

Евразийский Союз Ученых.  
Серия: медицинские, биологические и химические науки

Ежемесячный научный журнал

№ 7 (108)/2023 Том 1

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Макаровский Денис Анатольевич**

AuthorID: 559173

Заведующий кафедрой организационного управления Института прикладного анализа поведения и психолого-социальных технологий, практикующий психолог, специалист в сфере управления образованием.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

• **Карпенко Юрий Дмитриевич**

AuthorID: 338912

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Лаборатория эколого-гигиенической оценки отходов (Москва), доктор биологических наук.

• **Малаховский Владимир Владимирович**

AuthorID: 666188

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Факультеты, Факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра нелекарственных методов терапии и клинической физиологии (Москва), доктор медицинских наук.

• **Ильясов Олег Рашитович**

AuthorID: 331592

Уральский государственный университет путей сообщения, кафедра техносферной безопасности (Екатеринбург), доктор биологических наук

• **Косс Виктор Викторович**

AuthorID: 563195

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, НИИ спортивной медицины (Москва), кандидат медицинских наук.

• **Калинина Марина Анатольевна**

AuthorID: 666558

Научный центр психического здоровья, Отдел по изучению психической патологии раннего детского возраста (Москва), кандидат медицинских наук.

• **Сырочкина Мария Александровна**

AuthorID: 772151

Пфайзер, вакцины медицинский отдел (Екатеринбург), кандидат медицинских наук

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Художник: Валегин Арсений Петрович  
Верстка: Курпатова Ирина Александровна

Адрес редакции:

198320, Санкт-Петербург, Город Красное Село, ул. Геологическая, д. 44, к. 1, литера А

E-mail: [info@euroasia-science.ru](mailto:info@euroasia-science.ru) ;

[www.euroasia-science.ru](http://www.euroasia-science.ru)

Учредитель и издатель ООО «Логика+»

Тираж 1000 экз.

# СОДЕРЖАНИЕ

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

|   |  |
|---|--|
| <i>Abdullayev A.S., Nadirli Z.O.</i><br>SUPRASCAPULAR FORAMEN. CASE REPORT. ....3   | <i>Логинов В.В.</i><br>ОСОБЕННОСТИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ<br>ПОЛИЭФИРНОЙ НЕНАСЫЩЕННОЙ СМОЛЫ .....16   |
| <i>Зиеведенова С. С., Алимходжаева Л.Т.,<br/>Норбекова М.Х.</i><br>ОПУХОЛЕВО-ИНФИЛЬТРАТИРУЮЩИЕ<br>ЛИМФОЦИТЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....6 | <i>Можгинский Ю.Б.</i><br>ПСИХОПАТОЛОГИЯ И ДЕКОНСТРУКЦИЯ .....20   |
| <i>Лалаян Р.С., Барашиян Л.Г.,<br/>Барило А.В., Красина Е.А.</i><br>ПНЖК КАК ОДНА ИЗ ОСНОВ НУТРИТИВНОГО<br>СТАТУСА.....13                   | <i>Kariev G.M., Muminov M.D.</i><br>NON-INVASIVE AND NEUROIMAGING DIAGNOSTIC<br>ASPECTS OF ACUTE TRANSIENT HYDROCEPHALUS<br>AGAINST CRANIOCEREBRAL TRAUMA.....25 |

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

UDC 611.717.1

---

### SUPRASCAPULAR FORAMEN. CASE REPORT.

---

*Abdullayev A.S.*

*Azerbaijan Medical University, Department of Human Anatomy and Medical Terminology,  
Head of Department, Associate Professor, Ph.D. in Medicine*

*Nadirli Z.O.*

*Azerbaijan Medical University, Department of Human Anatomy and Medical Terminology,  
Ph.D. in Medicine*

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.108.1836

#### ABSTRACT

The material for the study was 45 scapulae from the bone collection of the Department of Human Anatomy and Medical Terminology of the Azerbaijan Medical University. On one scapula, we have identified a case of complete ossification of the superior transverse scapular ligament, or, in other words, the suprascapular foramen. Using a Vernier caliper, the length of the upper, medial, and lateral borders of the scapula, as well as the width and length of the suprascapular foramen, were calculated. The results of the study showed that the length of the lateral border of the scapula was 167 mm, the upper edge was 76.24 mm long, and the length of the medial edge was 170 mm. The suprascapular foramen was 8.41 mm long and 6.15 mm wide.

**Key words:** suprascapular foramen, superior transverse scapular ligament, suprascapular notch, ossification.

The etiology of suprascapular neuropathy may include repetitive overhead movements, traction due to rupture of the rotator cuff, and compression due to a mass lesion in the suprascapular or spinoglenoid notch. It is important to be aware of neuropathy affecting the suprascapular nerve [1, p.2348-64; 2, p.33-4]. The suprascapular ligament (also called the superior transverse ligament) traverses the suprascapular notch and transforms it into a foramen through which the suprascapular nerve passes. The suprascapular vessels lie above the ligament. The suprascapular nerve is a branch of the superior trunk of the brachial plexus and conducts fibers from C5, C6. The nerve passes back over the clavicle and over the shoulder. At the same time, it lies deep in the trapezius muscle. Reaching the upper edge of the scapula, it passes back through the suprascapular notch (below the transverse ligament of the scapula, or superior transverse scapular ligament). It enters the supraspinous fossa and supplies the supraspinatus muscle. The nerve then wraps around the spinoglenoid notch and enters the infraspinous fossa, where it ends with branches to the infraspinatus muscle. It also gives off branches to the shoulder joint and the acromioclavicular joint [3, 472 p.]. The dorsal surface of the scapula faces posterolaterally. This surface is divided into two fossae by the spine of the scapula. These fossae are a smaller supraspinous fossa, which is above, and a larger infraspinous fossa, which is below. The supraspinous and infraspinous fossae have connections via the spinoglenoid notch between the lateral end of the spine and the neck of the scapula. The superior border is thin and sharp. It is the shortest and has a suprascapular notch at the junction with the root of the coracoid process [4, 620 p.].

Based on the foregoing, it follows that the suprascapular notch plays one of the key roles in the occurrence of pathological conditions of the suprascapular nerve. Given this important point, studies were undertaken based on the classification of a

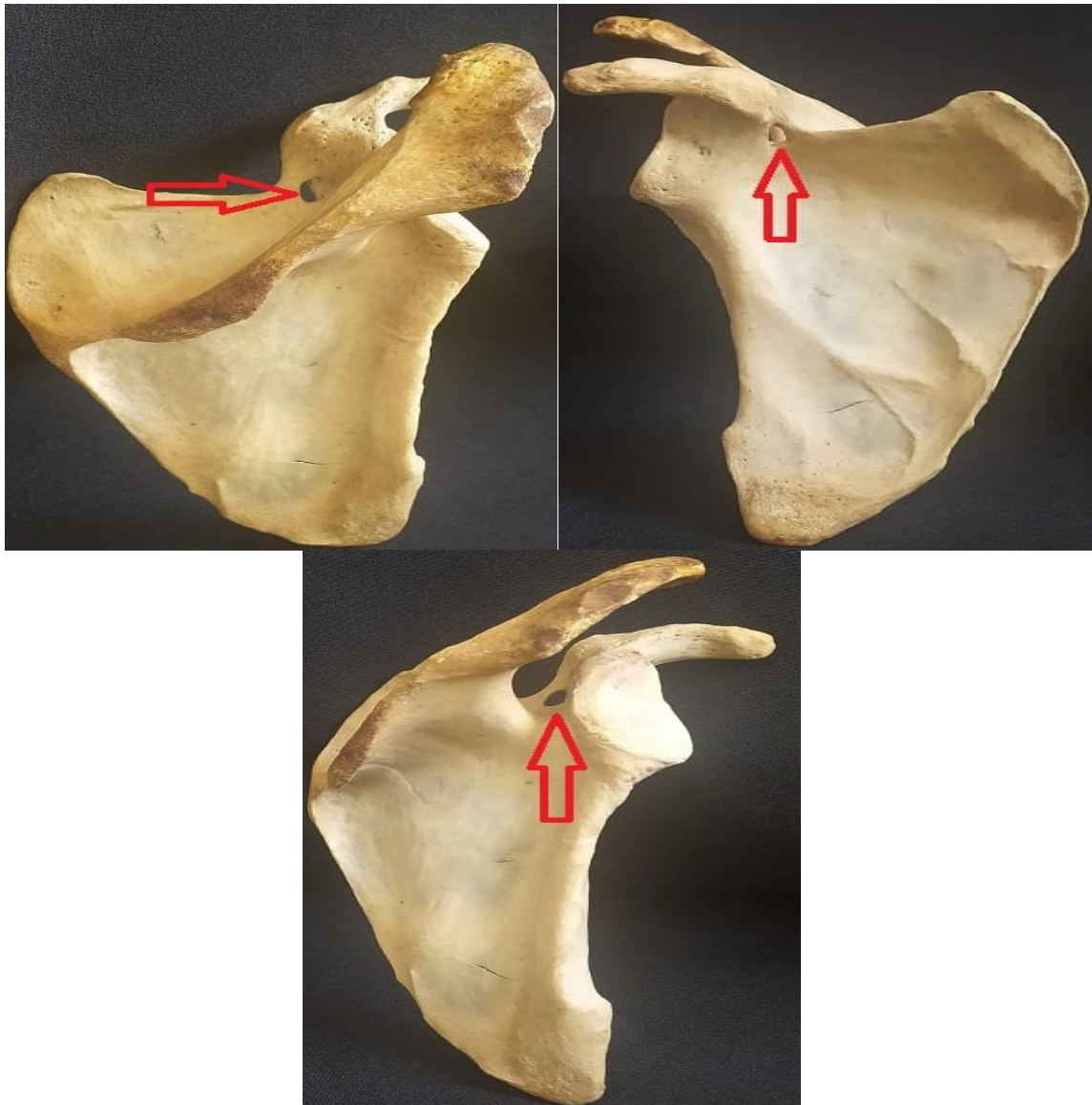
suprascapular notch. Most often, authors use the classification [5, p.447-51]. Under this classification, six types of the suprascapular notch have been proposed; of these, the last two affect, respectively, the partial and complete ossification of the superior transverse scapular ligament. Because suprascapular nerve entrapment syndrome can be caused by complete ossification of the superior transverse scapular ligament with the formation of the suprascapular foramen and other morphometric variations of the suprascapular notch, knowledge of such variations is essential for clinicians to make the correct diagnosis and plan the most appropriate surgical intervention. This ossified ligament reduces the suprascapular space to half its original size. This is one of the factors provoking infringement of the suprascapular nerve. Anatomical and radiological information about the ossification of the superior transverse scapular ligament has great importance. It may be useful to clinicians, radiologists, and surgeons dealing with suprascapular nerve entrapment [6, p.7-10; 7, p.3-4; 8, p.157-60].

In the case report we described, we touched on the case of complete ossification of the superior transverse scapular ligament.

Material and methods of the investigation. The material for the study was 45 scapulae from the bone collection of the Department of Human Anatomy and Medical Terminology of the Azerbaijan Medical University. Age and sex data were unknown. On one scapula, we have identified a case of complete ossification of the superior transverse scapular ligament, or, in other words, the suprascapular foramen. Using a Vernier caliper, the length of the upper, medial, and lateral borders of the scapula, as well as the width and length of the suprascapular foramen, were calculated.

The results of the investigation and their discussion. The results of the study showed that the length of the lateral border of the scapula was 167 mm,

the upper edge was 76.24 mm long, and the length of the medial edge was 170 mm (fig. 1).



*Figure 1. Scapula with suprascapular foramen. The foramen is indicated by a red arrow.*

The suprascapular foramen was 8.41 mm long and 6.15 mm wide, according to our study.

Comparing our study with the relevant literature, we came to the conclusion that the formation of the suprascapular foramen and its involvement in the occurrence of pathological conditions of the suprascapular nerve are very actively discussed. [9, p.781-7] a total of 86 human scapulae were used in their study. For each suprascapular notch, three measurements were defined and collected: maximum depth (MD), upper (STD), and middle (MTD) transverse diameter. The analysis made it possible to identify five types of SSN. Type I has a greater maximum depth than the superior transverse diameter (24.4%). Type II has equal MD, STD, and MTD (2.3%). Type III has a superior transverse diameter greater than the maximum depth (54.7%). Type IV had a bony foramen (7%). Type V is characterized by a discrete notch (11.6%). Types I and III were divided into three subtypes: A (MTD was longer than STD), B

(equal,  $MTD = STD$ ), and C (reverse,  $MTD < STD$ ). The superior transverse scapular ligament was completely and partially ossified in 7 and 23.3% of cases, respectively.

According to [10, p.1345-1349] superior transverse scapular ligament showed six types: (1) band-shaped in 11 cases; 2) fan-shaped in 27 cases; 3) triangular-shaped in 5 cases; 4) linear type in 2 cases; 5) bifid in 1 case; and 6) absent in 1 case. An ossified type of STCL was detected in three cases. There were statistically significant differences in length ( $P = 0.009$ ), medial width ( $P = 0.001$ ), and lateral width ( $P = 0.029$ ) of the three types of fan-shaped, band-shaped, and triangular-shaped. However, there was no statistical difference in the middle width of the three types of suprascapular foramen ( $P = 0.340$ ). [11, p.316-323] claimed that superior transverse scapular ligament ossification was significantly more common in older patients, suggesting age-related changes. In addition, no association was found between the narrow notch or

ossification of the superior transverse scapular ligament and the onset of suprascapular nerve palsy. According to their study, the sixth type of suprascapular notch occurs in 3.6% of cases.

Scapulae with a foramen type were more common in men (6.03% versus 2.98%). This difference between both sexes was statistically significant by the  $\chi^2$  test ( $p=0.02415$ ) [12, p. 2185-92]. It has been derived from the investigation of [13, p.19-22] that foramen scapulae were more commonly found in male dry scapulae, but this did not reach significance. At the same time, it is indicated that the presence of these foramina in male cadavers and on the right side was statistically significant ( $P<0.05$ ). In the study, histologic and immunohistochemistry analyses were also used. According to them, the findings revealed signs of neural degeneration in all nerve specimens at and distal to the site of suprascapular nerve compression. Sections of nerve proximal to the compressed site did not show signs of neural degeneration, and no sections revealed fiber or myelin loss. The diameters of the resultant foramina ranged from 1.7 to 4.5 mm (mean 2.6 mm) in osteological material. For cadaveric specimens, the resultant scapular foramina ranged in diameter from 1.8 to 3 mm. Suprascapular nerve sections ranged in diameter from 2 to 2.8 mm at the foramen scapulae.

An interesting work [14, p.1-10] is about the morphometric study of suprascapular notch and scapular dimensions in Ugandan dry scapulae with specific reference to the incidence of a completely ossified superior transverse scapular ligament. It has been claimed that the highest prevalence is of type III (51% among the whole population). The superior transverse scapular ligament is completely ossified in 8% of cases with an absence of the notch (type VI). Scapulae with a type II suprascapular notch showed the lowest mean scapular length and width (11.9 and 8.9 cm, respectively). As mentioned above, the complete ossification of the superior transverse scapular ligament characterizes type VI of the suprascapular notch. This type, according to the investigation, had the lowest mean glenoid length and width (3.325 and 2.250 cm, respectively). The results [15, p.920-4] show that ossification of the superior transverse scapular ligament is associated with aging, while individual variation explains the differences between types I, II, III, and IV.

The ossification of the superior transverse scapular ligament is of interest both theoretically and clinically. The articles discussed in this case report are examples of this. In our opinion, the use of modern research methods is extremely important for clarifying all the details of the problem raised.

#### References.

- Boykin RE, Friedman DJ, Higgins LD, Warner JJ. Suprascapular neuropathy. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Oct 6;92(13):2348-64.
- Corò L, Azuelos A, Alexandre A. Suprascapular nerve entrapment. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;92:33-4.
- Inderbir Singh's Textbook of Anatomy: Head and Neck, Neuroanatomy, Genetics. Edited by S.Seshayyan. 6<sup>th</sup> ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016. 472 p.
- Palastanga N, Soames R. Anatomy and Human Movement: Structure and Function. **Physiotherapy Essentials**. 6th edition. Churchill Livingstone, 2012. 620 p.
- Rengachary SS, Burr D, Lucas S, Hassanein KM, Mohn MP, Matzke H. Suprascapular entrapment neuropathy: a clinical, anatomical, and comparative study. Part 2: anatomical study. *Neurosurgery.* 1979 Oct;5(4):447-51.
- Kannan U, Kannan NS, Anbalagan J, Rao S. Morphometric study of suprascapular notch in Indian dry scapulae with specific reference to the incidence of completely ossified superior transverse scapular ligament. *J Clin Diagn Res.* 2014 Mar;8(3):7-10.
- Joy P, Sinha MB, Satapathy BC. The Ossified Bifid Superior Transverse Scapular Ligament Causing a Double Suprascapular Foramen: A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2015 Jun;9(6):AD03-4.
- Das S, Suri R, Kapur V. Ossification of superior transverse scapular ligament and its clinical implications. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2007 Aug;7(2):157-60.
- Polguy M, Jędrzejewski K, Podgórski M, Topol M. Morphometric study of the suprascapular notch: proposal of classification. *Surg Radiol Anat.* 2011 Nov;33(9):781-7.
- Long R, Wang N, Liu W, Liu Z, Cheng S, Zhang X, Geng X, Liu C, Wang J, Ding M, Tian Z, Li J. An anatomical study of the superior transverse scapular ligament of Jining population. *Surg Radiol Anat.* 2019 Nov;41(11):1345-1349.
- Honoki K, Suenaga N, Oizumi N, Yamane S, Yoshioka C, Hisada Y, Matsuhashi T, Kawamata J, Ito Y. Correlation of suprascapular notch morphology with suprascapular nerve palsy: a 3D-computed tomography study. *JSES Int.* 2023 Jan 10;7(2):316-323.
- Polguy M, Sibiński M, Grzegorzewski A, Grzelak P, Majos A, Topol M. Variation in morphology of suprascapular notch as a factor of suprascapular nerve entrapment. *Int Orthop.* 2013 Nov;37(11):2185-92.
- Tubbs RS, Nechtman C, D'Antoni AV, Shoja MM, Mortazavi MM, Loukas M, Rozzelle CJ, Spinner RJ. Ossification of the suprascapular ligament: A risk factor for suprascapular nerve compression? *Int J Shoulder Surg.* 2013 Jan;7(1):19-22.
- Adewale, A.O., Segun, O.O., Usman, I.M. *et al.* Morphometric study of suprascapular notch and scapular dimensions in Ugandan dry scapulae with specific reference to the incidence of completely ossified superior transverse scapular ligament. *BMC Musculoskelet Disord* 2020, 21, 733:1-10.
- Inoue K, Suenaga N, Oizumi N, Sakamoto Y, Sakurai G, Miyoshi N, Taniguchi N, Tanaka Y. Suprascapular notch variations: a 3DCT study. *J Orthop Sci.* 2014 Nov;19(6):920-4.

