии пациентов.

Fig. 5. Differences in the structure and intensity of motivation for treatment depending on the type of long-term therapy of patients.

Примечание: ААП – приём атипичного антипсихотического препарата на амбулаторном этапе перед экзацербацией, ТАП – приём типичного антипсихотического препарата на амбулаторном этапе перед экзацербацией, ОцМЛ – опросник оценки мотивации к лечению.

Note: ААП (orange) – atypical antipsychotic intake before exacerbation; ТАП (blue) – typical antipsychotic intake before exacerbation; (gray) – antidepressants with stabilizers; (yellow) – antidepressants without stabilizers; ОцМЛ – treatment motivation assessment questionnaire; фактор 1 ОцМЛ – фактор 1: reliance on own knowledge and skills to overcome the disease.

Интерпретация полученных данных.

Проведенное исследование подтвердило исследовательскую гипотезу. Специфика нейрохимического профиля нейротропных препаратов, наряду с социально-психологическими и клиническими характеристиками пациентов являются параметрами, взаимообусловливающими поведение, направленное на следование лечебной программе. В проведённом исследовании не учитывались потенциальные эффекты, связанные с различием доз принимавшихся препаратов. Однако все анализированные пациенты получали препараты в рамках диапазонов рекомендованных терапевтических доз, а более надёжная оценка фармакокинетики требовала бы проведения дорогостоящих фармакогенетических анализов и лекарственного мониторинга. В целом, ограниченность выборки и обсервационно-анамnestический характер ис-

следования определяют его пилотный характер. Тем не менее, полученные результаты позволяют предварительно судить, что характер психопатологической симптоматики в случае развития обострения на фоне приёма поддерживающего лечения не определяется принимавшейся больными психофармакотерапией.

Виды нарушений медикаментозного комплайенса, выявленные у больных, длительно получающих антипсихотики 1-го поколения, связаны с их меньшей склонностью опираться на собственные знания и навыки способов преодоления заболевания. Эти мотивационные предрасположенности сочетаются у них не столько с приёмом не рекомендованных препаратов и снижением доз вопреки полученным от врача инструкциям, но и с общим снижением интенсивности терапевтической мотивации. Здесь важно учитывать, что длительное следование рекомендованному приёму

препаратов 1-го поколения, а также комбинаций типичных и атипичных нейролептиков, вероятно, в значительной степени поддерживается клиническими и социальными факторами пациентов: их семейным положением, более тяжёлым течением заболевания и, возможно, низкой эффективностью относительно негативной симптоматики [5].

Особый тип взаимосвязи выявлен между мотивацией к лечению у больных психическими расстройствами и получаемой ими антидепрессивной терапией. В определенной степени это может быть связано с прокогнитивным эффектом и снижением ангедонии, опосредующими активацию части нейрохимических составляющих феномена мотивации [20, 21, 22]. Вне зависимости от класса, прием антидепрессантов связан с улучшением инсайта пациентов на заболевание, однако неспецифическая интенсификация мотивации к лечению происходит лишь фоне получения антидепрессивной терапии в сочетании со стабилизаторами настроения. В свою очередь, длительная приверженность тимоаналептической терапии также опосредуется социальными факторами, а именно адекватным отношением окружения пациентов к психофarmacотерапии.

Заключение. Приверженность пациентов психофarmacотерапии является биopsихосоциальным феноменом, поскольку в его реализации участвуют не только факторы течения заболевания, социальной поддержки больных, их психологических установок и поведенческих стереотипов, но и биохимическая природа назначаемой терапии. Таким образом, достижение удовлетворительного медикаментозного комплайенса требует от врача не только всестороннего анализа психосоциальных параметров пациента, но и понимания нейрохимических эффектов назначаемых классов психотропных препаратов в отношении мотивационных процессов пациента.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:487-497. DOI: <https://doi.org/10.1056/EEJMra050100>
2. Лутова НБ, Незнанов НГ, Вид ВД. Комплайенс в психиатрии и способ его оценки. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2008;1:8-13.
3. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. New-York: WHO; 2003.
4. Лутова НБ, Вид ВД. Кратность приема дозы рисполепта и лекарственный комплайенс больных. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2005;7(3):141-44.
5. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for acute treatment for adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10202):939-951. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
6. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014;17(7):1083-93. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145712000399>
7. Berke JD. What does dopamine mean? *Nature Neuroscience*. 2018;21(6):787-93. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0152-y>
8. Sumiyoshi T, Kunugi H, Nakagome K. Serotonin and dopamine receptors in motivational and cognitive disturbances of schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience*. 2014;8:395. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00395>
9. Сорокин МЮ, Лутова НБ, Вид ВД. Типология больных психическими расстройствами в зависимости от структуры мотивации к лечению и приверженности терапии. Социальная и клиническая психиатрия. 2018;28(2):12-7.