**ОПУХОЛЕВО-ИНФИЛЬТРАТИРУЮЩИЕ ЛИМФОЦИТЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Zievedenova S. S., Alimkhodzhaeva L. T., Norbekova M. Kh.  
Республиканский специализированный научно-практический  
медицинский центр онкологии и радиологии*

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES IN BREAST CANCER  
TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES IN BREAST CANCER**

*Zievedenova S.S., Alimkhodzhaeva L.T., Norbekova M.Kh.  
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center  
of Oncology and Radiology*

**РЕЗЮМЕ**

Опухолевые инфильтрирующие лимфоциты (ТИЛ) играют важную роль в опосредовании ответа на химиотерапию и улучшении клинических исходов при всех подтипах рака молочной железы. Тройной негативный рак молочной железы (TN), скорее всего, имеет опухоли с > 50% лимфоцитарной инфильтрацией, называемой раком молочной железы с преобладанием лимфоцитов, и получает наибольшее преимущество в выживаемости при каждом увеличении ТИЛ на 10%. Большинство случаев рака молочной железы HER2+ имеют такой же уровень иммунного инфильтрата, что и рак молочной железы TN, но наличие ТИЛ не показало такого же преимущества в выживаемости. Для рака молочной железы HER2+ Т-клетки 1 типа, либо повышенная инфильтрация опухоли ТВЕТ+, либо повышенное количество HER2-специфических CD4+ Т-клеток 1 типа в периферической крови связаны с лучшими результатами. Гормональные рецептор-положительные HER2-отрицательные опухоли, как правило, имеют наименьший иммунный инфильтрат, но являются единственным подтипом рака молочной железы, для которого характерен худший прогноз с повышенным инфильтратом регуляторных Т-клеток FOXP3. Примечательно, что все подтипы рака молочной железы имеют опухоли с низким, средним или высоким инфильтратом ТИЛ. Опухоли с высоким ТИЛ также могут иметь повышенную экспрессию PD-L1, что может быть причиной того, что рак молочной железы TN, по-видимому, демонстрирует наиболее сильный клинический ответ на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, но необходимы дальнейшие исследования. С другой стороны, опухоли со средним или низким уровнем иммунного инфильтрата до лечения могут получить пользу от вмешательства, которое может увеличить ТИЛ, особенно Т-клетки типа 1. Примеры таких вмешательств включают определенные виды цитотоксической химиотерапии, лучевой терапии или вакцинотерапии. Таким образом, систематическая оценка ТИЛ и конкретных популяций ТИЛ может помочь как в определении прогноза, так и в соответствующей последовательности лечения рака молочной железы.

**SUMMARY**

Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) play an important role in mediating response to chemotherapy and improving clinical outcomes in all breast cancer subtypes. Triple-negative breast cancer (TN) most likely has tumors with >50% lymphocytic infiltration, termed lymphocyte-dominated breast cancer, and gains the greatest survival advantage for each 10% increase in TIL. Most HER2+ breast cancers have the same level of immune infiltrate as TN breast cancer, but the presence of TIL has not shown the same survival benefit. For breast cancer, HER2+ type 1 T cells, either increased TBET+ tumor infiltration or increased numbers of HER2-specific CD4+ type 1 T cells in peripheral blood are associated with better outcomes. Hormonal receptor-positive HER2-negative tumors tend to have the least immune infiltrate, but are the only subtype of breast cancer that has a poorer prognosis with an increased infiltrate of FOXP3 regulatory T cells. Notably, all breast cancer subtypes have tumors with low, moderate, or high TIL infiltrate. High TIL tumors may also have overexpression of PD-L1, which may be why TN breast cancer appears to show the strongest clinical response to immune checkpoint inhibitor therapy, but further research is needed. On the other hand, tumors with moderate or low levels of immune infiltrate prior to treatment may benefit from an intervention that can increase TIL, especially type 1 T cells. Examples of such interventions include certain types of cytotoxic chemotherapy, radiation therapy, or vaccine therapy. Thus, a systematic assessment of TILs and specific TIL populations can help both in determining prognosis and appropriate sequencing of breast cancer treatment.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, инфильтрирующие опухоль лимфоциты, CD8 Т-клетки, FOXP3.

**Keywords:** breast cancer, tumor infiltrating lymphocytes, CD8 T cells, FOXP3.

**Введение**

Инфильтрация иммунных клеток, особенно инфильтрация противоопухолевых лимфоцитов 1-го типа, предсказывала улучшение прогноза при

многих различных типах опухолей, включая рак толстой кишки, яичников, легких и молочной железы [1-4]. Исторически рак груди не считался иммунологически активным, особенно по

сравнению с такими опухолями, как меланома. Однако недавно появились доказательства того, что опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TIL), присутствующие при раке молочной железы до лечения, могут предсказывать ответ на терапию и улучшать прогноз [4, 5].

Не только количество лимфоцитарной инфильтрации, но и фенотип этой инфильтрации определяют клинический исход. Т-клетки 1 типа связаны с благоприятным прогнозом. CD4+ Т-хелперы 1 (Th1) облегчают презентацию антигена посредством секреции цитокинов и активации антигенпрезентирующих клеток. CD8+ цитотоксические Т-клетки (ЦТЛ) необходимы для разрушения опухоли [6]. С другой стороны, CD4+ Т-хелперные клетки (Th2) типа 2, в том числе регуляторные Т-клетки Forkhead box P3 (FOXP3) CD4+, ингибируют функцию ЦТЛ, поддерживают пролиферацию В-лимфоцитов и могут стимулировать противовоспалительный иммунный ответ, который может усиливать рост опухоли [7].

#### **Уровни лимфоцитов при раке молочной железы и прогноз**

Адаптивный иммунный ответ на рак молочной железы можно увидеть в инфильтративных поражениях молочной железы уже при доброкачественной атипии молочной железы и увеличении плотности по мере развития инвазивного злокачественного новообразования. В одном ретроспективном исследовании 53 образцов мастэктомии повышенный В-клеточный и Т-клеточный иммунный инфильтрат был выявлен при доброкачественной протоковой гиперплазии, увеличен при протоковой карциноме *in situ* (DCIS) и был обнаружен в наибольшей степени при инвазивном раке молочной железы [8]. В исследовании 27 пациентов с DCIS все опухоли демонстрировали некоторый уровень TIL, а 78 % DCIS имели > 5 % инфильтрата.

Высокая лимфоцитарная инфильтрация была связана с молодым возрастом и тройным негативным (TN) DCIS, сходным с инвазивным раком, при этом все TN DCIS ( $p = 0,0008$ ) имели экспрессию запрограммированного лиганда смерти 1 (PD-L1) [9]. Также было показано, что фенотип Т-клеточного ответа предсказывает прогноз DCIS. В исследовании 62 образцов DCIS инфильтрат FOXP3+ выше среднего предсказывал снижение безрецидивной выживаемости (БРВ) (HR 2,8; 95% ДИ 0,99-7,99,  $p = 0,05$ ) [10]. И наоборот, повышенная экспрессия сигнатуры гена Th1 предсказывала улучшение выживаемости у 31 пациента с DCIS [11]. Опухолевой лимфоцитарный инфильтрат может быть разработан для использования для стратификации риска рецидива и потребности в агрессивной терапии при DCIS, а иммунная терапия может обеспечить хорошо переносимые подходы для изучения улучшенного лечения DCIS [12].

При инвазивном раке молочной железы наибольший клинический эффект наблюдается при опухолях с лимфоцитарным инфильтратом > 50 % (рак молочной железы с преобладанием

лимфоцитов (LPBC)). У пациенток с местнораспространенным раком молочной железы, получавших неoadъювантную химиотерапию, пациенты с LPBC имели 40 % патологический полный ответ (pCR) (OR 1,38,  $p = 0,012$  95 % CI 1,08–1,78) по сравнению с 7 % pCR у пациентов с опухолью без лимфоцитарной инфильтрации [4]. Также было показано, что увеличение числа CD8+ Т-клеток предсказывает улучшение клинического исхода, при этом более высокий внутриопухолевой инфильтрат CD8+ Т-клеток связан с улучшением специфической выживаемости при раке молочной железы (OR 0,55, 95% ДИ, 0,39–0,78,  $p = 0,001$ ) в одном крупном исследовании. 1334 больных [13]. Это не было воспроизведено в других клинических исследованиях [14–16]. Инфильтрация клеток ТВЕТ+ (фактор транскрипции Т-бокс TBX21, маркер Т-клеток типа 1) также может предсказывать улучшение выживаемости без признаков заболевания (DFS) при всех подтипах рака молочной железы у пациентов с раком молочной железы с опухолями, содержащими < 30 клеток ТВЕТ+ , имеющих снижение БСВ по сравнению с пациентами с опухолями, содержащими >30 клеток ТВЕТ+ (OR 5,62, 95% ДИ 1,48–50,19,  $p = 0,0027$ ,  $n = 617$ ) [17]. С другой стороны, наличие маркера Th2 FOXP3+ в опухоли связано с худшим прогнозом. При оценке более 200 случаев рака молочной железы у пациентов с опухолями, содержащими более 15 клеток FOXP3+, была снижена RFS ( $p = 0,04$  HR 1,58, 95% ДИ от 1,01 до 2,47) и общая выживаемость (OS) ( $p = 0,07$ , HR 1,62 95 %). ДИ от 0,96 до 2,74) [10]. Даже при одновременном изучении всех подтипов рака молочной железы состав и величина иммунного инфильтрата опухоли влияют на клинический исход и демонстрируют, что рак молочной железы является иммуногенной опухолью. Однако влияние TIL на клинический исход наиболее очевидно, когда подтипы рака молочной железы оцениваются отдельно.

Было показано, что при HER2+ и TN раке молочной железы даже постепенное увеличение TIL как в опухоли, так и вокруг нее предсказывает как ответ на химиотерапию, так и улучшение выживаемости пациентов [5, 18–20]. Кроме того, LPBC чаще встречается как при TN, так и при HER2+ раке молочной железы, в среднем 20% TN-опухолей и 16% HER2+-опухолей, имеющих LPBC [21]. Одно исследование 256 опухолей TN продемонстрировало, что каждые 10 % увеличения TIL коррелируют со снижением риска рецидива на 17 % ( $p = 0,023$ , HR 0,83; 95 % ДИ 0,71–0,98) и снижением риска смерти на 27 % ( $p = 0,035$ , OR 0,73, 95 % ДИ 0,54–0,98) [5]. Аналогичным образом, на каждые 10 % увеличения стромального TIL наблюдалось 18 % увеличение общей выживаемости (OR 0,82, 95 % ДИ 0,69–0,96) у 112 пациентов с раком молочной железы HER2+ [20]. Как для HER2+, так и для TN рака молочной железы, в то время как лучший ответ наблюдался при LPBC с самым высоким инфильтратом, даже небольшое увеличение TIL приводит к

постепенному увеличению улучшенной выживаемости и может свидетельствовать о том, что даже терапия, которая умеренно увеличивает TIL, может принести клиническую пользу. результат в этих подвидах.

Как у пациентов с TN, так и у пациентов с HER2+ имеются признаки CD8+ Т-клеточного инфильтрата, причем примерно 60 % опухолей содержат CD8+ Т-клетки [21]. Было показано, что инфильтрат CD8+ предсказывает улучшение выживаемости только при TN раке молочной железы; улучшение выживаемости, характерной для рака молочной железы, наблюдалось при любом внутриопухолевом инфильтрате CD8+ ( $p = 0,001$ , HR 0,35; 95% ДИ от 0,23 до 0,54,  $n = 927$ ) [15]. В то время как внутриопухолевые CD8+ Т-клетки не предсказывают улучшение клинического исхода при HER2+ раке молочной железы, опухолевой инфильтрат Tbet+ предсказывал улучшение RFS ( $p = 0,04$  HR 4,76, 95% ДИ от 1,07 до 20) в 102 опухолях HER2, обработанных трастузумабом [22]. Для HER2+ рака молочной железы влияние опухолевого инфильтрата CD8+ может потребовать оценки гормонположительных HER2+ опухолей отдельно от гормонотрицательных HER2+ опухолей. Единственное исследование, в котором опухоли HER2+ стратифицируют по статусу гормонального рецептора, показало, что инфильтрат опухоли CD8+ был связан с RFS ( $p = 0,041$ ) ( $p = 0,064$ , HR 0,75% ДИ 0,51-1,11  $n = 227$ ) при гормон-рецептор-отрицательном HER2+ раке молочной железы, но не гормональный рецептор-положительный HER2+ рак молочной железы [15]. Эти данные свидетельствуют о том, что иммунный инфильтрат при HER2+ раке молочной железы может в большей степени зависеть от статуса гормональных рецепторов, чем от сверхэкспрессии белка HER2.

По сравнению с подтипами TN или HER2+, гормон-рецептор-положительные HER2-отрицательные (HR) опухоли имеют меньше TIL, а опухоли с LPBC не демонстрируют такого же улучшения выживаемости. Только 6 % опухолей HR имеют LPBC и менее половины имеют инфильтрат CD8+ Т-клеток [21]. Снижение лимфоцитарного инфильтрата может быть связано с экспрессией рецептора эстрогена, который, как было показано, способствует созданию иммунной среды Th2 и снижает экспрессию MHC класса II в клетках рака молочной железы [23, 24]. Тем не менее, HR рак молочной железы является единственным подтипом рака молочной железы, при котором инфильтрат FOXP3+ предсказывает худшую выживаемость [10, 21, 25]. В 148 HR+ опухолях увеличение инфильтрата FOXP3+ было связано со снижением RFS ( $p = 0,006$  HR 2,20 95% ДИ 1,26-3,85) и OS ( $p = 0,006$ , HR 2,57 95% ДИ 1,31-5,60) [10]. Потенциально, терапия, которая может эффективно уменьшить

Инфильтрат FOXP3+ может увеличивать величину лимфоцитарного инфильтрата в опухолях HR и может улучшать клинический ответ в условиях неoadъювантной терапии.

### Терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета при раке молочной железы

Экспрессия PD-L1 была связана с увеличением TIL и лучшим прогнозом при раке молочной железы. В исследовании 45 первичных раков молочной железы 89 % PD-L1+ и 24 % PD-L1- раков молочной железы имели умеренные или диффузные TIL. Кроме того, ни у одной из пациенток с раком молочной железы PD-L1+ на момент диагностики не развился отдаленный рецидив, в то время как у 15% пациентов с раком молочной железы PD-L1- на момент диагностики развился отдаленный рецидив [26]. Инфильтрат PD-L1 был связан с TN раком молочной железы и инфильтратом CD8+ Т-клеток [27]. Эти данные свидетельствуют о том, что PD-L1 монотерапия ингибитором атезолизумаба (анти-PD-L1), в том числе у некоторых пациентов с полным ответом. В исследовании Keynote 012, в котором сообщалось о 27 пациентах с PD-L1-положительным метастатическим TN раком молочной железы, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии, общая частота ответа составила 19 % с одним полным ответом и четырьмя частичными ответами, а также у 26 % пациентов со стабильным заболеванием. 32]. Аналогичные результаты были получены при использовании моноклональных антител против PD-L1. Исследование 21 пациентки с метастатическим TN раком молочной железы, получавшей монотерапию атезолизумабом, продемонстрировало общую частоту ответа 19% с двумя полными ответами и двумя частичными ответами [33]. Ранние данные также продемонстрировали, что сочетание химиотерапии и терапии ингибиторами контрольных точек может увеличить число клинических ответов на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при TN раке молочной железы. В исследовании 24 пациентов с метастатическим TN раком молочной железы комбинация ингибитора авелумаба (анти-PD-L1) и набаклитаксела показала частоту ответа 42 % (95 % ДИ от 22,1 до 63,4 %), включая частоту полного ответа 4. %, частота частичного ответа 67 % и стабилизация заболевания у 21 % пациентов [34]. Эти данные обнадеживают, несмотря на всего 12 месяцев наблюдения, что использование ингибиторов контрольных точек в сочетании с химиотерапией может увеличить число пациентов с раком молочной железы, которые реагируют на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, особенно при TN раке молочной железы.

Число пациентов с подтипами рака молочной железы HER2+ и HR, которые реагируют на терапию ингибиторами контрольных точек, намного ниже. В одном исследовании с участием 27 пациентов с HER2+ и 72 пациентов с HR, получавших терапию авелумабом, только 4 % пациентов с HER2+ и 3 % пациентов с HR продемонстрировали клинический ответ [35]. В одном исследовании 25 PD-L1-положительных пациентов с HR раком молочной железы, получавших пембролизумаб, наблюдалась общая



частота ответа 12%, и это были только частичные ответы [36]. Новые иммунные контрольные точки, которые активируют иммунный ответ Т-клеток, а не блокируют ингибирование активности Т-клеток, включая OX40 (CD134), лиганд OX40 и 41BB (CD137), могут усилить иммуноассоциированную противоопухолевую активность при раке молочной железы. В доклинических моделях опухоли молочной железы у мышей лечение моноклональными антителами OX40 или 41BB могло значительно уменьшить как рост опухоли, так и развитие метастазов [37-39]. Несколько клинических испытаний с использованием комбинированной терапии контрольных точек в настоящее время продолжаются.

#### **Повышение иммунитета с помощью традиционной химиотерапии рака молочной железы и терапии моноклональными антителами**

Основной механизм действия терапии трастузумабом при HER2+ раке молочной железы может быть иммунологическим. Моноклональные антитела могут вызывать антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ), которая приводит к активации НК Т-клеток, макрофагов и дендритных клеток. Активация клеток врожденной иммунной системы приводит к секреции цитокинов Th1, усилению процессинга антигенов и презентации эндогенных опухолевых антигенов Т-клеткам, вызывая адаптивный иммунный ответ [40, 41]. Кроме того, усиленный HER2-специфический иммунитет, связанный с терапией трастузумабом, был связан с улучшением клинического прогноза. В исследовании 87 пациентов с местнораспространенным раком молочной железы HER2, получавших лечение трастузумабом, 94 % пациентов с высоким иммунитетом к HER2-специфичному гамма-интерферону (IFN- $\gamma$ ) Th1 имели pCR по сравнению с 33 % пациентов, которые не достигли pCR.  $p = 0,0002$ ). В многофакторном анализе высокий HER2-специфический иммунный ответ Th1 предсказывал, разовьется ли у пациента pCR (OR 8,82 95% CI от 1,50 до 51,83  $p = 0,016$ ) [42]. В исследовании адьювантной химиотерапии 95 пациентов с раком молочной железы HER2 высокий HER2-специфический иммунитет Th1 предсказывал улучшение RFS (OR 16,9 95% ДИ от 3,9 до 71,4  $p < 0,001$ ) [43]. Оба этих исследования показали, что трастузумаб был необходим для стимуляции усиленных Th1 HER2-специфических иммунных ответов, поскольку у пациентов, не получавших трастузумаб, развился высокий Th1 HER2-специфический иммунитет. Аналогичным образом, в исследовании FINHER, включавшем 209 пациентов с раком молочной железы HER2, только пациенты, получавшие трастузумаб, улучшали отдаленную безрецидивную выживаемость при каждом увеличении TIL на 10 % (HR 0,82, 95 % ДИ от 0,58 до 1,16,  $p = 0,025$ ,  $n = 94$ ). [19]. Для HER2+ рака молочной железы иммунологическая функция

трастузумаба, заключающаяся в индукции иммунитета типа 1, по-видимому, важна для его терапевтической эффективности.

Также было показано, что цитотоксическая химиотерапия увеличивает ответ Т-клеток 1 типа. Было показано, что некоторые химиотерапевтические агенты вызывают иммунное распознавание опухоли за счет индукции стрессовых белков, высвобождаемых во время гибели клеток. Например, доксорубин индуцирует секрецию белка, называемого блоком группы высокой подвижности 1 (HMGB1), из умирающих раковых клеток, который связывается с толл-подобным рецептором (TLR) 4 на дендритных клетках, что приводит к секреции IFN- $\gamma$ , антигена. презентация и активация Т-клеток [44]. Толл-подобные рецепторы представляют собой высококонсервативные рецепторы распознавания образов, которые активируют иммунное распознавание и усиливают представление патогенов адаптивной иммунной системе [45]. Этот результирующий адаптивный иммунный ответ может быть основным механизмом ответа на терапию доксорубином, поскольку было показано, что генетический полиморфизм TLR-4, Asp299Gly, снижает связывание HMGB1 и секрецию IFN- $\gamma$  на 50 % ( $p < 0,05$ ) *in vitro*. пробы. При обследовании 280 пациентов с раком молочной железы, получавших адьювантную терапию доксорубином, у 40 % пациентов, несущих полиморфизм TLR-4 Asp299Gly, развились метастазы в течение 5 лет по сравнению с 27 % пациентов без полиморфизма (OR 1,53, 95 % ДИ от 1,1 до 3,59).  $p = 0,03$ ) [44]. При сравнении экспрессии генов у 114 больных раком молочной железы, получавших химиотерапию антрациклинами, и у 1062 больных раком молочной железы, не получавших химиотерапию, антрациклиновая терапия усиливала иммунный ответ 1 типа и повышала CD8+ (OR 0,72, 95% ДИ от 0,59 до 0,82  $p = 0,005$ ) и экспрессия IFN- $\gamma$  (HR 0,56, 95% ДИ от 0,56 до 0,89,  $p = 0,016$ ) была связана с улучшением pCR у пациентов, получавших антрациклин [46]. Также было показано, что паклитаксел увеличивает инфильтрацию опухоли Т-клетками 1 типа за счет увеличения экспрессии цитокинов 1 типа и снижения количества Th2 CD4+ Т-клеток в опухоли [47, 48]. Было показано, что циклофосфамид снижает количество регуляторных Т-клеток Th2 без снижения циркулирующего иммунного ответа Th1 при низких дозах [49]. Было показано, что карбоплатин и цисплатин увеличивают экспрессию МНС класса 1 в опухоли, а также снижают количество внутриопухолевых супрессорных клеток миелоидного происхождения и регуляторных Т-клеток Th2 в опухоли [50]. Продолжаются исследования, чтобы определить наиболее эффективный способ дозирования или последовательности этих агентов для оптимизации их иммунологических эффектов.

### Новые возможности иммуномодуляции при лечении рака молочной железы

Ранние клинические испытания метастатического рака молочной железы продемонстрировали, что локальные методы лечения, включая облучение, криоабляцию и сигналы клеточного стресса, такие как агонисты TLR, вызывают локальное разрушение опухоли, а также усиливают системный противоопухолевый иммунный ответ, демонстрируя клинический ответ в опухолях, удаленных от обработанного поражения. Эти отдаленные реакции возникают из-за того, что локальное клеточное повреждение усиливает сигналы клеточного стресса и запускает высвобождение цитокинов типа 1, рекрутируя антиген-презентирующие клетки в опухоль и улучшая антиген-презентацию опухолевых антигенов Т-клеткам, превращающим опухоль в вакцину *in situ*. [51, 52]. В исследовании 41 пациента с метастатической солидной опухолью, получавших лучевую терапию и одновременную адьювантную терапию гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, у 11 из 41 пациента (26,8 %, 95 % ДИ от 14,2 до 49,9) было 30 % уменьшение объема не-облученные опухоли. У пяти из 11 ответивших пациенток был рак молочной железы [53]. Аналогичным образом было показано, что криоабляция опухолей молочной железы увеличивает секрецию цитокинов I-го типа, что приводит к усилению представления опухолеспецифических антигенов Т-клеткам, вызывая опухолеспецифический Т-клеточный ответ [54, 55]. Криоабляция в настоящее время проходит клинические испытания наряду с ипилимумабом при раке молочной железы и показала как увеличение отношения эффекторных Т-клеток к регуляторным Т-клеткам, так и увеличение клональной экспансии Т-клеток в опухоли [56]. Было показано, что агонист TLR7 имиквимод вызывает частичный ответ у 20% (95% ДИ от 3 до 56%) из 10 пациентов с раком молочной железы с метастазами в кожу, которые обычно не реагируют на терапию [57]. При опухолях с низким иммунным инфильтратом местная терапия может усилить системный Т-клеточный ответ против опухоли и, следовательно, усилить противоопухолевый иммунный ответ в областях заболевания, удаленных от терапии.

#### Заключение

Имея доказательства того, что величина и состав опухолевого иммунного инфильтрата могут влиять на прогноз и ответ на терапию как при DCIS, так и при инвазивном раке, иммунная среда опухоли перед терапией может использоваться как в качестве биомаркера для прогноза заболевания, так и в качестве руководств для определения наиболее подходящей терапии. В настоящее время Международная рабочая группа TIL приступила к стандартизации оценки TIL рака молочной железы, чтобы иметь возможность использовать это в клинической практике [58]. Стандартизация того, как охарактеризовать опухоль молочной железы

как по подтипу, так и по иммунной среде (имеющей высокий, средний или низкий иммунный инфильтрат), позволит идентифицировать пациентов, которым может потребоваться только лечение с помощью различных новых иммунных методов лечения (включая терапию ингибиторами контрольных точек). и обеспечить оптимальные комбинации и сроки этих мощных методов лечения для пациентов с более низким иммунным инфильтратом, чтобы позволить более широкой популяции пациентов с раком молочной железы получить пользу от целевой иммунной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Pages F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Asslaber M, Tosolini M, Bindea G, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5944—51. doi:10.1200/JCO.2008.19.6147.
2. Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, Hagemann IS, Coukos G. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012;124(2):192-8. doi:10.1016/j.ygyno.2011.09.039.
3. Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, Heudes D, Wislez M, Poulot V, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol.* 2008;26(27):4410-7. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0284.
4. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Muller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):105—13. doi:10.1200/JCO.2009.23.7370.
5. Loi S, Sirtaine N, Piette F, Salgado R, Viale G, Van Eenoo F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):860-7. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0902.
6. Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O, Smyth MJ, Kroemer G. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(7):405-14. doi:10.1038/nri3845.
7. Tan AH, Goh SY, Wong SC, Lam KP. T helper cell-specific regulation of inducible costimulator expression via distinct mechanisms mediated by T-bet and GATA-3. *J Biol Chem.* 2008;283(1):128-36. doi:10.1074/jbc.M707693200.
8. Hussein MR, Hassan HI. Analysis of the mononuclear inflammatory cell infiltrate in the normal breast, benign proliferative breast disease, in situ and infiltrating ductal breast carcinomas: preliminary observations. *J Clin Pathol.* 2006;59(9):972-7. doi:10.1136/jcp.2005.031252.
9. Thompson E, Taube JM, Elwood H, Sharma R, Meeker A, Warzecha HN, et al. The immune microenvironment of breast ductal carcinoma in situ.

- Mod Pathol. 2016;29(3):249-58. doi:10.1038/modpathol.2015.158.
10. Bates GJ, Fox SB, Han C, Leek RD, Garcia JF, Harris AL, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol.* 2006;24(34):5373-80. doi:10.1200/JCO.2006.05.9584.
  11. Kristensen VN, Vaske CJ, Ursini-Siegel J, Van Loo P, Nordgard SH, Sachidanandam R, et al. Integrated molecular profiles of invasive breast tumors and ductal carcinoma in situ (DCIS) reveal differential vascular and interleukin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(8):2802-7. doi:10.1073/pnas.1108781108.
  12. Marquez JP, Stanton SE, Disis ML. The antigenic repertoire of premalignant and high-risk lesions. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015;8(4):266-70. doi:10.1158/1940-6207.capr-14-0314.
  13. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee AH, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1949-55. doi:10.1200/JCO.2010.30.5037.
  14. Baker K, Lachapelle J, Zlobec I, Bismar TA, Terracciano L, Foulkes WD. Prognostic significance of CD8+ T lymphocytes in breast cancer depends upon both oestrogen receptor status and histological grade. *Histopathology.* 2011;58(7):1107-16. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03846.x.
  15. Liu S, Lachapelle J, Leung S, Gao D, Foulkes WD, Nielsen TO. CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2012;14(2):R48. doi:10.1186/bcr3148.
  16. Oda N, Shimazu K, Naoi Y, Morimoto K, Shimomura A, Shimoda M, et al. Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(1):107-16. doi:10.1007/s10549-012-2245-8.
  17. Mulligan AM, Pinnaduwage D, Tchatchou S, Bull SB, Andrulis IL. Validation of Intratumoral T-bet+ Lymphoid Cells as Predictors of Disease-Free Survival in Breast Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(1):41-8. doi:10.1158/2326-6066.CIR-15-0051.
  18. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein LJ, Perez EA, Shulman LN, et al. Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Triple Negative Breast Cancers (TNBC) from two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol.* 2014;32:2959-66.
  19. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes is prognostic and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol.* 2014. doi:10.1093/annonc/mdu112.
  20. Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V, Conte P, Delalogue S, Andre F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1698-704. doi:10.1093/annonc/mdv239.
  21. Stanton S, Adams S, Disis M. Variation in the incidence and magnitude of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: A systematic review. *JAMA oncology.* 2016:in press.
  22. Ladoire S, Arnould L, Mignot G, Apetoh L, Rebe C, Martin F, et al. T-bet expression in intratumoral lymphoid structures after neoadjuvant trastuzumab plus docetaxel for HER2-overexpressing breast carcinoma predicts survival. *Br J Cancer.* 2011;105(3):366-71. doi:10.1038/bjc.2011.261.
  23. Jiang X, Ellison SJ, Alarid ET, Shapiro DJ. Interplay between the levels of estrogen and estrogen receptor controls the level of the granzyme inhibitor, proteinase inhibitor 9 and susceptibility to immune surveillance by natural killer cells. *Oncogene.* 2007;26(28):4106-14. doi:10.1038/sj.onc.1210197.
  24. Pernas S, Tolaney SM. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Ther Adv Med Oncol.* 2019 Mar 19;11:1758835919833519. doi:10.1177/1758835919833519. PMID: 30911337; PMCID: PMC6425535.
  25. West NR, Kost SE, Martin SD, Milne K, Deleeuw RJ, Nelson BH, et al. Tumour-infiltrating FOXP3(+) lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(1):155-62. doi:10.1038/bjc.2012.524.
  26. Cimino-Mathews A, Thompson E, Taube JM, Ye X, Lu Y, Meeker A, et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas. *Hum Pathol.* 2016;47(1):52-63. doi:10.1016/j.humpath.2015.09.003.
  27. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(4):361-70. doi:10.1158/2326-6066.CIR-13-0127.
  28. Wimberly H, Brown JR, Schalper K, Haack H, Silver MR, Nixon C, et al. PD-L1 Expression Correlates with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(4):326-32. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0133.
  29. Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, Wimberly H, Brown J, Pusztai L, et al. In situ tumor PD-L1 mRNA expression is associated with increased TILs and better outcome in breast carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014;20(10):2773-82. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-2702.
  30. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-54. doi:10.1056/NEJMoa1200690.
  31. Vonderheide RH, LoRusso PM, Khalil M, Gartner EM, Khaira D, Soulieres D, et al. Tremelimumab in combination with exemestane in patients with advanced breast cancer and treatment-associated modulation of inducible costimulator

- expression on patient T cells. *Clin Cancer Res.* 2010;16(13):3485-94. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-0505.
32. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol.* 2016. doi:10.1200/JCO.2015.64.8931.
33. Emens LA, Braiteh FS, Cassier P, De Lord J-P, Eder JP, Shen X, et al. Abstract PD1-6: Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Philadelphia: American Association of Cancer Research;2014.
34. Adams S, Card D, Zhao J, Karantza V, Aktan G. A phase 2 study of pembrolizumab (MK-3475) monotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): KEYNOTE-086. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2015.
35. Dirix LY, Takacs I, Nikolidakos, P et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti- PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: A phase Ib JAVELIN solid tumor trial. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2015. Rugo HS, Delord J-P, Im S-A, Ott PA, Piha-Paul SA, Bedard PL et al. Preliminary efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in patients with PD-L1- positive, estrogen receptor-positive (ER+)/HER2-negative advanced breast cancer enrolled in KEYNOTE-028. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2015.
36. Garrison K, Hahn T, Lee WC, Ling LE, Weinberg AD, Akporiaye ET. The small molecule TGF-beta signaling inhibitor SM16 synergizes with agonistic OX40 antibody to suppress established mammary tumors and reduce spontaneous metastasis. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;61(4):511-21. doi:10.1007/s00262-011-1119-y.
37. Stagg J, Loi S, Divisekera U, Ngiew SF, Duret H, Yagita H, et al. Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD137 mAb therapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(17):7142-7. doi:10.1073/pnas.1016569108.
38. Kohrt HE, Houot R, Weiskopf K, Goldstein MJ, Scheeren F, Czerwinski D, et al. Stimulation of natural killer cells with a CD137-specific antibody enhances trastuzumab efficacy in xenotransplant models of breast cancer. *J Clin Invest.* 2012;122(3):1066-75. doi:10.1172/JCI61226.
39. Закирова ЛТ, Нишанов ДА, Алимходжаева ЛТ. Прогностическая значимость иммуногистохимических маркеров RE, RP, HER2/неу рака молочной железы у женщин молодого возраста. *Евразийский онкологический журнал.* 2015;3: 42-47.
40. Shi Y, Fan X, Deng H, Brezski RJ, Rycyzyn M, Jordan RE, et al. Trastuzumab triggers phagocytic killing of high HER2 cancer cells in vitro and in vivo by interaction with Fcγ receptors on macrophages. *J Immunol.* 2015;194(9):4379-86. doi:10.4049/jimmunol.1402891.
41. Datta J, Berk E, Xu S, Fitzpatrick E, Roseblit C, Lowenfeld L, et al. Anti-HER2 CD4(+) T-helper type 1 response is a novel immune correlate to pathologic response following neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2015;17:71. doi:10.1186/s13058-015-0584-1.
42. Datta J, Fracol M, McMillan MT, Berk E, Xu S, Goodman N, et al. Association of Depressed Anti-HER2 T-Helper Type 1 Response With Recurrence in Patients With Completely Treated HER2-Positive Breast Cancer: Role for Immune Monitoring. *JAMA Oncol.* 2016;2(2):242-6. doi:10.1001/jamaoncol.2015.5482.
43. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med.* 2007;13(9):1050-9. doi:10.1038/nm1622.
44. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7/MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol.* 2002;3(2):196-200. doi:10.1038/ni758.
45. Mattarollo SR, Loi S, Duret H, Ma Y, Zitvogel L, Smyth MJ. Pivotal role of innate and adaptive immunity in anthracycline chemotherapy of established tumors. *Cancer Res.* 2011 ;71(14):4809-20. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-0753.
46. Fleming GF, Meropol NJ, Rosner GL, Hollis DR, Carson 3rd WE, Caligiuri M, et al. A phase I trial of escalating doses of trastuzumab combined with daily subcutaneous interleukin 2: report of cancer and leukemia group B 9661. *Clin Cancer Res.* 2002;8(12):3718-27.
47. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Kanelopoulos P, Boulamatsis D. Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes. *Br J Cancer.* 2002;87(1):21-7. doi:10.1038/sj.bjc.6600347.
48. Lutsiak ME, Semnani RT, De Pascalis R, Kashmiri SV, Schlom J, Sabzevari H. Inhibition of CD4(+)25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood.* 2005;105(7):2862-8. doi:10.1182/blood-2004-06-2410.
49. Wan S, Pestka S, Jubin RG, Lyu YL, Tsai YC, Liu LF. Chemotherapeutics and radiation stimulate MHC class I expression through elevated interferon-beta signaling in breast cancer cells. *PLoS One.* 2012;7(3):e32542. doi:10.1371/journal.pone.0032542.
50. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, Groothuis TA, Chakraborty M, Wansley EK, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med.* 2006;203(5):1259-71. doi:10.1084/jem.20052494.
51. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Criollo A, Ortiz C, Lidereau R, et al. The interaction between HMGB1 and TLR4 dictates the outcome of anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Immunol Rev.* 2007;220:47-59. doi:10.1111/j.1600-065X.2007.00573.x.
52. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, Adams S, Donach M, Fenton-Kerimian M, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-

stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):795-803. doi:10.1016/S1470-2045(15)00054-6.

УДК618.2/3-008.9:577.154.5:616.379-008.64

---

## ПНЖК КАК ОДНА ИЗ ОСНОВ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА.

---

*Лалаян Р.С., Барашиян Л.Г., Барило А.В., Красина Е.А.*  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗРФ  
Кафедра общей и клинической биохимии №1,  
Россия. 344022. г. Ростов–на–Дону, пер. Нахичеванский, 29.

*Lalayan R. S., Barashyan L.G., Barilo A.V., Krasina E.A.*  
FGBOU HE "Rostov State Medical University" MZRF  
Department of №1, Russia. 344022. Rostov–on–don, the lane Nakhichevan, 29.

### АННОТАЦИЯ

В статье проведён обзор литературы относительно роли ПНЖК как в течение гестации, так и в процессе жизнедеятельности человека. Выявлена зависимость функциональных нарушений нервной системы при дефиците эссенциальных ЖК. Установлена роль данных липидов в реализации воспалительного процесса, аллергических реакций.

Приведены биологические эффекты и важные свойства W3 – ПНЖК и W6 ПНЖК.. Отмечено, что у пациенток с повышенным инфекционным индексом, дисфункцией плаценты, наблюдаются неустойчивые значения ПЩФ, что способствует более частому рождению детей с признаками внутриутробного страдания плода, гипотрофией. Доказана опасность нехватки ПНЖК, и необходимость комплексного введения данного класса в рацион.

### ABSTRACT

The article reviews the literature on the role of PUFA both during gestation and in the process of human life. The dependence of functional disorders of the nervous system with a deficiency of essential LC was revealed. The role of these lipids in the implementation of the inflammatory process, allergic reactions has been established.

The biological effects and important properties of W3 – PUFA and W6 PUFA are given. It was noted that in patients with an increased infectious index, placental dysfunction, unstable values of PSHF are observed, which contributes to more frequent birth of children with signs of intrauterine fetal suffering, hypotrophy. The danger of a shortage of PUFA has been proven, and the need for a comprehensive introduction of this class in the diet.

**Ключевые слова:** ПНЖК, эссенциальные ЖК, незаменимые ЖК, гестация, беременность, клеточные мембраны.

**Keywords:** PUFA, essential fatty acids, essential fatty acids, gestation, pregnancy, cell membranes.

### Введение:

Эссенциальные жирные кислоты, входящие в состав клеточных мембран, являются не только строительным материалом органогенеза, но и выступают в качестве квинтэссенции важных биологических превращений в течение всей жизнедеятельности человека. Незаменимые жирные кислоты наиболее необходимы для формирования нервной системы, в частности мозговых структур. Установлено, что мозг Homo sapiens включает 35% ПНЖК. При этом 25% составляет докозагексагеновая кислота [1,3]. Учитывая сведения представленные выше, дотация данного класса липидов наиболее актуальна не только во внутриутробном периоде, но и при взрослении ребёнка.

В настоящее время у подрастающего поколения установлено увеличение частоты неврологических расстройств, связанных с нарушениями психических, поведенческих реакций. И если иметь в виду преобладание жирных кислот в миелиновых оболочках нейронов, сером веществе мозга, то возможно выделить прямую взаимосвязь нарушений адаптивных физиологических реакций с начала периода

новорожденности, и в последующем развитии ребёнка, что вызвано дефицитом эссенциальных ЖК в течение всей гестации[9,10,11]. Этот вопрос, несмотря на имеющуюся доказательную базу, далёк от разрешения, заслуживает дополнительного внимания клиницистов.

### Основная часть

При проведении экспериментального восполнения дефицита W3 – ПНЖ в условиях вызванного кислородного голодания, окислительного стресса было установлено уменьшение неврологических отклонений. Потомство родившееся при этом, не испытывало гипоксических отклонений, кроме того наблюдалось более быстрое развитие вербальных реакций [2,6].