10. Sorokin MYu, Lutova NB, Wied VD. The Role of Treatment Motivation Subsystems in the Overall Structure of Compliance in Patients Undergoing Psychopharmacotherapy. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017;47(8):890-94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-017-0486-z>

11. Сорокин МЮ. Распространённость внешней стигматизации у психически больных и её взаимосвязь с мотивацией к лечению. *Неврологический вестник*. 2016;XLVIII(2):73-7. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb14010>

12. Farrell C, Brink J. The Prevalence and Factors Associated With Antipsychotic Polypharmacy in a Forensic Psychiatric Sample. *Frontier in Psychiatry*. 2020;11:263. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00263>

13. Kahve AC, Kaya H, Çakıl AG, et al. Multiple antipsychotics use in patients with schizophrenia: Why do we use it, what are the results from patient follow-ups? *Asian Journal of Psychiatry*. 2020;52:102063. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102063>

14. Bartoli F, Ostuzzi G, Crocamo C, et al. STAR Network Depot Investigators*. Clinical correlates of paliperidone palmitate and aripiprazole monohydrate prescription for subjects with schizophrenia-spectrum disorders: findings from the STAR Network Depot Study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2020;35(4):214-20. DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000317>

15. Ponto T, Ismail NI, Abdul Majeed AB, et al. A prospective study on the pattern of medication use for schizophrenia in the outpatient pharmacy department, Hospital Tengku Ampuan Rahimah, Selangor, Malaysia. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. 2010;32(6):427-32. DOI: <https://doi.org/10.1358/mf.2010.32.6.1477907>

16. Heald AH, Stedman M, Farman S, et al. Links between the amount of antipsychotic medication prescribed per population at general practice level, local demographic factors and medication selection. *BMC Psychiatry*. 2020;20:528. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02915-3>

17. El Abdellati K, De Picker L, Morrens M. Antipsychotic Treatment Failure: A Systematic Review on Risk Factors and Interventions for Treatment Adherence in Psychosis. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14:531763. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.531763>

18. Botha UA, Koen L, Joska JA, et al. The revolving door phenomenon in psychiatry:

comparing low-frequency and high-frequency users of psychiatric inpatient services in a developing country. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2010;45(4):461-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-009-0085-6>

19. Meier J, Becker T, Patel A, et al. Effect of medication-related factors on adherence in people with schizophrenia: a European multi-centre study. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*. 2010;19(3):251-9. DOI: <https://doi.org/10.1017/s1121189x00001184>

20. Germans MK, Kring AM. Hedonic deficit in anhedonia: support for the role of approach motivation. *Personality and Individual Differences*. 2000;28(4):659-672. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(99\)00129-4](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(99)00129-4)

21. Mahableshwaker AR, Zajecka J, Jacobson W, et al. A randomized, placebo-controlled active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015;22(8):2025-2037. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.52>

22. Bravio P, Corsini G, Riva MA, et al. Chronic vortioxetine treatment improves the responsiveness to an acute stress-acting through the ventral hippocampus in a glucocorticoid way. *Pharmacological Research*. 2019;142:14-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.02.006>

References

1. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:487-497. DOI: <https://doi.org/10.1056/EEJMra050100>
2. Lutova NB, Neznanov NG, Wied VD. Compliance in psychiatry and methods of its assessed. *Psikiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. Russian. 2008;1:8-13.
3. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. New-York: WHO; 2003.
4. Lutova NB, Wied VD. Frequency rate of Risoprolpt's dose and patients compliance. *Psikiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. Russian. 2005;7(3):141-44.
5. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for acute treatment for adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10202):939-951. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
6. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the

treatment of schizophrenia. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2014;17(7):1083-93. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145712000399>

7. Berke JD. What does dopamine mean? Nature Neuroscience. 2018;21(6):787-93. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0152-y>

8. Sumiyoshi T, Kunugi H, Nakagome K. Serotonin and dopamine receptors in motivational and cognitive disturbances of schizophrenia. Frontiers in Neuroscience. 2014;8:395. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00395>

9. Sorokin MYu, Lutova NB, Wied VD. Typology of psychiatric patients in regard motivation and treatment engagement. Socialnaya i klinicheskaya psikiatriya. Russian. 2018;28(2):12-7.