Экспериментальные исследования были экстраполированы в клиническую практику. Доказано, что получение беременными достаточного количества незаменимых ЖК в течение гестации сопряжено с улучшением исходов родов: снижением количества преждевременных родоразрешений, ЗВУР, повышением адаптационных возможностей новорожденных в раннем неонатальном периоде. Дальнейшие

наблюдения за этой группой младенцев показали удовлетворительное психофизиологическое развитие, отсутствие патологических неврологических рефлексов [7,10,11]. В процессе эмбриогенеза особенно важен принцип динамического равновесия ПНЖК, что играет значительную роль при возникновении нейровоспалительного ответа, индуцированного инфекционными факторами, стрессом, гипоксически – ишемическими полонками, и др. [13].

В свою очередь изучено, что в основе закладки аутизма и манифестации нарушений, связанных с данным заболеванием играют нейровоспалительные процессы, активирующие иммунную систему беременной, и обуславливающие патологическую дифференцировку клеток формирующейся нервной системы плода. Нарушения синергизма регуляторных механизмов развивающегося организма, могут способствовать негативному исходу гестации, и последующего развития ребёнка [9,10,13].

Было установлено, что у детей, страдающих аутизмом, значения W3 – ПНЖК были уменьшены. Введение в рацион аутичных пациентов ПНЖК различными по длительности курсами, способствовало улучшению течения заболевания, уменьшению симптомов патологии, более длительной ремиссии, лучшей адаптации детей с внешним миром в большинстве случаев [8,14].

Ряд авторов изучали и роль активности ПНЖК при наличии воспалительного процесса оболочек головного и спинного мозга. Исследованию были подвергнуты дети в диапазоне от нескольких месяцев до 6 летнего возраста. Установлена прямая зависимость между тяжестью течения менингита и уровнем жирных кислот. Чем выраженнее и острее процесс, тем выше количество ПНЖК, и, напротив. Также изучалась и картина форменных элементов крови, в связи со значениями ЖК. Результаты проведенных исследований показали, что воспалительный процесс тканей головного и спинного мозга, и их последствия находятся в зависимости от сниженного количества W3 – ПНЖК в ликворе спинного мозга, а также вызван полонкой обменных процессов вышеуказанной ЖК.

Изучение роли ПНЖК у детей школьного возраста, при их дотации в данной возрастной группе показало значительное улучшение показателей психоэмоционального развития, уменьшение гиперактивности, возрастание концентрированности внимания на уроках, сосредоточенности на представленном материале, лучше усваиванию школьных предметов [1,8].

Доказано и позитивное влияние ПНЖК в формировании системной воспалительной реакции, связанной с аллергическими состояниями, что объяснимо, так как они представляют собой неотъемлемое звено функционального объединения физиологических превращений открытой термодинамической системы,

необходимы для реализации и завершения патологического процесса [4,5].

Чем же может быть вызвано уменьшение сенсibilизации организма при аллергии в связи с ПНЖК? При их введении в организм выделяются медиаторы воспаления: марезины, резольвины, протектины, которые образуются из W3 – ПНЖК, и способствуют «мирному» окончанию воспалительной реакции. В данном случае аллергии.

Какие же ПНЖК наиболее полезны? Наиболее значимы для живых организмов 2 класса органических соединений: W3 – ПНЖК и W6 ПНЖК, то есть ЖК с 2 и более количеством двойных связей – полиеновые или эссенциальные ЖК [3,4].

К первому классу – W3 – ПНЖК относят: альфа линоленовая, эйкозопентаеновая, докозагексаеновая.

Второй класс W6 ПНЖК включает: линолеовую и арахионовую.

Так как данные соединения не образуются в живом организме, их относят к незаменимым, и, следовательно, человек должен получать эти вещества извне – с пищей.

Вышеприведенные ЖК находятся в морепродуктах, растительных маслах, и т.д.

Несмотря на некоторое единство (происхождения, нахождения в клеточных структурах), W3 – ПНЖК и W6 - ПНЖК имеют разные, противоположные, биологические эффекты [3,4]. W3 – ПНЖК обладает следующими свойствами:

- понижает свёртываемость крови
  - уменьшает воспалительный процесс
  - увеличивает выведение мочи
  - снижает содержание жидкости в тканях
  - регулирует тонус сосудов
  - угнетает агрегацию тромбоцитов
- Напротив, W6 ПНЖК оказывает эффекты:
- повышает свёртываемость крови
  - вызывает воспалительный процесс
  - задерживает жидкость
  - сужает сосуды
  - вызывает агрегацию тромбоцитов

В соответствии с вышеприведенными биологическими свойствами наблюдаются и ответные реакции организма на применение эссенциальных ЖК.

При использовании W3 – ПНЖК регистрируется нормальное АД, происходит стимуляция: иммунной системы, воспалительного процесса, нормализация свёртывающей системы крови.

Напротив, преобладание в организме W6 ПНЖК грозит увеличением: воспалительных проявлений, увеличение АД вследствие задержки жидкости, сужения сосудов, повышение вязкости крови. Однако данный класс липидов, осуществляя защитные реакции, способствует лучшей регенерации повреждённых тканей [4,5].

Принимая во внимание приведенные эффекты, следует учитывать, что наиболее целесообразно

отношение W3 – ПНЖК к W6 ПНЖК в количестве: 1 к 1, либо 1 к 2.

В реальной жизни выведенное соотношение не только не работает, но имеет нелицеприятное расхождение: 1 к 20, что естественно нуждается в исправлении данной ситуации. А это необходимо осуществлять уже с начала гестации [7].

Любая беременность, даже физиологически протекающая, может сопровождаться возникновением гипоксических, стрессовых состояний. При развитии негативного сценария гестации наиболее опасен окислительный стресс, инфицирование. И в данном случае крайне важны эффекты W3 – ПНЖК, направленные на устранение воспалительных реакций, нормализацию иммунитета, устранение гипоксических проявлений. Эти проявления возможны за счёт снижения подавления образования специфических биологически активных веществ, ответственных за возникновение и проявление воспалительных реакций. При введении W3 – ПНЖК включается механизм конкурентной субституции арахидоновой кислоты в структурных элементах мембран клетки, что приводит к замедлению выделения физиологически активных соединений, производных ненасыщенных ЖК, ответственных за контроль воспалительной реакции, коагулирующих процессов. Происходит повышение выделения противовоспалительных эйкозаноидов или липоксинов. (веществ проразрешающих медиаторов метаболитов ПНЖК) [3,4,5].

Следует отметить один из наиболее значимых действий W3 – ПНЖК в факторах риска перинатальных осложнений акушерства – сокращение риска досрочных родов. В исследовании были внесены беременные группы высокого риска, получающие W3 – ПНЖК. В данной выборке наблюдалось некоторое увеличение срока беременности, снижение количества безвременных родов [11].

Было проведено исследование пищевого рациона на предмет энергетической ценности у людей, проживающих в различных климатических условиях в России. Полученные данные в большинстве случаев, показали недостаток различных питательных веществ, важных для живых организмов, и необходимых в минимальных количествах. При этом калорийность пищи в суточном рационе была достаточной. Соответственно был выявлен и недостаток W3 – ПНЖК в структуре клеточных мембран. Поэтому важно не только утолить голод, но и пополнить организм ценными элементами [12].

Ежедневную потребность в микронутриентах для женщин в период гестации довольно непросто снабдить только с помощью животных и растительных продуктов экзогенного происхождения. Учитывая приведенное выше, пациенткам, планирующим беременность, необходимо принимать с пищей вещества, содержащие эссенциальные ПНЖК – жирную морскую рыбу, морепродукты, в количестве от 300

– 350 г за неделю. С наступлением гестации, и в течение всего периода беременности, также важно продление введения незаменимых ПНЖК для предупреждения различных акушерских осложнений, в том числе и для полноценного развития органов и систем плода.

#### **Заключительная часть:**

Таким образом, из вышеприведенного можно сделать вывод о необходимости дотации к нутритивной системе женщин, планирующих беременность, обязательное введение незаменимых ПНЖК. Кроме того, использование данных липидов показано и в течение всей беременности, а также в комплексе с другими макро и микроэлементами, что будет способствовать формированию полноценного поколения, как в периоде раннего неонатального периода, так и в последующем развитии ребёнка.

#### **Литература:**

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., и др. Омега – 3 полиненасыщенные жирные кислоты: природные источники и значение в педиатрической практике //PMЖ «Медицинское обозрение» №11.- 2017.- С. 836-842.
2. Bent S., Bertoglio K., Ashwood P. et al. A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder//J. Autism Dev. Disord.- 2011.- Vol.61.-№4.- P.551-553.
3. Calder P.C. n-3 fatty acids, inflammation and immunity new mechanisms to explain old actions //Proc.Nutr.Soc.-2013.- Vol.72.-№3.- P.326-336.
4. Calder P.C. Long-chain fatty acids , and inflammation //Proc.Nutr.Soc.-2012.- Vol.71.-№2.- P.284-289.
5. Calder P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids , and inflammatory processes nutrition or pharmacology //Br.J. Clin. Pharmacol.-2013.- Vol.75.-№3.- P.645-662.
6. Decker M.J., Jones K., Keating J.L. et al. Maternal dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids confers neuroprotection to the newborn against hypoxia-induced dopamine dysfunction// Sleep Sci.- 2016.- Vol.9.-№2.- P.94-99.
7. Kar S., Wong M., Rogosinska E. et al. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery A systematic review and meta-analysis of randomized studies//Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. -2016.- Vol.198.-P.40-46.
8. Kohiboeck G., Glaser C., Tiesier C. et al. Effect of fatty acid status in cord blood serum on childrens behavioral difficulties at 10 y of age Results from the LISAplus Study//Am.J.Clin.Nutr.- 2011.- Vol.94.-№6.- P.1592-1599.
9. Madore C., Leyrolle Q., Lacabanne C. et al. Neuroinflammation in autism plausible role of maternal inflammation, dietary , omega-3 and microbiota// Neural. Plast.- 2016.- Vol.2016.
10. Markides M., Best K. Docosahexaenoic acid and preterm birth//Ann. Nutr. Metab.- 2016.-Vol.69.-№1.-P.29-34.

11. Ramakrishnan U., Gonzalez-Casanova I., Schnaas L. et al/ Prenata supplementation with DHA improves attention at 5 y of age a rand – omized controlled trial//Am.J.Clin. Nutr.-2016.- Vol.104.- №4.-P.1075-1082.

12. Rathod R.S., Khaire A.A., Kale A.A., et al,Effect of vitamin B 12 and Omega – 3 fatty acid supplementationon brain neurotrophins and cognition

in rats: A multigeneration study //Biochimie.-2016.- Vol.128-129.-P.201-208.

13. Simopoulos A.P. An increase in the omega-6\omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity \\Nutrients.-2016.- Vol.8-№3.-P.128.

14. Stark M.J., Clifton V.L., Hodyl N.A. Differential effects of docosahexaenoic acid on preterm and term placental pro-oxidant/ anti-oxidant balance//Reproduction.- .- Vol.146.-№3.- P.243-251.

УДК 615.917  
ГРНТИ 34.47.51

## ОСОБЕННОСТИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПОЛИЭФИРНОЙ НЕНАСЫЩЕННОЙ СМОЛЫ

*Логинов Владимир Владимирович,*

*к. б. н., биолог санитарно-гигиенической лаборатории  
ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии  
в Нижегородской области»  
г. Нижний Новгород, Россия*

## CHARACTERISTICS OF THE TOXIC EFFECT OF POLYESTER UNSATURATED RESIN

*Loginov Vladimir Vladimirovich,*

*Ph.D. biology, biologist of sanitary and hygienic laboratory  
F.V.H.I. "Center for Hygiene and Epidemiology  
in the Nizhny Novgorod Region",  
Nizhny Novgorod, Russia*

### АННОТАЦИЯ

Статья посвящена установлению параметров токсикометрии и токсичности полиэфирной ненасыщенной смолы (ПНС), которая применяется в качестве связующего для изготовления композиционных материалов в промышленности и сельском хозяйстве. ПНС способна оказывать раздражающее действие при попадании на слизистые оболочки глаз и кожные покровы, но не способна проникать через них, в дозах вызывающих токсический эффект при одноразовом воздействии, по параметру острой токсичности при внутрижелудочном введении (DL<sub>50</sub>) установлено на уровне 3400 мг/кг.

### ABSTRACT

The article is devoted to the determination of the parameters of toxicometry and toxicity of polyester unsaturated resin (PUR), which is used as a binder for the manufacture of composite materials in industry and agriculture. PUR is able to have an irritating effect upon contact with the mucous membranes of the eyes and skin, but is not able to penetrate through them, in doses causing a toxic effect with a single exposure, according to the parameter of acute toxicity with intragastric administration (DL<sub>50</sub>) is set at the level of 3400 mg / kg.

**Ключевые слова:** полиэфирная ненасыщенная смола, однократное воздействие, токсикологическая оценка, параметры токсикометрии, токсичность, гигиенические нормативы

**Keywords:** polyester unsaturated resin, single exposure, toxicological assessment, parameters of toxicometry, toxicity, hygienic standards

### Введение

В настоящее время в мире синтезировано и активно используется в производстве около 100 млн химических веществ, и лишь ≈ 15 % из них подробно изучены в токсикологическом плане, т.е. имеет место существенное отставания оценки безопасности химических веществ от темпов их разработки и внедрения в практическую деятельность [1]. Полимерные материалы, полученные на основе ненасыщенных полиэфирных смол (НПС), широко используются во всех отраслях народного хозяйства, включая судостроение, химическую промышленность, машиностроение, сельское хозяйство и применение в быту [2]. НПС применяются в качестве

связующего для изготовления композиционных материалов, стеклопластиков и др. методом контактного формования и литья. Она обычно представляет собой раствор в стироле продукта поликонденсации гликолей с ангидридами дикарбоновых кислот. НПС изготавливаются огромным количеством различных марок в зависимости от требований потребителей. Была исследована НПС средней вязкости и гелеобразования, следующего состава: стирол ГОСТ 10003-90 (38 %), пропиленгликоль ТУ 6-09-2434-81 (34,3 %), фталевый ангидрид ГОСТ 7119-77 (25,5 %), аэросил ГОСТ 14922-77 (2,0 %), нафтенат кобальта ТУ 6-05-1075-76 (0,199 %), метиленовый голубой ТУ 2463-044-05015207-97



(0,001 %). Наличие в составе стирола и фталевого ангидрида обосновало актуальность проведения исследований. Цель исследования – получение токсикологической характеристики НПС в объеме первичного токсикологического паспорта.

#### Методы исследований

Экспериментальные исследования проведены на беспородных белых мышах и крысах, морских свинках и кроликах. Содержание, питание, уход за животными и выведение из эксперимента проводили в соответствии с международными требованиями [3, 4]. Токсические свойства НПС изучали в однократных и повторных экспериментах при введении вещества в желудок, ингаляционном воздействии, нанесении на неповрежденную кожу и слизистые оболочки глаз в соответствии с указаниями [5, 6], кожно-резорбтивное действие по рекомендациям [7, 8], сенсibiliзирующее действие по указаниям [9]. Статистическую обработку данных осуществляли в пакете программ «Биостатистика» [10].

#### Результаты исследований и их обсуждение

Для определения среднесмертельной дозы ( $DL_{50}$ ) при внутрижелудочном введении НПС, на лабораторных крысах были испытаны три дозы: 5200, 3000 и 1800 мг/кг. Среднесмертельная доза при внутрижелудочном введении вещества НПС составила для белых крыс  $3400 \pm 188$  мг/кг. По величине  $DL_{50}$  НПС следует отнести к умеренно опасным веществам, 3 класс опасности [11]. Гибель животных наблюдалась в течение первых двух суток.

При макроскопическом патоморфологическом обследовании погибших животных, помимо выраженного кровенаполнения внутренних органов, отмечались изменения паренхимы печени она была покрыта белыми пятнами. Это означает некроз тканей печени павших лабораторных животных.

Острое ингаляционное воздействие смеси НПС в насыщающей концентрации на белых мышах не оказало на них летального действия. В начале затравки наблюдались признаки раздражающего действия на слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей. После 2-х часовой экспозиции выявлены клинические проявления интоксикации: у белых мышей обнаружено боковое положение и клонические судороги. Выжившие животные после прекращения ингаляционного воздействия в

течение более 30 минут выходили из бокового положения, что свидетельствует о быстром выведении вещества из организма. В течение последующих 14 суток наблюдения подопытные животные по внешнему виду и поведению не отличались от контрольных.

Изучение местно-раздражающего действия показало наличие раздражающего действия НПС, при его попадании на слизистые покровы, и способности повреждать роговицу глаза. После 4-х часового контакта на месте аппликации на коже кролика обнаружены признаки умеренно выраженной эритемы розово-красного цвета (2 балла). Толщина кожной складки увеличена  $> 0,5$  мм (1 балл). Оценка степени эритемы и отека суммируется для каждого животного, далее вычислялась средняя оценка выраженности раздражающего эффекта для группы экспериментальных животных (табл. 1). В дальнейшем на 3-е сутки и до конца наблюдений состояние кожи опытного и контрольного участков животного не отличались. Раздражающее действие на слизистые глаза кролика проявлялось в следующем, через минуту после внесения вещества в конъюнктивальный мешок наблюдается гиперемия слизистой оболочки, слезотечение, глаз кролика открыт не полностью. Через сутки – легкое покраснение слизистой глаза. На 7-й день и в дальнейшие дни до конца наблюдений симптомов раздражающего действия и развития конъюнктивита не выявлено.

Для изучения кожно-резорбтивного действия, в опытах на крысах методом «хвостовой пробы», при однократном воздействии НПС, не было выявлено токсического эффекта и признаков интоксикации животных. В опытах на мышах при воспроизведении гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) по методу А.Д. Черноусова [9] сенсibiliзирующих свойств НПС также не было выявлено: показатель ГЗТ (величина отека) подопытных мышей статистически достоверно не отличалась от контрольных. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии аллергенного действия изучаемого вещества. Для оценки опасности вещества важно значение имеет характеристика его способности к кумуляции (табл. 1). Определение коэффициента кумуляции проводили методом Б. М. Штабского [12, 13, 14].

Таблица 1

**Краткие параметры токсикометрии и токсичности НПС**

| № п/п | Определяемые показатели   | Результаты испытаний   | Нормативные документы и методы испытаний |
|-------|---|--|--|
| 1     | Острая токсичность при однократном введении внутривенно, DL <sub>50</sub> | 3400±188 мг/кг,<br>(3 класс опасности, вещество умеренно опасное)                    | [5, 11]                                  |
| 2     | Раздражающее действие на кожные покровы                                   | Обладает умеренным раздражающим действием на неповрежденные кожные покровы (3 балла) | [6]                                      |
| 3     | Раздражающее действие на конъюнктиву глаз                                 | Оказывает раздражающее действие на слизистые оболочки глаз (3 балла)                 | [6]                                      |
| 4     | Резорбтивное действие через кожу  | Отсутствие гибели животных   | [7, 8]                                   |
| 5     | Ингаляционная опасность   | Отсутствие гибели животных   | [5]                                      |
| 6     | Сенсибилизирующее действие  | Отсутствие   | [9]                                      |
| 7     | Кумуляция (по Б. М. Штабскому)  | Слабая   | [12, 13, 14]                             |
| 8     | Анализ комбинированного действия смеси                                    | Антагонистический  | [15]                                     |

Данный метод позволяет прогнозировать кумулятивные свойства вещества уже по результатам опыта по установлению острой токсичности DL<sub>50</sub>, т.е. в течение 14 суток. Количественным показателем кумулятивных свойств ксенобиотика является индекс кумуляции [15, С. 195]. Коэффициент кумуляции НПС указал на наличие у вещества слабой кумуляции. Используя метод анализа комбинированного действия смеси веществ с постоянным соотношением компонентов по алгоритму, подробно изложенному в работе [15] был определен антагонистический характер комбинированного действия смеси (табл. 1).

Для сравнительного анализа потенциальной опасности НПС необходимо углубленное исследование отдельных эффектов, т.к. в химическом составе смеси находится стирол (винилбензол, фенилэтилен) ГОСТ 10003-90, обладающий эмбриогенным и общетоксическим действием. Стирол простейший представитель ароматических углеводородов с ненасыщенной боковой цепью —CH=CH<sub>2</sub>, представляет собой жидкость с резким запахом. В составе НПС стирола - 38 %. Анализ литературных данных о токсичности и характере биологического действия стирола [16-21] показал, что он обладает раздражающим и наркотическим действием, влияет на кроветворные органы, вызывает поражения печени [16]. Пары стирола вызывают раздражение и слизистых оболочек (раздражение глаз, носа и губ) и центральной нервной систем (головкружение, головная боль, сонливость, затруднение концентрации внимания, утомляемость) [17, 18]. Исследования по изучению токсикокинетики стирола показали, что стирол способен к кумуляции в жировых депо организма [19, 20]. Несмотря на токсический характер действия стирола и его способность накапливаться в организме человека, в нашей стране наблюдается рост производства и

потребления стиролсодержащей продукции в технических и бытовых целях, особенно это касается строительных, теплоизоляционных и отделочных материалов. Так, в 2010 г. объем потребления полистирола в России составил 457 тыс. т [21].

Предельно допустимая концентрация (ПДК р.з.) стирола для воздуха рабочей зоны 5 мг/м<sup>3</sup>, пары, 3 класс опасности; для атмосферного воздуха ПДК м.р. – 0,003 мг/м<sup>3</sup>, ПДК с.с. – 0,003 мг/м<sup>3</sup> 3 класс опасности, оказывает раздражающее действие [22]. По данным А. В. Кузьмина [2] краткая токсиколого-гигиеническая характеристика стирола следующая: Lim ac. – 1,1 мг/л; CL<sub>50</sub> белые мыши (2 часа) – 21,6±1,18 мг/л; CL<sub>50</sub> белые крысы (2 часа) – 24,0±1,23 мг/л; DL<sub>50</sub> белые мыши (одноразово) – 888,0±61,0 мг/кг; DL<sub>50</sub> белые крысы (одноразово) – 1220,0±65,0 мг/кг. Последнее значение близко к удельной дозе стирола (38 %) в смеси НПС, рассчитанной нами – 1180 мг/кг. По данным зарубежных исследований средние значения концентрации стирола, действующие на человека в помещении, составляют 0,0013-0,0019 мг/м<sup>3</sup>. Предельно допустимая максимально разовая концентрация стирола для атмосферного воздуха составляет 0,04 мг/м<sup>3</sup> [2].

Таким образом, по результатам нативных исследований и литературных данных токсичность смеси НПС определяется по характеру воздействия - стиролом, что подтверждается очень близкими значениями DL<sub>50</sub> стирола и его доле в НПС.

**Заключение**

НПС по параметру острой токсичности при внутривенном однократном введении следует отнести к умеренно-опасным веществам. НПС оказывает умеренное раздражающее действие при попадании на неповрежденные кожные покровы и способно повреждать слизистую оболочку глаза. В условиях ингаляционного воздействия в насыщающих концентрациях выявлены

клинические проявления интоксикации с отсутствием гибели лабораторных животных. НПС обладает слабыми кумулятивными свойствами антагонистического комбинированного действия, не способное проникать через кожные покровы в дозах вызывающих токсический эффект при однократном воздействии, и не следует относить к потенциальным аллергенам.

#### Список литературы

1. Рахманин Ю. А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария, 2016. № 95 (8). С. 701-707. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-701-707
2. Кузьмин А. В. Токсиколого-гигиеническая оценка стеклопластиков судостроительного назначения: Автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.20 – токсикология; 14.00.07 – гигиена / Алексей Викторович Кузьмин. Санкт-Петербург, 2007. 26 с.
3. СП 2.2.1.3218-14 Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) // Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора, 2015. Вып. 2(60). С. 2-14.
4. ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организация процедур. М.: Стандартинформ, 2016. 13 с.
5. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Методические указания. МУ 2163-80. М., 1980. 22 с.
6. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснование предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. Методические указания. МУ 2196-80. М., 1980. 20 с.
7. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнений кожи. Методические указания. МУ 2102-79. М., 1980. 24 с.
8. Методические рекомендации по изучению кожно-резорбтивного действия химических соединений при гигиеническом регламентировании их содержания в воде. Методические рекомендации. МУ 2377-81. М., 1981. 18 с.
9. Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы. Методические указания. МУ 1.1.578-96. М.: Информационно-издательский центр Минздрава России, 1997. 24 с.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
11. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. М.: Стандартинформ, 2007. 7 с.
12. Штабский Б. М. Учение о кумуляции и его применение в профилактической токсикологии. Часть 1 // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2013. № 2. С. 8-20.
13. Штабский Б. М. Учение о кумуляции и его применение в профилактической токсикологии. Часть 2 // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2013. № 3. С. 8-15.
14. Штабский Б. М. Учение о кумуляции и его применение в профилактической токсикологии. Часть 3. Экспериментальные данные и их обсуждение // Актуальные проблемы транспортной медицины., 2014. № 1. С. 7-20.
15. Гелашвили Д. Б., Базель В. С., Романова Е. Б., Безруков М. Е., Силкин А. А., Нижегородцев А. А. Принципы и методы экологической токсикологии / Под. ред. проф. Д. Б. Гелашвили. Нижний Новгород: Изд-во ННГУ, 2016. 702 с.
16. Лазарев Н. В. Справ.: Вредные вещества в промышленности. Органические вещества, Т.1. М.: Химия, 1976. С. 113-117.
17. Oltramare M., Desbaumes E., Imhoff C. Toxicologie du styrene monomere. Geneva: Editions Medicines et Hygiene, 1974. 100 p.
18. Стирол // Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Женева, совместное издание Программы ООН по окружающей среде МОТ и ВОЗ. 1987. Вып. 26. 111 с.
19. Рувинская С.Е. Определение миндальной кислоты в моче как экспозиционная проба при воздействии стирола // Труды Азерб. НИИ гигиены труда и профзаболеваний. Сумгаит. 1969. Вып. 3. С. 125-132.
20. Карнажицкая Т. Д., Уланова Т. С., Кислицина А. В., Антипова М. В., Пшеничникова Е. О. Идентификация стирола в крови детского и взрослого населения // Вестник Тюменского государственного университета, 2012. № 6. С. 133-138.
21. Полистирол и стирольные пластики в России — 2011. Ежегодный обзор: Компания Маркет Репорт. [Электронный ресурс] URL: [www.mrcplast.ru](http://www.mrcplast.ru). (Дата обращения: 13.10.2021)
22. Измеров Н. Ф., Саноцкий И. В., Сидоров К. К. Параметры токсиметрии промышленных ядов при однократном воздействии (справочник). М.: Медицина, 1977. 240 с.

**ПСИХОПАТОЛОГИЯ И ДЕКОНСТРУКЦИЯ****Можгинский Ю.Б.***Врач-психиатр, доктор медицинских наук, профессор,  
АО «Группа компаний Клиника Медси»,  
РФ, Москва,***•Yu.B. Mozhginsky,****•psychiatrist, Doctor of Medical Sciences, Professor,  
JSC "Meds Clinic Group of Companies"**[DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.108.1837](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.108.1837)**РЕЗЮМЕ**

В современной психопатологии наиболее важными проблемами являются возрастная трансформация и резистентность к лекарственной терапии. Симптомы в детском возрасте скрыты за частотой возрастных поведенческих реакций. В то же время, использование нейролептиков и антидепрессантов для коррекции поведения наталкиваются на отсутствие должного результата и появление нежелательных эффектов. Указанные обстоятельства диктуют необходимость уточнения критериев диагностики и терапевтических подходов. В этой связи особое значение приобретают интегрированные научные подходы к диагностике, включающие естественнонаучные и философские постулаты.

**SUMMARY**

In modern psychopathology, the most important problems are age-related transformation and resistance to drug therapy. Symptoms in childhood are hidden behind the palisade of age-related behavioral responses. At the same time, the use of antipsychotics and antidepressants for behavior correction encounters a lack of proper results and the appearance of undesirable effects. These circumstances dictate the need to clarify the criteria for diagnosis and therapeutic approaches. In this regard, integrated scientific approaches to diagnostics, including natural science and philosophical postulates, are of particular importance.

**Ключевые слова.** Аутизм, гиперактивность, резистентность, трансформация, деконструкция.**Keywords.** Autism, hyperactivity, resistance, transformation, deconstruction.

... всем философиям и религиям противостоят факты человеческой души, которые, возможно, решают в последней инстанции, что такое истина и что – заблуждение.

К.Г. Юнг

**Актуальность.** С точки зрения философской категории «деконструкции», любому объекту присуща внутренняя противоречивость. Значение объекта никогда не проявляется как видимый, целостный вещественный признак. Объект незавершен, невидим в своей цельности, поэтому его можно обозначить как «пустоту», «ничто» (Деррида Ж., 1983). Окончательный смысл явления, «текста», «личности», «болезни» постоянно создается, конструируется. Мы наблюдаем это и в психопатологии, где существует ряд симптомов с нечеткой, изменчивой структурой. В детской психопатологии незавершенность, структурная «нечеткость» клинической картины того или иного расстройства диктует необходимость целостного анализа с включением естественнонаучных и философских категорий.

**Методы исследования.** Обследованы пациенты амбулаторного звена (189 детей, 110 мальчиков, 79 девочек) за период 2021 – 2022 гг. Средний возраст – 10,5 лет. Все пациенты были на приеме с родителями.

**Результаты.** «Потенциальность», динамизм психопатологических симптомов отмечался многими исследователями. А. Снежневский (1983)

указывал, что психический статус в момент исследования нередко содержит в себе «потенциально обусловленные» особенности дальнейшего течения. Еще Демокрит говорил о том, что реальны «только атомы и пустота». «Нечто» рождается из «пустоты». В этой «пустоте» заархивирована энергия и структура будущей системы. На этом этапе возникают переходные симптомы. Они предшествуют оформлению идей, поступков, поведения.

В качестве переходных синдромов (состояний) можно рассматривать следующие феномены:

- пубертатный кризис
- деперсонализацию
- депрессию

В период *пубертатного кризиса* наблюдается снижение, «выпадение» нравственного чувства, социальных положительных установок, отсутствие работоспособности. Дети, пребывающие в таком болезненном состоянии, уходят из дома, рвутся «к свободе», агрессивны к родителям, бросают учебу в колледже, институте. На самом деле, это состояние временное. Может произойти сглаживание подобных расстройств: буйство прекратится, личность будет развиваться прогрессивно. Существует также вариант сохранения указанных психопатических черт: возбудимости, раздражительности, неуживчивости и т. д. Может, наконец, проявиться и шизофренический процесс. Таким образом, расстройство поведения в пубертатном периоде

представляет собой незавершенную систему с «невидимым» вектором дальнейшего развития. Только по прошествии подросткового кризиса можно увидеть целостную, сформировавшуюся структуру личности и поведения [1, 3, 6].

Еще один переходный синдром – *деперсонализация*. Данное состояние включает в себя, в крайних своих вариантах, «чувство утраты чувств», болезненное бесчувствие. Больной понимает, что потерял способность сопереживать, и мучается этим. Есть менее выраженные формы деперсонализации, например, смутное ощущение измененности своих чувств, своего «Я», перемена взгляда на жизнь, блеклость красок внешнего мира, яркости впечатлений. Все это можно объединить понятием пустоты, утраты. Но это переходное состояние, содержащее в себе потенциал иных психических симптомов: страха, тревоги, бреда, агрессии. Деперсонализация – важная основа девиантного поведения (Ануфриев А.К., 1973).

Мать и сестра больного Б., 18 лет, обратили внимание на одну его особенность: он все время «как бы играет». Когда он конфликтует, высказывает идеи величия, сравнивая себя с известными учеными, курит марихуану и прочее, подросток словно оставляет некий зазор между настоящей жизнью, своими истинными переживаниями и игрой. Сам он временами говорил матери, что будто потерял свои чувства. Скорее всего, речь тут идет о деперсонализации, которая выражается в утрате чувственного компонента восприятия себя и окружающей жизни. Поскольку Б. не ощущает полноты жизни, цельности самосознания, он не в состоянии жить «по-настоящему», «серьезно». Ему легче играть, представляя окружающий мир, других людей и себя в облегченном варианте, безответственно. Игра – это в данном случае симптом деперсонализации. Субъект теряет единство психики [1, 6], его чувства нечетки, неконкретны, в каком-то смысле, «ослаблены». Поведение такого человека лишено логики, цельной мотивации, оторвано от реалий жизни. В последующем оно, возможно, трансформируется в шизофрению, в патологическую агрессию.

Человек, длительное время пребывающий в *депрессивном состоянии*, особенно, легкой и средней степени, склонен к употреблению наркотиков психоактивных веществ. В других случаях человек в депрессии пишет стихи, сочиняет музыку. Депрессивные состояния часто связаны с ощущением собственной «никчемности». Депрессия предшествует развитию агрессивности, бреда, навязчивых явлений. Подобные превращения можно наблюдать, в частности, на примере «трансформированной агрессии» у детей [4]. В течение длительного времени наблюдается снижение настроения, мрачность, угрюмость. У ребенка «прорываются» высказывания о бесполезности, ненужности собственного существования, об утрате смысла жизни. Он говорит матери: «почему я такой несчастный»? «зачем ты меня родила»? В описанных

переживаниях мотив суицида звучит порой не так отчетливо, сами депрессивные идеи также не структурированы. Они находятся как бы в зародыше, в потенции, имеют свою внутреннюю, скрытую динамику. На определенном этапе развития такого состояния очередной, «рядовой» конфликт совершенно неожиданно разрастается до невероятных размеров, наблюдается физическая агрессия, неуправляемость поведения, «полная невменяемость». Мелкая ссора трансформируется в масштабный конфликт. Подростки совершают немотивированные поступки, убегают из дома, угрожают ножом и т. д. В эти моменты родители вынуждены прибегать к помощи соседей, вызывать милицию, дежурного психиатра. Этот взрыв агрессии говорит о появлении качественно нового состояния, *трансформации агрессии* [4]. Здесь необходимо отметить, что трансформации всегда предшествует скрытая динамика. Она проявляется рядом внешних симптомов в виде мрачности, размышлениями о безысходности, никчемности жизни и проч. Это состояние внутренней пустоты сходно со «скрытой депрессией» (Х. Лопес-Ибор, 1972). Оно «потенциально», возникает как бы из «ничего», но в нем, в этом «ничто», скрывается огромной силы разрушительная энергия.

«Пустота» развивается в некую «возможность». Если существует возможность, должна быть и «бифуркация»: событие должно иметь альтернативы. К судьбоносной развилке биологическая система обязательно подходит с уже готовыми, правда, закодированными, «свернутыми» вариантами будущего отрезка жизни.

Законы физики, полагал И. Пригожин, используются в биологии и социологии прямолинейно, в упрощенно понимаемой позитивистской парадигме [5]. Согласно такому подходу, эволюция, процесс в некой биологической либо социальной системе все время идет вверх, к прогрессу, подчиняясь детерминизму совершенствования. На самом деле, все обстоит сложнее, в каком – то смысле, фатальнее. У любой системы есть, условно говоря, две траектории: детерминистическая и нестабильная, флуктуирующая. Если в отношении первой можно применять формулы развития и предсказывать будущее, то вторая непредсказуема. Нестабильность содержит в себе бифуркацию и необратимость структурно-качественных изменений. Детерминизм – это река времени, нестабильность – его «стрела» (И. Пригожин). Детерминизм – поступательное развитие, нестабильность – огонь, в котором необратимо сгорает старое.

Мы точно не знаем, как обрушивается на человека психоз, как возникает суицид, как ребенок становится вдруг неуправляемым в своем поведении. Всегда есть элемент непредсказуемости. Система зависит от малейших колебаний среды, потому что в ней самой есть скрытый, «свернутый», как тайный свиток, потенциал ее дальнейшей жизни. Феномен

«психопатологической пустоты» предполагает наличие сценариев дальнейшей жизни. Они существуют в потенции и ждут «малейших флуктуаций среды» для своего воплощения в точке бифуркации.

Подростки задают себе метафизические вопросы. «Что такое жизнь»? «Зачем мы живем»? Пустота, бесконечность возможного, ощущается ими весьма болезненно. Они гораздо честнее взрослых, занятых повседневными заботами, отодвинувших «вечные» вопросы на периферию своего мироощущения. У подростков, поэтому, нередко формируются депрессивные состояния, в которых сквозят размышления о бытии («метафизическая депрессия»). Выходом из данного мучительного состояния могут стать невроз, бред, агрессия. Агрессия – это проявление жизненной воли, попытка убрать препятствия на своем жизненном пути. В качестве последних выступают социум, правила поведения, родители с их «замшелыми» нравственными установками. Влияние «улицы», «кумиров», компании сверстников выступает как пусковой фактор. «Культурная среда» также имеет важное значение: происходит манипулирование, выработка мотивов и целей поведения.

Одним из самых частых противоречий в детской психиатрии является разграничение аутизма и гиперактивности. Не случайно, психиатр постоянно имеет дело с такими размытыми диагнозами, как «аутистический синдром», «аутистикоподобное поведение», «черты аутизма» и т. д. И поспешный лейбл «аутизма» зачастую только затмевает истинную проблему.

И у гиперактивных детей, и у аутистов имеются ранние органические вредности в форме, например, гипоксии, затяжных родов. Потом появляется задержка психического и речевого развития, неправильное поведение. И только потом видна развилка. Аутист сидит в углу и что – то стереотипно делает, его мимика беднеет, он делается отрешенным, а ребенок с гиперактивностью становится агрессивен, кричит, «качает права». То есть, в нем, в гиперактивном

ребенке, так сказать, больше жизни. Мы же привыкли, что жизнь – борьба, выживает сильнейший и все такое. С легкой руки А. Шопенгауэра мир поделен на «охотников» и их «жертв».

Все в мире противоречиво. И в проблеме аутизма, мне кажется, есть тоже некий дуализм. Такой же, как, например, в диадах депрессия – агрессия, гетероагрессия и суицид. Почему, например кто - то направляет свою агрессию на людей, а другой, наоборот, убивает себя? У агрессора инстинкт борьбы выше, у суицидента – он минимален, вплоть до нуля. Аутист, сталкиваясь с огромным резервуаром тревоги, бежит от мира, а гиперактивный, спасаясь от той же тревоги, – начинает бороться за место под солнцем. И тот, и другой делают это наивно и неумело. Нет ничего глупее, чем первокласснику, без оглядки на реальность, грубить учителю, кричать на уроке, драться. Но именно так поступает гиперактивный с расстройством поведения. Аутист же, в поисках спасения от водопада тревоги, забивается в угол и вообще не хочет иметь с миром ничего общего.

Интересно, что в основе проблем и аутиста, и гиперактивного лежит, в сущности, одно и то же: сильная тревога, которая дана им с рождения. Она обусловлена разными травмирующими факторами – экстракорпоральное оплодотворение, Кесарево сечение, обвитие пуповины, гипоксия от множества причин, жестокое обращение и проч. И вот тут встает главный вопрос: что делать? На сегодняшний день ничего лучшего, чем затормаживать ребенка седатиками, не придумано. Правда, развитие гуманистической психотерапии постепенно вносит спасительные коррективы. И мы видим примеры, когда правильный подход учителей и психологов дает результаты.