10. Sorokin MYu, Lutova NB, Wied VD. The Role of Treatment Motivation Subsystems in the Overall Structure of Compliance in Patients Undergoing Psychopharmacotherapy. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2017;47(8):890-94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-017-0486-z>

11. Sorokin MYu. Prevalence of social stigmatization in psychiatric patients and its correlation with motivation for treatment. Neurology Bulletin. 2016;XLVIII(2):73-7. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb14010>

12. Farrell C, Brink J. The Prevalence and Factors Associated With Antipsychotic Polypharmacy in a Forensic Psychiatric Sample. Frontier in Psychiatry. 2020;11:263. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00263>

13. Kahve AC, Kaya H, Çakıl AG, et al. Multiple antipsychotics use in patients with schizophrenia: Why do we use it, what are the results from patient follow-ups? Asian Journal of Psychiatry. 2020;52:102063. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102063>

14. Bartoli F, Ostuzzi G, Crocamo C, et al. STAR Network Depot Investigators*. Clinical correlates of paliperidone palmitate and aripiprazole monohydrate prescription for subjects with schizophrenia-spectrum disorders: findings from the STAR Network Depot Study. International Clinical Psychopharmacology. 2020;35(4):214-20. DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000317>

15. Ponto T, Ismail NI, Abdul Majeed AB, et al. A prospective study on the pattern of medication use for schizophrenia in the outpatient pharmacy department, Hospital Tengku Ampuan Rahimah, Selangor, Malaysia. Methods and Find-

ings in Experimental and Clinical Pharmacology. 2010;32(6):427-32. DOI: <https://doi.org/10.1358/mf.2010.32.6.1477907>

16. Heald AH, Stedman M, Farman S, et al. Links between the amount of antipsychotic medication prescribed per population at general practice level, local demographic factors and medication selection. BMC Psychiatry. 2020;20:528. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02915-3>

17. El Abdellati K, De Picker L, Morrens M. Antipsychotic Treatment Failure: A Systematic Review on Risk Factors and Interventions for Treatment Adherence in Psychosis. Frontiers in Neuroscience. 2020;14:531763. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.531763>

18. Botha UA, Koen L, Joska JA, et al. The revolving door phenomenon in psychiatry: comparing low-frequency and high-frequency users of psychiatric inpatient services in a developing country. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 2010;45(4):461-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-009-0085-6>

19. Meier J, Becker T, Patel A, et al. Effect of medication-related factors on adherence in people with schizophrenia: a European multi-centre study. Epidemiologia e Psichiatria Sociale. 2010;19(3):251-9. DOI: <https://doi.org/10.1017/s1121189x00001184>

20. Germans MK, Kring AM. Hedonic deficit in anhedonia: support for the role of approach motivation. Personality and Individual Differences. 2000;28(4):659-672. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(99\)00129-4](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(99)00129-4)

21. Mahableshwaker AR, Zajecka J, Jacobson W, et al. A randomized, placebo-controlled active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. Neuropsychopharmacology. 2015;22(8):2025-2037. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.52>

22. Bravio P, Corsini G, Riva MA, et al. Chronic vortioxetine treatment improves the responsiveness to an acute stress-acting through the ventral hippocampus in a glucocorticoid way. Pharmacological Research. 2019;142:14-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.02.006>

Статья поступила в редакцию 10 февраля 2021 г.

Поступила после доработки 15 марта 2021 г.
Принята к печати 2 апреля 2021 г.

Received 10 February 2021

Revised 15 March 2021

Accepted 2 April 2021

Информация об авторах

Михаил Юрьевич Сорокин, кандидат медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: m.sorokin@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>.

Наталия Борисовна Лутова, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: lutova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9481-7411>.

Виктор Давыдович Вид, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: wied@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7334-2165>.

Мария Александровна Хобейш, младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: mariakhobeysh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8860-986X>.

Ольга Владимировна Макаревич, младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: lysska@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6058-8289>.

Information about the authors

Mikhail Yu. Sorokin, Cand. Sci. (Medicine), Academic Secretary at the V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia, E-mail: m.sorokin@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>.

Natalia B. Lutova, Doct. Sci. (Medicine), Chief Researcher, Head of the Department of Integrative Pharmacotherapy of Patients with Mental Disorders, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia, E-mail: lutova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9481-7411>.

Viktor D. Wied, Doct. Sci. (Medicine), Chef Researcher at the Department of Integrative Pharmacotherapy of Patients with Mental Disorders, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia, E-mail: wied@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7334-2165>.

Maria A. Khobeysh, Junior Research Assistant at the Department of Integrative Pharmacotherapy of Patients with Mental Disorders, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia, E-mail: mariakhobeysh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8860-986X>.

Olga V. Makarevich, Junior Research Assistant at the Department of Integrative Pharmacotherapy of Patients with Mental Disorders, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia, E-mail: lysska@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6058-8289>.