Давайте проанализируем взаимоотношения в указанной выше диаде аутизм – гиперактивность. Я уже говорил, что в основе проблем поведения ребенка с аутистическим комплексом и гиперактивностью лежит одинаковая причина – тревога. Это хорошо видно на рисунке мальчика 7 лет.

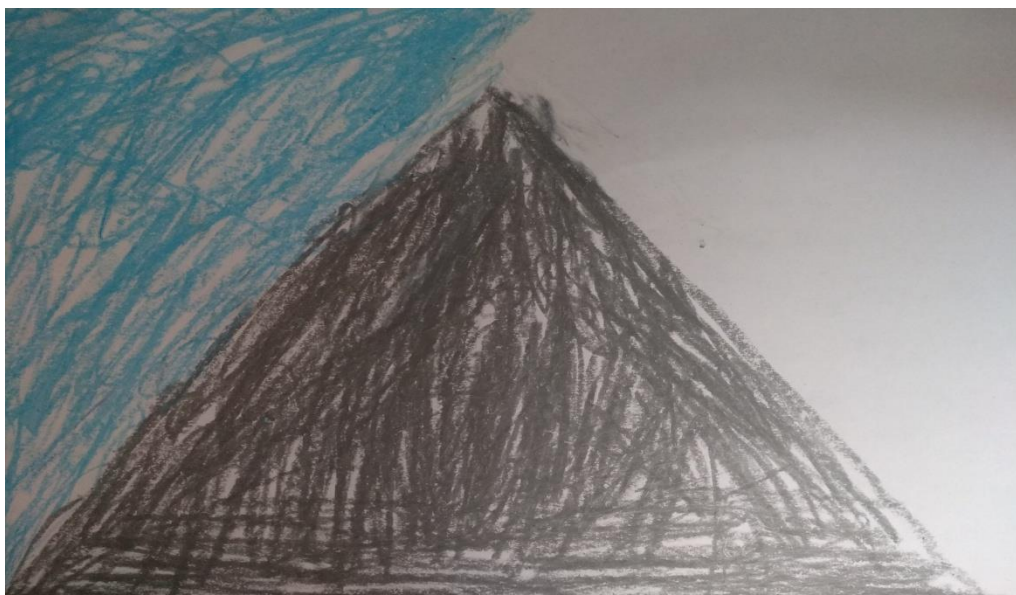


Рис. 1. Тревога.

Жирная черная гора, им нарисованная, проективно отражает переполняющую его тревогу (Рис. 1). Эта тревога накопилась от органических вредностей перинатального периода, неправильных воспитательных подходов в самом

раннем возрасте, неотреагированных стрессов, и, наконец, от генетических особенностей темперамента. Она останется с ним надолго. А от нее уже исходит и присущая ему агрессия - колючее черное дерево, красный квадрат (Рис. 2).

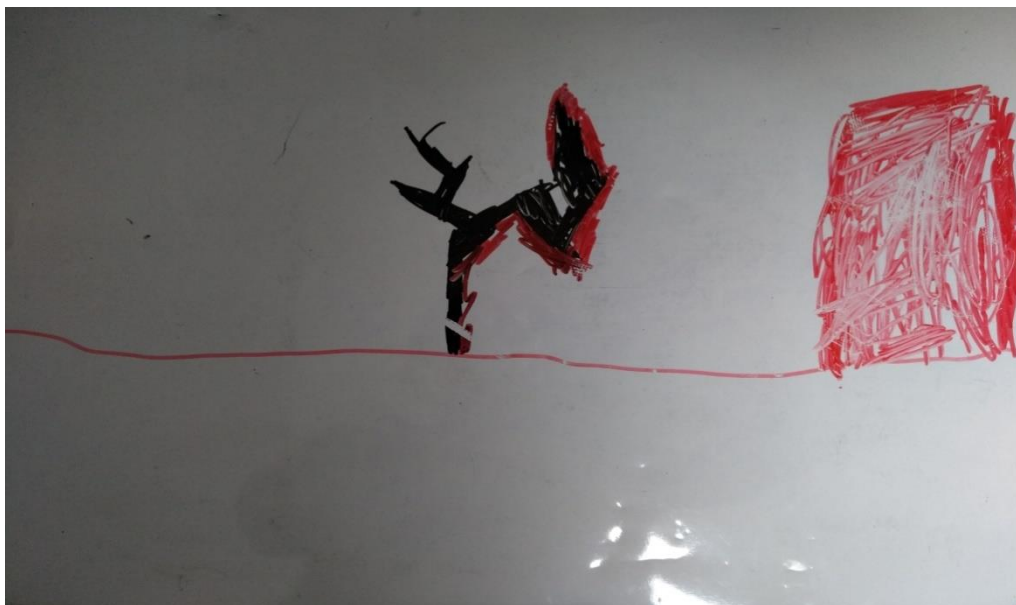


Рис. 2. Агрессия.

У данного пациента я диагностировал гиперактивность в 3 года. Беременность была по экстракорпоральному способу, роды - при помощи Кесарева сечения. При смене детского сада и группы педагогов он нормально дошел до школы, развивался. С его гиперактивностью удачно справлялись. И вот в 7 лет он пошел в школу. Там, естественно, новые требования, с которыми он и начал бороться. Стал агрессивен. Но и тут учителя повели себя правильно, мальчик успокоился и нормально впитывал школьные знания. Итак, в основе проблемы - тревога, а уж после движение идет либо в сторону гиперактивности с внешней агрессией и борьбой за выживание, либо в сторону

аутизма с отрешением от чужеродного, злобного мира.

Вот, объяснение этого дуализма, с точки зрения психиатрии, я пока что встречал только у С. Грофа. Ученый указывает на травматизирующий момент родов, протекающих с удушьем, вызывающих сильнейший стресс и тревогу [2]. Эта тревога накапливается в резервуаре психики ребенка и потом проявляется агрессией или вытеснением (аутизмом). Мне кажется, для ориентирования в этих сложных процессах, клиницисту может помочь некий общепсихологический принцип. Так всегда бывает: глядя на явление, так сказать, в упор, мы не

различаем общих закономерностей. Лицом к лицу лица не увидать. Итак, какой именно принцип? Кто его вывел? Посмотрите еще раз на рисунок мальчика: там выплыл из его подсознания какой – то красный квадрат. Но красный цвет, как известно, есть цвет борьбы. Квадрат же – наиболее упрощенная форма для выражения цвета. Ничего нет, никакого изображения, просто рамка для цвета. И цвет красный, цвет борьбы. Таким образом, сам пациент проективно указал нам на то, что же внутри него происходит. Он интуитивно и схематично все нарисовал.

Я как увидел этот красный квадрат, сразу вспомнил авангардиста К. Малевича. Ведь это его

красный квадрат – основа супрематизма, наиболее возможного упрощения. Сначала был «черный квадрат», то есть, только цвет, именно, черный, цвет тревоги. Потом Малевич нарисовал еще красный квадрат. Символ борьбы, то есть. Красный цвет – цвет борьбы. Но завершил он все рисунком «Белое на белом» (Рис. 3). Белый квадрат на белом фоне. То есть, какая тут динамика? Сначала резервуар тревоги. Потом борьба. Ну, и самое последнее, белый на белом. Это уже совсем «ничего»: «белое безмолвие», нирвана, бесстрастность. Проще говоря, аутизм.



*Рис. 3. Три квадрата К. Малевича.*

Траектория маленького человека, который вышел из тревоги, попытался за себя побороться и кончил аутизмом. Когда Малевич нарисовал белое на белом, он впал в депрессию, ибо ничего не осталось больше, ни формы, ни цвета. Белое безмолвие. Нирвана. Аннигиляция. Как в некоторых произведениях Альфреда Шнитке: звук постепенно исчезает, звучит пустота...

Ведь, что такое аутизм – в переводе с клинического языка на философский: это уход от мира. Ребенок как бы говорит всем: простите, не справился. Была тревога, заставившая его включить агрессию – гиперактивность, борьбу. А потом он поник и пролепетал бессвязно: я связан. Аутизм – уход от борьбы.

**Обсуждение, выводы.** Гиперактивность – это застывший, недоразвившийся аутизм. Точно так же, как психопатия – есть недоразвившаяся шизофрения. Нет никакого аутизма, нет никакой шизофрении! Есть степень реакции ребенка на водопад тревоги. Есть тот или иной способ борьбы с ней. Ребенок с перинатальной гипоксией сопротивляется, он не уходит от мира. Он гиперактивен. А мы считаем это патологией и давим ребенка нейрорепетиками. То есть, подталкиваем к уходу в аутизм. К уклонению от борьбы. Да еще частенько подозреваем, с умным видом, что у него, дескать, «шизофрения». Вместо

помощи, проговаривания ситуации конфликта, уважения к личности, доверия, – вместо всего этого мы толкаем его, извините, к «нирване». Уколовся и забылся...

Лечение гиперактивности – это проговаривание конфликтов до мелочей, до самой сути. Надо воздерживаться – сколько можно – от нейрорепетической седации. Лечение же аутизма – это развитие способов адаптации, что на практике выглядит как упорное привитие навыков опрятности, обучения и социализации. Демонстрация ребенку поддержки в этой борьбе.

#### **Литература**

- 1.Р. Ассаджиоли. Психосинтез. – М. – Эксмо – 2002.
- 2.С. Гроф. За пределами мозга. - М. – Изд-во Трансперсонального Института. - 1993.
- 3.А. Менегетти. Онтопсихология. – М. – ННБФ «Онтопсихология». - 2003.
- 4.Ю. Можгинский. Агрессия подростков: эмоциональный и кризисный механизм. – СПб. – «Лань». - 1999.
- 5.И. Пригожин. Конец определенности. – Ижевск. – РХД. – 2001.
- 6.К. Юнг. Аналитическая психология. – СПб. – Питер. - 1994.



---

NON-INVASIVE AND NEUROIMAGING DIAGNOSTIC ASPECTS OF ACUTE TRANSIENT  
HYDROCEPHALUS AGAINST CRANIOCEREBRAL TRAUMA

---

616.831.38-008.811.1-089.48

\* *Gayrat Maratovich Kariev*

\*\* *Muminov Murod Djavadovich*

\**Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care,  
Bukhara State Medical Institute*

\*\* *Republican Scientific and Practical Specialized Center for Neurosurgery  
Republic of Uzbekistan*

*Muminov Murod Djavadovich, PhD, Neurosurgeon*

*Tel: Mobile: +998 93 688-76-46, office: +998 90 711-63-74*

*ORCID - docmurod1208*

*DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.108.1838*

**ANNOTATION**

This article presents neuroimaging diagnostic findings such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in 312 patients with acute transient hydrocephalus traumas. In 119 cases, the characteristic features characterizing the syndrome of intracranial hypertension of a predominantly hydrocephalic origin with development of acute transient hydrocephalus were revealed.

The results of the study presented based on analysis of treated 119 patients with acute transient hydrocephalus of traumatic genesis predetermined the timely revealing of its characteristic features complicating the craniocerebral trauma and permitted to establish direct indications for noninvasive monitoring of intracranial hypertension syndrome of hydrocephalic nature in the acute stage of craniocerebral trauma.

**Key words:** craniocerebral trauma, intracranial hypertension, acute hydrocephalus, neuroimaging, computed tomography.

**Relevance.**

Traumatic brain injury (TBI) in the structure of morbidity and mortality of the population retains a high frequency, both persistent disability and disability, causing its relevance in modern medicine [6,7,9].

The urgency of the problem of treating patients with TBI is due to difficulties in solving a whole range of tasks, including determining the choice of diagnostic and therapeutic tactics, the need for surgical intervention, their timing and methods of implementation [16,17]. Despite the significant improvement and improvement of the technical equipment of medical institutions, modern achievements in neurosurgery and neuro-resuscitation, the results of treatment of patients with severe forms of TBI, its intracranial complications, remain not completely satisfactory to clinicians [7,9,37,44].

At the present stage of the development of neurosurgery, when choosing an adequate therapeutic and diagnostic tactics, a neurosurgeon, of course, cannot focus only on the data of a clinical and neurological examination.

Knowledge of the features of the first clinical and neurological manifestations of the disease, the degree of central nervous system (CNS) dysfunction in acute cerebral insufficiency of traumatic etiology, the course of traumatic brain disease allows us to characterize the general condition of the patient and the degree of preservation of compensatory adaptive mechanisms, which are the key to the correct planning of the scope and sequence of diagnostic measures and interpretation of their results [8,14,36].

As you know, the disease is easier to prevent than to treat. This statement is true for all diseases. But sometimes it happens that it is quite difficult to warn.

Because it is not always possible to predict what exactly can provoke a particular patient's condition and aggravate the course of the disease [27,32,41,42,44].

Analysis of literature data, causes of deaths and unsatisfactory results of treatment of patients with TBI of its moderate and severe forms allows us to formulate a number of fundamentally important tactical and technical techniques, without which it is often difficult to obtain satisfactory results of treatment of these nosologies. Along with this, compliance with certain principles of conducting therapeutic and diagnostic methods in combination with the analysis of clinical and neurological manifestations of the disease allows us to obtain objective criteria for predicting the outcomes of the disease and thereby justify the expediency of using one or another tactic for the management and treatment of patients [10,11,20].

A group of patients with acute transient hydrocephalus, which developed as a complication during organic injuries of traumatic etiology, is difficult to treat and in the absence of timely adequate care, patients die in the first 12-72. The clinic and diagnosis of the acute form of hydrocephalus is rather difficult, since the symptoms of organic damage to the underlying disease, i.e. TBI (both primary and secondary), which level the syndrome of increased "malignant" intracranial pressure of not parenchymal, but hydrocephalic genesis, which causes inadequate treatment of this category of patients [1,2,4,8,22,28], are in the first place.

Acute transient hydrocephalus remains relevant both in neurology and in neurosurgery, which causes close attention to it and the search for its solution. This is due, firstly, largely because adequate conditions for neurosurgical interventions, existing methods of

neuromonitoring ICP cannot provided in all patients with acute neurosurgical pathology. Secondly, the point of view existing in the literature about the frequency and pathogenetic mechanisms, the timing of the development of acute transient hydrocephalus, its types and methods of its elimination and prevention is contradictory and rather scarce [3,6,14,22,29].

In this regard, it seems important to address the issue of difficulties encountered in the diagnosis of acute transient hydrocephalus. To a certain extent, this can explain the currently existing high mortality in the group of patients with moderate and severe forms of TBI, as well as the continuing high percentage of both general and postoperative disability in this category of patients [12,18].

In this regard, first it is necessary to understand the causes and timing of the so-called acute transient form of hydrocephalus of traumatic genesis [15].

**The aim of the study was to analyze the characteristic paraclinical and neuroimaging signs in the diagnosis of intracranial hypertension in patients with acute transient hydrocephalus on the background of traumatic brain injury.**

**Material and methods:** we reviewed and analyzed objective data such as the results of clinical, neurological and neuroimaging studies of patients with isolated CMT - n=312 cases. All patients treated in

Bukhara branch of RSC EMC of Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan during the period from 2019 to 2022. Archival and current practice materials used in the work: data from case histories, study protocols, re-examination charts and other medical records of the patients. The work based on the analysis of examination data and treatment outcomes of 119 patients, for craniocerebral trauma with developed acute transient hydrocephalus. The mean age was 38,1±2,4 years (from 18 to 79 years). There were 77(64.71%) male and 42(35.29%) female observations.

The correlation between neurological symptoms and signs of intracranial hypertension in the development of neuroimaging signs of acute hydrocephalus analyzed.

The analysis of the results of treatment of patients with acute transient hydrocephalus of traumatic genesis allowed us to make our own interpretation of the findings. Depending on localization and type of injury to brain structures, the distribution of patients with OTTH against the background of CHT was characterized as follows: supratentorial right-sided - 48(40.3%), men - 32(66.67%), women - 16(33.33%); left-sided - 43(36.13%): men - 24(55.81%), women - 19(44.19%). Subtentorial injury - 28(23.6%): males - 19(67.86%), females - 9(32.14%) (Table 1).

Table 1

**Localization and sex data of acute transient hydrocephaly against the background of brain injury**

| Gender  | Supratentorial  |        |      |        | Subtentorial |        | Total |        |
|---------|---|--------|------|--------|--------------|--------|-------|--------|
|         | Right   |        | Left |        | Abs          | %±0.04 | Abs   | %±0.04 |
|         | Abs   | %±0.04 | Abs  | %±0.04 |              |        |       |        |
| Men     | 32  | 66,67* | 24   | 55,81* | 19           | 67,86* | 75    | 62,68* |
| Females | 16  | 33,33* | 19   | 44,19* | 9            | 32,14* | 44    | 37,32* |
| Total   | 48  | 40,3*  | 43   | 36,1*  | 28           | 23,6*  | 119   | 100,0^ |
| Note *  | - Differences between male and female data are significant (P<0.01)<br>^ - the differences between Group 1 and Group 2 are significant (P<0.05) |        |      |        |              |        |       |        |

The distribution of patients according to the nature of the traumatic substrate was as follows. Traumatic epidural haematoma was detected in - 31(26,05%),

subdural haematoma - 24(20,17%), contusion (mild, moderate, severe), intracerebral haematoma with foci of crush - 64(53,78%). (Table 2).

Table 2

**Localization and nature of injury in acute transient hydrocephaly caused by brain injury**

| Localization   |       | Nature of injury  |        |                   |        |                 |        | Total |        |
|----------------|-------|-------------------|--------|-------------------|--------|-----------------|--------|-------|--------|
|                |       | Epidural hematoma |        | Subdural hematoma |        | Brain contusion |        |       |        |
|                |       | Abs               | %±0,04 | Abs               | %±0,04 | Abs             | %±0,04 | Abs   | %±0,04 |
| Supratentorial | Right | 14                | 11,76* | 12                | 10,08* | 22              | 18,49* | 48    | 40,3*  |
|                | Left  | 11                | 9,24*  | 9                 | 7,56*  | 23              | 19,33* | 43    | 36,1*  |
| Subtentorial   |       | 6                 | 5,05*  | 3                 | 2,53*  | 19              | 15,96* | 28    | 23,6*  |
| Total          |       | 31                | 26,05  | 24                | 20,17  | 64              | 53,78  | 119   | 100,0^ |

Note \* - Differences between male and female data are significant (P<0.01)  
^ - the differences between Group 1 and Group 2 are significant (P<0.05)

The stage of the disease was classified according to the grading proposed by Prof. A.L. Polenov Russian Neurosurgical Institute (1984), which included compensated (I), subcompensated (II), decompensated: moderate (III) and grossly decompensated (IV).

The paraclinical methods of investigation in patients with OTTH caused by traumatic brain injury

included standard general and biochemical blood tests, ophthalmological, otoneurological tests. The instrumental methods of investigation were applied: craniography of the skull in standard projections - n=119(100%) patients, electroencephalography - n=64(53,78%), Echo-ES - n=119(100%).

Computed tomography data of 119(100%) and magnetic resonance imaging of n=29(24,37%) patients and control MSCT-images in the dynamics of treatment of 119(100%) patients were studied.

The adjacent specialists examined patients in dynamics of observation and treatment for brain injury complicated by acute transient hydrocephaly: ophthalmologist and otoneurologist. Computed tomography and MRI are imaging techniques of the brain, intracranial spaces as well as bones and soft tissues. CT was performed on Multislide computed tomography (CT), Revolution-EVO (64), Japan and on Siemens "Somatom AR TX" (Germany) with a scanning layer width of 2 to 10 mm, current strength of 50 to 70 mA, with tube current voltage of 110 to 130 kV and apparatus at a maximum Gentry angle (GT) of  $\pm 28^\circ$ . Structural organic lesions of the brain (nature, volume, localisation of the pathological substrate, HFH), distribution, and degree of ventricular dislocation were taken into account during the examination. The density of parapatological brain tissue and its Haunsfield density were determined. Patients with suspected changes from the skull bone sheath subjected to a CT scan in bone mode to detect traumatic changes from the skull base bones.

CT examination - 119(100%) and MRI data from 29(24.37%) patients allowed us to identify characteristic changes in the cerebrospinal circulation system, which was essential in terms of non-invasive neuroimaging monitoring of intracranial prashtion in the development of acute transient hydrocephaly. To objectify the pathological states of ventricular system, its position, magnitude, and degree of displacement were studied according to CT of the brain with calculation of VCC, diameter of retroorbital part of optic nerves (dON), and cerebro-ventricular Evans Index (the norm  $20.0 \pm 1.85$ ).

At detection of acute hydrocephalus, we calculated ventriculo-cranial coefficients (VCC-1, VCC-2, VCC-3, VCC-4 and VCC - ventricular bodies) according to the accepted method and compared the values with age norms.

VCC-1 is the ratio of the index between the anterior horns of the lateral ventricles to the value between the cranial vault bones. Normal value of VCC-1 according to S.B. Vavilov (1986): 24.0-26.3% in the age group under 60 years old, 28.2-29.4% in the age group over 60 years old.

VCC-2 is the ratio of the anterior horn bodies between the heads of the caudate nuclei to those between the frontal lobes. The VCC-2 (according to V.N. Kornienko, 1987) is 36 years- 16%; 36 to 45 years-17%; 46 to 55 years - 18%; 56 to 65 years-19%; 66 to 75 years-20%; over 76 years-21%.

VCC-3 calculated as the ratio of the size of the third ventricle to the distance between the bones in the cranial vault. In terms of age, VCC-3 was characterized as follows: at 30 years of age, 2.7%; from 31 to 40 years, 2.9%; from 41 to 60 years, 3.5%; from 61 to 70 years, 3.9%; over 70 years, 4.3% (according to N.V. Vereshchagin, 1986).

VCC-4 - the ratio of the size of the IV ventricle to the diameter of the posterior cranial fossa was determined. Normal values of VCC-4 are constant in any age group. According to N.V. Vereshchagin (1986), the normal rate of VCC-4 is 11.3-13%.

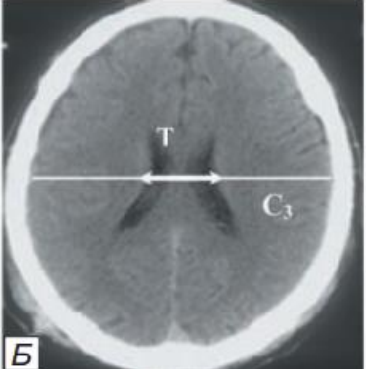

The VCC-body determined by the ratio of the size of the removed portions of the cranial vault and the edges of the bodies of the lateral ventricles to the size between the inner plates of the skull bones. Normal values for VKC-bodies according to N.V. Vereshchagin (1986) were 18.4-26.0%.

We used the calculation of normal values of VCC according to the methodology accepted in Scientific Research Institute of Emergency Care named after N. Sklifosovsky. V. Puras, E.V. Grigoryeva, Lectures in Neurosurgery, No. 2, 2014).

In our work, we adhered to the calculation of the following coefficients:

- VCC of ventricular bodies;
- Enlargement of the 3rd ventricle;
- Ventriculo-cranial coefficient increase - 2 over 9%;
- Retro-orbital optic nerve sheath size;
- dON to 3rd ventricle size ratio - HgS.

|  |   |
|--|---|
|  | <p>VCC-1 - (<math>VCC-1=A/C \times 100\%</math>) (Evans Index) up to age 60 years - 24.0-26.3%, in the age group over 60 years - 28.2-29.4%</p> <p>VCC-2 - (<math>VCC-2=B/C1 \times 100\%</math>): at the age of 30 - 16%, 31-40 years - 17%; 41-60 years - 18%, 61-70 years - 19%, 71-80 years - 20%, over 80 years - 21%</p> <p>BCC-3g - (<math>BCC-3g = D/C2 \times 100\%</math>) in patients under 30 years of age 2.7%, 31-40 years - 2.9%, 41-60 years - 3.5%, 61-70 years - 3.9%; over 70 years - 4.3%</p> |
|--|---|

|   |   |
|---|---|
|  | <p>VCC bodies - (<math>VCC\text{-body} = T/C3 \times 100\%</math>) VCC body values are 18.4-26.0%</p> |
|  | <p>VCC4g - (<math>VCC\text{-4g} = F/Gx \times 100\%</math>), normal value is 11.3-13%</p>             |

The diagnosis of acute transient hydrocephalus against the background of traumatic brain injury based on clinical, neurological, neuroimaging data with the presence or absence of signs of brain structure dislocation at traumatic intracranial haematomas, but also the presence of progressive intracranial hypertension. The treatment and management of patients with traumatic intracranial hematomas is currently determined not only and not so much by establishing the fact of intracranial hypertension, as by the clinical picture of a progressive, often "malignant" intracranial hypertension acute hydrocephalus syndrome.

**Results and discussion.** In all cases, we noted a sign of progressive "malignant" intracranial hypertension, which manifested by increased Evans index and enlarged width of subarachnoid slits and sulci. Depending on the time of hospitalization, the patients distributed as follows: 0-3 days - 91(76.47%), 4-7 days - 24(20.17%), 8-10 days - 4(3.36%). Road traffic accidents resulted in 52.1% injuries, street injuries (including criminal injuries) in 21.1%, domestic injuries in 11.9%, and falls from height in 3.36% of the victims. (Table 3).

Table 3

**Distribution of patients with acute transient hydrocephalus of traumatic genesis by period of hospitalization and type of injury**

| Type of trauma | Time of hospitalization from the moment of trauma |        |          |        |           |        | Total |        |
|----------------|---|--------|----------|--------|-----------|--------|-------|--------|
|                | 0-3 days  |        | 4-7 days |        | 8-10 days |        | abs   | %±0,04 |
|                | abs   | %±0,04 | abs      | %±0,04 | abs       | %±0,04 |       |        |
| Street         | 13  | 10,92  | 14       | 11,76  | 3         | 2,52   | 30    | 21,1   |
| Household      | 12  | 10,08  | 2        | 1,68   | -         | -      | 14    | 11,9   |
| Transport      | 62  | 52,1   | 6        | 5,04   | -         | -      | 68    | 62,1   |
| High-rise      | 4   | 3,36   | 2        | 1,68   | 1         | 0,84   | 7     | 4,9    |
| total          | 91  | 76,47  | 24       | 20,17  | 4         | 3,36   | 119   | 100,0  |

Craniographic examination was performed in all 119 (100%) patients and was regarded by us as a mandatory component of the neurosurgical diagnostic complex. Thus fractures of the bone sheath were

identified in 79(66,38%): cranial vault (including depressed fractures - n=18) 65(82.28%); skull base fractures (including facial skeleton - n=11) were noted in 14(17.72%) (Table 4).

Table 4

**Radiological findings in patients with acute transient hydrocephalus on the background of brain injury**

| Craniographic changes  | in EG (n=31) |              | in SG (n=24) |              | in brain contusion (n=64) |              | Total    |              |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------|--------------|----------|--------------|
|                        | a            | %±0,0        | a            | %±0,0        | a                         | %±0,0        | a        | %±0,0        |
| skull fracture         | 1            | 48,39*       | 1            | 54,17*       | 3                         | 57,81*       | 6        | 54,62        |
| fracture of skull base | 4            | 12,9         | 3            | 12,5         | 7                         | 10,94*       | 1        | 16,9^        |
| depressed fracture     | 9            | 29,03        | 2            | 8,33         | 6                         | 9,38         | 1        | 12,68        |
| facial fracture        | 3            | 9,68         | 1            | 4,17*        | 7                         | 10,94        | 1        | 14,79        |
| <b>Total</b>           | <b>19</b>    | <b>61,29</b> | <b>6</b>     | <b>66,67</b> | <b>4</b>                  | <b>68,75</b> | <b>7</b> | <b>66,38</b> |

Note: \* - differences between male and female data are significant (\*\* - P<0.01); ^ - differences between groups are significant (^ - P<0.05)

Targeted X-ray examination of the bones of the facial skull made in 21 (17.64%) victims, 11 patients had fractures of the facial skeleton bones (nasal bones, malar bone and lower jaw).

Neuroophthalmological examination performed in all (n=119) patients with acute transient hydrocephalus caused by brain injury and included examination of the functional state of the visual organ: visual acuity and field width, fundus examination by indirect ophthalmoscopy, crania-cerebral nervous function status was determined. The changes on the ocular fundus were evaluated according to 4 stages of optic disc stasis.

Stagnant optic discs reflecting the severity of hydrocephalic-hypertensive syndrome predominated in the group with brine contusion and fracture foci (n=64) - 59(92.18%) of observations (p<0.05).

A sharp decrease in visual acuity detected in 18(12.68%) patients. (p<0,05). Increased ICP mainly in the ventricular system led to the development of congestive papillae of the optic nerve disc. Pupillometry in patients revealed a persistent increase of intraocular pressure with a change of pupil size and revealed anisocoria in 102(85,71%) while objective examination revealed anisocoria in 72(60,5%) cases only.

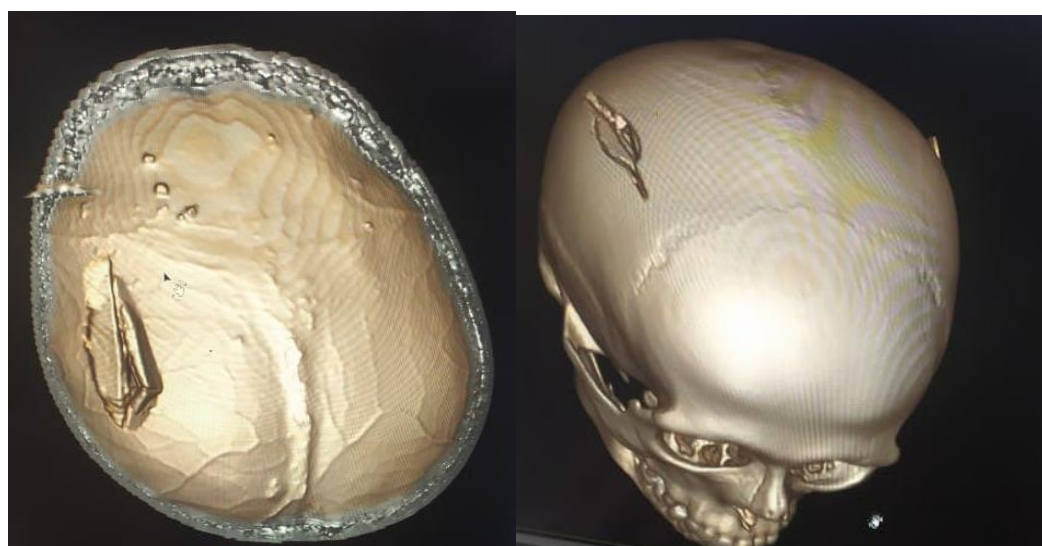


Figure 1. Cranial vault fracture: depressed fracture of the parietal bone on the right

Oto-neurological examination of 109(91.6%) patients with acute transient hydrocephalus against the background of brain injury revealed vestibular (optokinetic and caloric nystagmus, vertigo), reflecting presence or absence of hypertensive components on supra- or subtentorial level and their lateralization. Oto-neurological examination consisted of tonal and colloquial speech tests, and examination of the tympanic membrane. In all observations, the presence

of a swollen eardrum identified as one of the criteria for elevated ICP.

The study of vestibular function (which significantly hampered by the general condition of the patients!) consisted in determining the amplitude and nature of spontaneous, caloric and optokinetic nystagmus.

Echo-encephalography performed in all 119 patients with acute transient hydrocephalus of

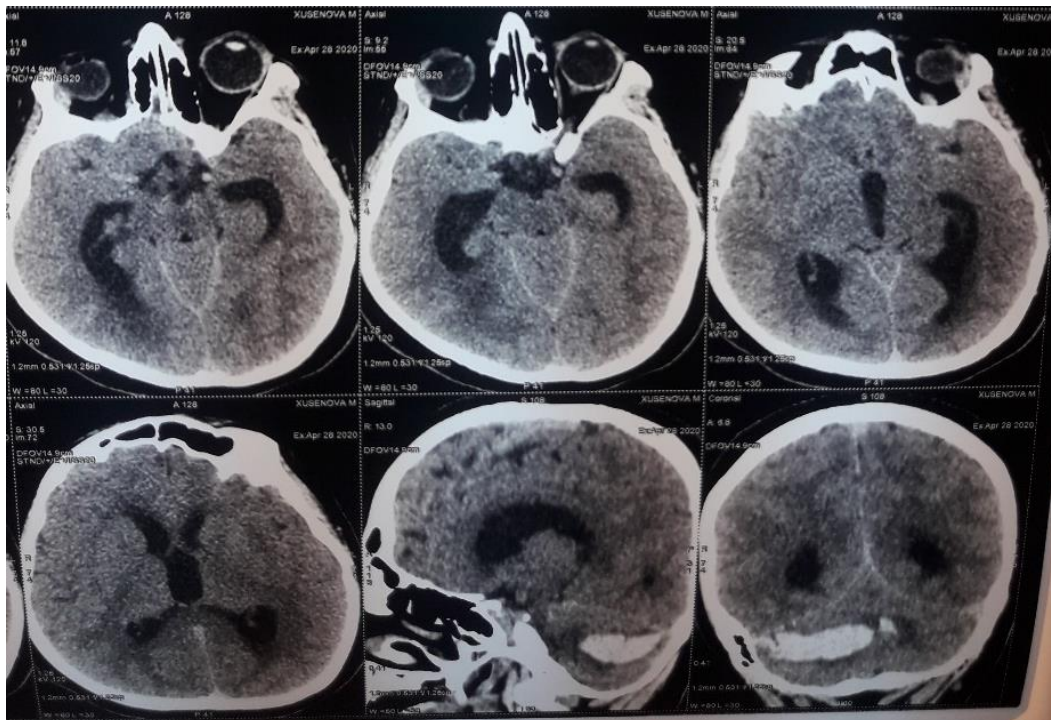
traumatic genesis using "Echo-12" and "Angiodin-Echo/M" devices. A common technique of head probing used to determine the size, width and nature of the medial structures (M-echo) of the brain. The presence of intracranial hypertension was manifested by splitting and widening of the medial complex, the appearance of additional (multiple) echo signals, and an increase in the cerebral cloak index.

In recent years, CT and MRI examinations have been widely used in the diagnosis of acute neurosurgical pathology. However, the accumulated experience of using CT scanning demonstrated that even modern computer equipment having higher resolution may not always reflect true lesions of brain structures in brain injury and frequently (up to 41.0%) cannot visualize typical signs of cerebrospinal fluid

secretion, liquor circulation, and liquor adsorption disorders.

In all observations (n=119) we noted the sign of progressive "malignant" intracranial hypertension manifested by increased Evans index, decreased VCC-t and narrowed width of subarachnoid slits and sulci. The patterns of changes in the shape of brain matter structures, namely the ventricular system, brain base cisterns, and other subchondral spaces, depending on the nature and severity of structural lesions, sufficiently assessed by CT data.

In hydrocephalus syndrome with increased intraventricular pressure, characteristic changes detected in the lower horn of the lateral ventricles and their width exceeded 3 mm (Fig. 2).



*Figure 2. CT signs of acute internal hydrocephalus with dilated inferior horns of the lateral ventricles*

Generally, periventricular edema detected in the anterior horns of the lateral ventricles. (Figure 3).

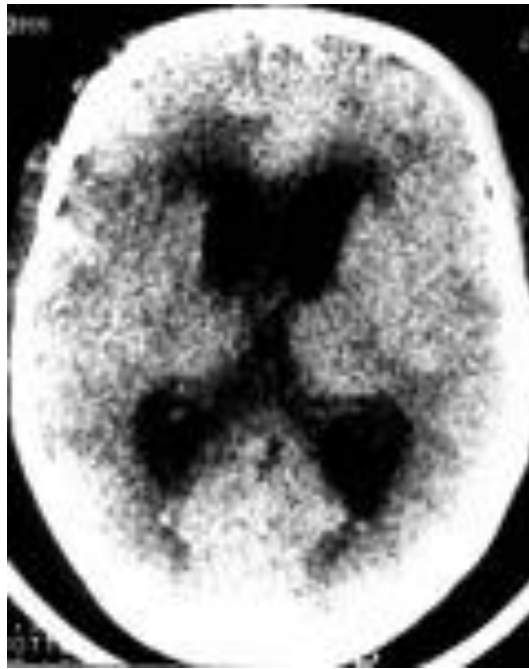


Figure 3. CT signs of acute internal hydrocephalus with increased size of the anterior and posterior horns of the lateral ventricles

Changes in ventricle III according to neuroimaging data characterized by "swelling" and balloon-shaped deformation of its contours. Changes in the width of the third ventricle are considered to be the

most reliable sign of hydrocephalus, normally not exceeding 8 mm in width and the nature of the lateral ventricular walls should be assessed (Figure 4).

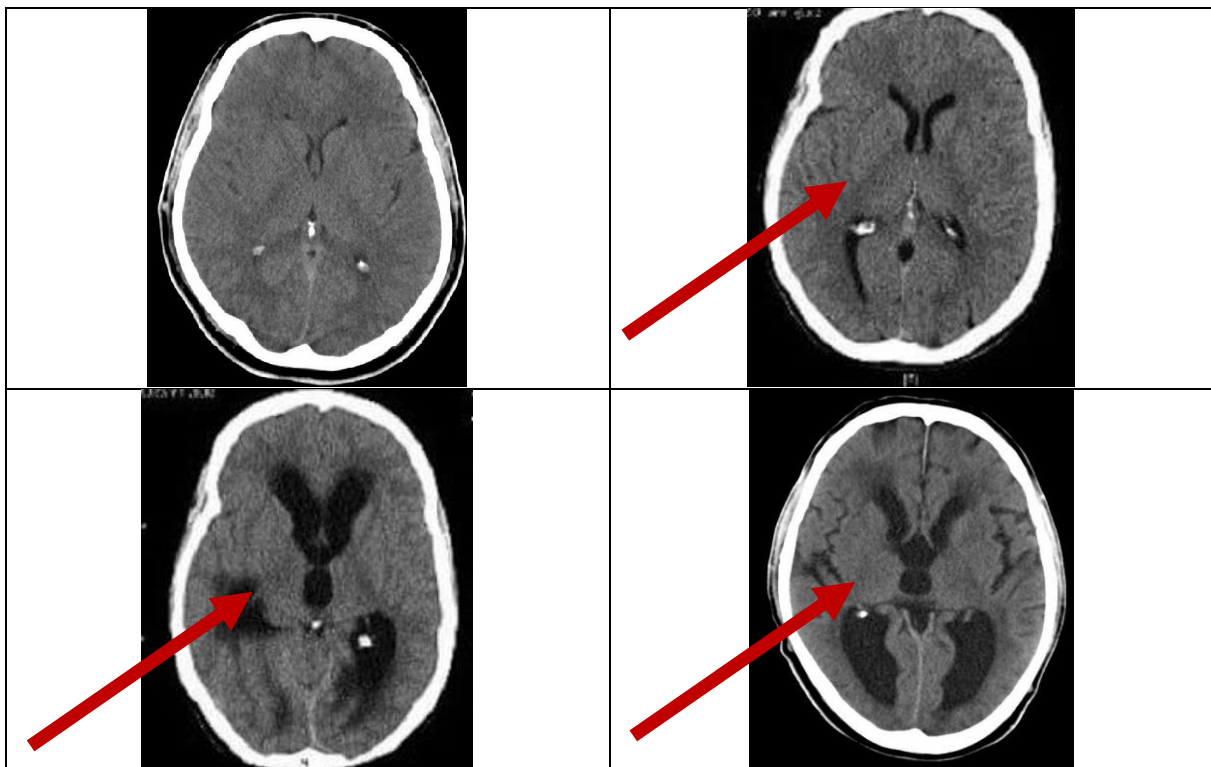


Figure 4. Parameters of changes in the size of the 3rd ventricle according to neuroimaging data in the development of acute transient hydrocephalus

Changes in the width of ventricle III is considered the most reliable sign of hydrocephalus, normally not exceeding 8 mm in width and the nature of the lateral ventricular walls should be assessed [9].

The combination of conducting and calculating the indices of brain structures in CCI based on CT monitoring allowed predetermining the risk of developing acute transient hydrocephalus with the syndrome of "malignant" progressive intracranial

hypertension. This fact allowed in further tactics of treatment and follow-up of patients, to conduct active either non-invasive or invasive monitoring of ICH with installation of intrathecal (ventricular, subdural) sensor measuring ICP.

Measurement of the size of the 3rd ventricle, its enlargement and expansion, being a predictor of the development of acute hydrocephalus, which allowed us to apply its indicators when using the formula for calculating the hypertensive and hydrocephalus syndrome:

HHS - hypertension-hydrocephalus syndrome

dP - pupil diameter (pupillo) (N=2-9mm)

dNOs - mean optic nerve size (difference between exit from cranial cavity and retinal area - extraocular-extracranial part (orbital or retrobulbar) deep physiological excavation (4.0-4.5 mm, 3 shells)  
pVIII ventricular floor size

$$\frac{dP+dNOs}{pVIII} = HHS$$

We measured dPH 2 mm from the dorsal contour of the eyeball (d1) and 2 mm from the cranial cavity (d2). The mean value of dON width (ds) calculated according to the formula:

$$d_s = \frac{d_1+d_2}{2}$$

ICP in the control group (healthy) was 1.0±0.03

$$\frac{d_s(3,8mm)}{ICP} = (n=1,0\pm 0,03)$$

$$\frac{ICP_k}{V_3(3,8mm)}$$

The gradient of the correlation between dsS size and 3rd ventricle width exceeded 1.0, we considered a hypertensive syndrome (HtS) of parenchymatous genesis due to cerebral edema.

$$\frac{HtS}{S} = \frac{d_s(6,2mm)}{V_3(4,2mm)} \quad (1,48\pm 0,02 > n)$$

When the correlation coefficient of dsS and 3rd ventricle width did not exceed 1.0, we considered HtS as hydrocephalic syndrome (HgS - hyper production, hyporesorption of cerebrospinal fluid, occlusion of the cerebrospinal pathways).

$$\frac{HgS}{S} = \frac{d_s(5,4mm)}{V_3(6,8mm)} \quad (0,79\pm 0,01 < n)$$

As described earlier, non-invasive CT-monitoring of HgS condition allowed us to predetermine the development of OTFH and, if it develops, to carry out adequate therapeutic and diagnostic tactics in the future. Primary monitoring of patients with traumatic epidural and subdural hematomas performed from the moment of their admission to the hospital. The findings of primary CT monitoring (0-3 days after injury) in patients with acute transient hydrocephaly for acute traumatic envelope hematomas (EH, SH) presented in Table 8.

Table 8

**Indicators of primary CT-monitoring of ICH in envelope hematomas**

| Predictor of ICP       | against EH (n=31) | against SH (n=24) |
|------------------------|-------------------|-------------------|
| VCC-t (18,4-26,0)      | 16,7±0,28         | 15,9±0,26         |
| Evans CVI (<24,0)      | 32,0±0,19         | 31,2±0,21         |
| dON (4,0MM)            | 5,1±0,13          | 5,3±0,16          |
| V <sub>3</sub> (4,5MM) | 7,2±0,17          | 7,6±0,14          |
| HgS                    | 0,71±0,08         | 0,7±0,09          |

Thus, the cerebral ventricular body ratio (VCC-t) in acute transient hydrocephaly against acute traumatic EH averaged 16.7±0.28, whereas in SH it was 15.9±0.26. Evans' CVI measurement against acute traumatic envelope hematomas resulting in acute transient hydrocephaly was 32.0±0.19 in EH and

31.2±0.21 in SH respectively. We obtained an HgS of 0.71±0.08 in EH and 0.7±0.09 in SH.

The findings of primary CT-monitoring (0-3 days from injury) in OTFH patients with cerebral contusions, traumatic intracerebral haematomas (TICH) and crush injuries are presented in Table 9.

Table 9

**Primary CT-monitoring indices of ICH in contusion brain injury**

| Predictor of ICP       | against brain injury (n=64) |
|------------------------|-----------------------------|
| VCC-t (18,4-26,0)      | 17,3±0,21                   |
| Evans CVI (<24,0)      | 31,1±0,14                   |
| dON (4,0MM)            | 5,8±0,14                    |
| V <sub>3</sub> (4,5MM) | 7,0±0,17                    |
| HgS                    | 0,83±0,07                   |



Thus, the cerebral ventricular body coefficient (VCC-t) in acute transient hydrocephalus against the background of brain injury averaged  $17.3 \pm 0.21$ . The Evans CVI measurement on the background of contusion and cerebral crush with intracerebral

hematomas with the development of OTFH was  $31.1 \pm 0.14$ , respectively. HgS was  $0.83 \pm 0.07$  in the diagnosis of malignant hydrocephalus syndrome in contusion brain injury and averaged  $0.83 \pm 0.07$ .

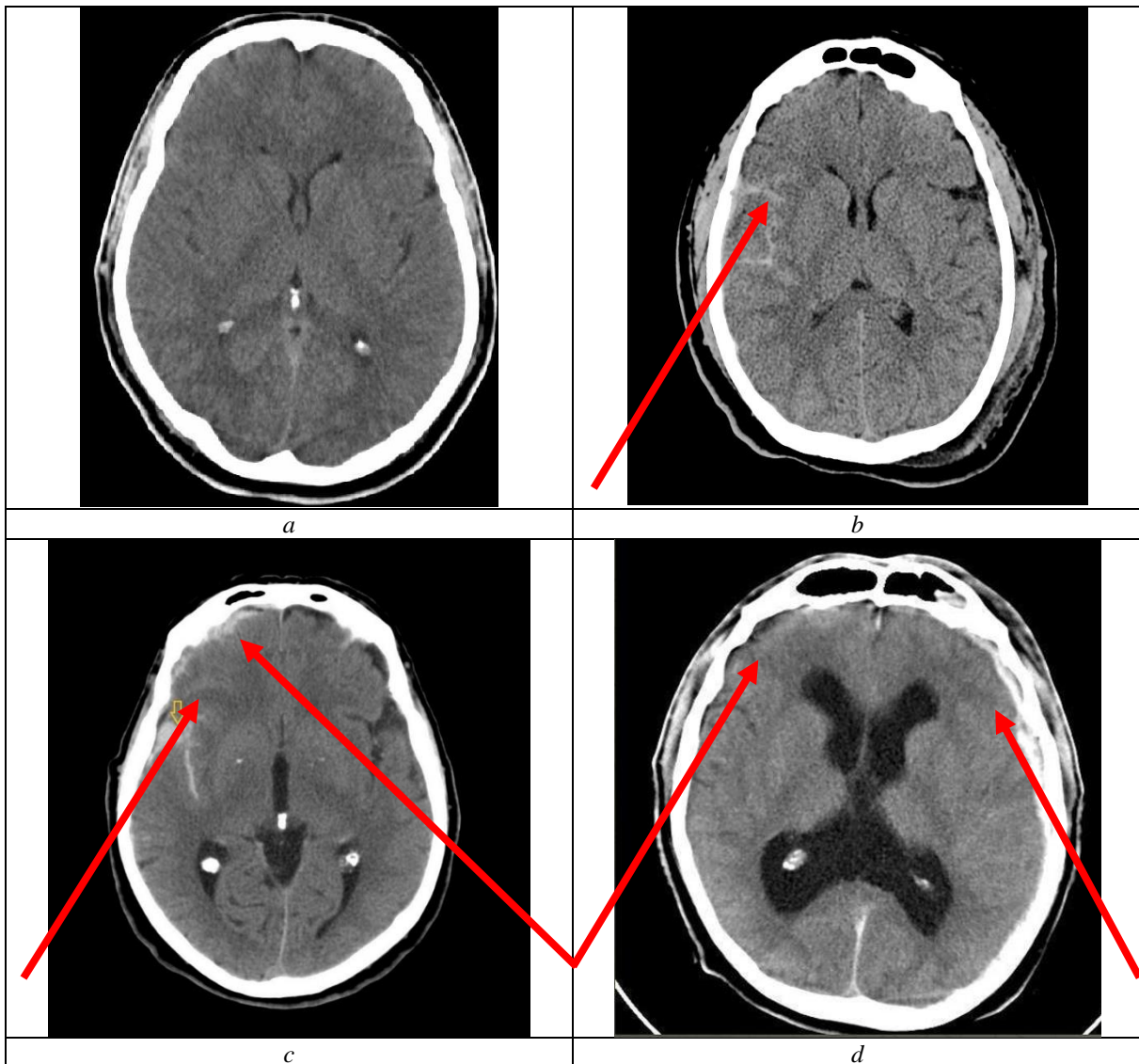


Figure 5. Patient Sc.D., born in 1990. Diagnosis: Closed craniocerebral injury. Brain injury of moderate severity of the middle degree of the frontal area on the right. Acute traumatic subdural hematoma of the left hemisphere, complicated by acute transient hydrocephalus (before surgery): a) at the time of admission (1 hour); b) the first day (24 hours); c) on the 3rd day (72 hours); d) on the 5th-7th day

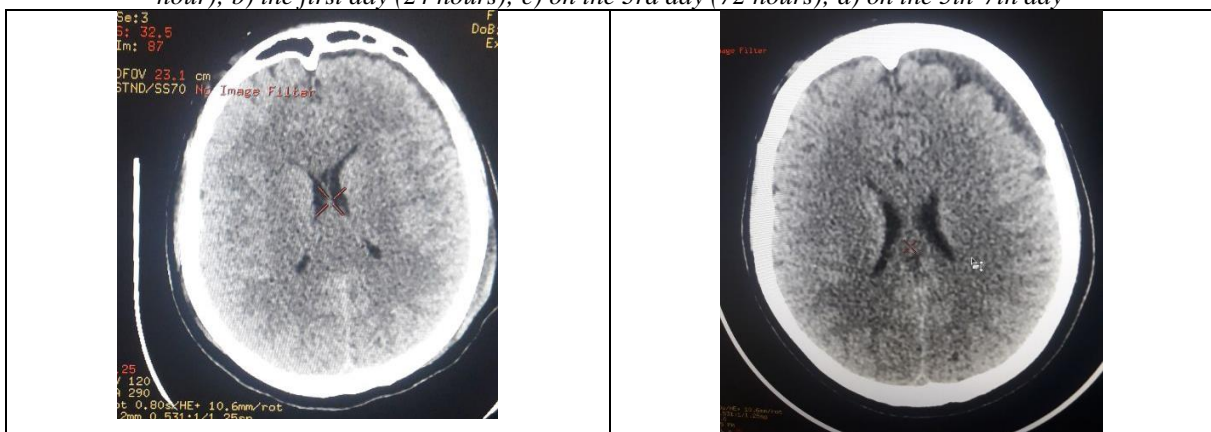




Figure 6. Patient Sc.D., born in 1990. Diagnosis: Closed craniocerebral injury. Brain injury of moderate severity of the middle degree of the frontal area on the right. Acute traumatic subdural hematoma of the left hemisphere, complicated by acute transient hydrocephalus (before and after the operation of cranial trepanation with removal of hematoma and establishment of subdural drainage (invasive monitoring of ICP))

The diagnosis of acute transient hydrocephalus with intracranial hypertension, in contrast to primary structural brain lesions, based primarily on both clinical data and immediately after confirmation of its development by neuroimaging. The primary causes of hydrocephalus with intracranial hypertension secondary to traumatic brain injury, such as epi-, subdural and intracerebral hematomas, brain contusions and crush injuries discussed.

#### **CONCLUSION.**

1. Dynamic noninvasive neuroimaging monitoring to determine the presence or absence of a hydrocephalic component of ICH, with comparison to noninvasive paraclinical ICP monitoring methods, should performed in patients with acute transient hydrocephaly against the background of a traumatic brain injury.

2. On the basis of the findings confirming the development of acute transient hydrocephalus, the indication for invasive method of ICH monitoring with placement of external ventricular or subdural drainage is predetermined.

3. Adequate neuroimaging diagnostics with calculation of coefficients of intracranial hypertension is the key to success in treatment of acute cerebral insufficiency developed in a traumatic brain injury.

#### **LIST OF REFERENCES.**

1. Gafurov B.G. Intracranial hypertension syndrome. //Methodical guidelines. - 2011.-34 c.
2. Efimtsev A.Yu. Visualization of cerebrospinal fluid movement using MPT - TIME-SLIP technique // Nevsky Radiologicheskyy Forum-2013. Edited by H.A. Karlova. - SPb. ELBI-SPb, 2013. - 256c.
3. Zamyshlyayev P.S., Plotnikova N.A., Kemaykin S.P. Hydrocephalic syndrome. Pathomorphology, prevalence in the Republic of Mordovia. //Medico-pharmaceutical journal "Pulse"-2015.
4. Kariev M.H. State of neurosurgical service in the Republic of Uzbekistan // Journ. of theoretical and clinical medicine. - 2000.- №3.- C.20-25.
5. Kasumov R.D., Klimenko N.B., Mukhtarov R.I. Diagnosis and treatment of hypertension-dislocation syndrome in patients with severe craniocerebral injuries. //X European Congress of Neurochir.: Theses abstracts - Berlin.- 1995.- P.232.
6. Clinical Manual for Craniocerebral Trauma. T. 2. ed. by A.N.Kononov. Moscow: Antidor, 2001.
7. Kornienko V.N. Computer tomography: In book "Clinical guidelines on craniocerebral trauma", ed. by A.N. Kononov, L.B. Likhтерman, A.A. Potapov. //M.: Antidor.- 1998. - P.472-494.
8. Krylov V.V., Talypov A.E., Puras Y.V. Intracranial pressure in brain injuries. //Neurosurgery. 2007; 4:12-19.
9. Latyshev A.Y., Kravchuk A.D., Likhтерman L.B. et al. Modern diagnosis and treatment of posttraumatic hydrocephalus. //Introduction of neurosurgery named after N.N. Burdenko. N.N. Burdenko.- 2018.- 2: 81-7.

10. Likhтерman L.B. Craniocerebral trauma. Diagnosis and treatment. //M.: GEOTAR-Media, 2014.
11. Mamadaliev A.M. Prediction of outcomes of craniocerebral trauma in the acute period: Autoref. dissertation. D. in medical sciences. - M.: Research Institute of Neurochir. named Burdenko N.N. - 1988 - 41 p.
12. Makhkamov K.E., Yunusov R.S., Khusankhojaev J.U. The place and role of computed tomography in the diagnosis and selection of management tactics of patients with severe craniocerebral trauma. //Vestnik of Emergency Medicine. - 2011.- №3.- C.32-35.
13. Mirzabaev M.J., Kariev G.M., Baratov B.I. Diagnosis and treatment tactics of severe craniocerebral trauma in the aspect of intracranial hypertension. //T.-2011. 199 pp.
14. Mirsadykov D.A. Diagnosis and treatment of normotensive hydrocephalus. D. thesis of Doctor of Medicine.-St. Petersburg,-2004,-387 pp.
15. Mukhametzhonov H. Pathology of the spinal cord system in craniocerebral trauma. Author's abstract of dissertation.... doc.med. -Moscow, 2002, -28 p.
16. Semyonov A.V., Sorokovikov V.A. Non-invasive measurement of intracranial pressure in clinical practice (review of literature) Bulletin of All-Russian Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 2015, 3 P.103
17. Turkin A.M., Oshorov A.V., Pogosbekyan E.L., Smirnov A.S., Dmitrieva A.S. Correlation of intracranial pressure and optic nerve sheath diameter according to computed tomography in severe craniocerebral trauma. //Journal. Voprosy neurosurg. N.N. Burdenko, No.6, 2017, pp.81-88.
18. Abstracts from hydrocephalus 2018: the tenth meeting of the International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders. Fluids Barriers CNS 15, 35.
19. Balestreri M., Czosnyka M., Hutchinson P., et al. Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury. //Neurocrit. Care 2006; 4: 8-13.
20. Bundgaard H., Cold GE. Studies of regional subdural pressure gradients during craniotomy. //Br. J. Neurosurg. 2000; 14(3): 229-234.
21. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Pottecher J, Vigué B, Duranteau J, Benhamou D. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. //Intensive Care Med. 2007; 33:1704-1711.
22. Hansen HC, Helmke K. Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. //J.Neurosurg. 1997; 87:34-40.
23. Kalantari H, Jaiswal R, Bruck I, Matari H, Ghobadi F, Weedon J, Hassen GW. Correlation of optic nerve sheath diameter measurements by computed tomography and magnetic resonance imaging. //Am J. Emerg Med. 2013; 31:1595-1597.
24. Li, Guichen MD; Wang, Guangming MD; Luan, Tengfei MD; Hou, Kun MD; Yu, Jinlu. Acute hydrocephalus secondary to traumatic

perimesencephalic pneumocephalus. // *Medicine: January 2020 - Volume 99 - Issue 5.*

25. Rajajee V., Vanaman M., Fletcher J.J., Jacobs T.L. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. // *Neurocrit Care.* 2011; 15:506-515.

26. Sekhon M.S., Griesdale D.E., Robba S., McGlashan N., Needham E., Walland K., Shook A.C., Smielewski P., Czosnyka M., Gupta A.K., Menon D.K.. Optic nerve sheath diameter on computed tomography is correlated with simultaneously measured intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury. // *Intensive Care Med.* 2014; 40:1

267-1274.

27. Tayal VS, Neulander M, Norton HJ, Foster T, Saunders T, Blaivas M. Emergency department sonographic measurement of optic nerve sheath diameter to detect findings of increased intracranial pressure in adult head injury patients. // *Ann Emerg Med.* 2007; 49:508-514.

28. Vos P.E. et al. Traumatic Brain Injury // *Eur. J. Neurol.*- 2002.- 9(3):207-19.

29. Zakharova N, Kornienko V, Potapov A, Pronin I. Neuroimaging traumatic brain injury. // *Neuroimaging of Traumatic Brain Injury.* 2014.- 1-159. 1.

Евразийский Союз Ученых.  
Серия: медицинские, биологические и химические науки

Ежемесячный научный журнал

№ 7 (108)/2023 Том 1

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Макаровский Денис Анатольевич**

AuthorID: 559173

Заведующий кафедрой организационного управления Института прикладного анализа поведения и психолого-социальных технологий, практикующий психолог, специалист в сфере управления образованием.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

•**Карпенко Юрий Дмитриевич**

AuthorID: 338912

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Лаборатория эколого-гигиенической оценки отходов (Москва), доктор биологических наук.

•**Малаховский Владимир Владимирович**

AuthorID: 666188

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Факультеты, Факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра нелекарственных методов терапии и клинической физиологии (Москва), доктор медицинских наук.

•**Ильясов Олег Рашитович**

AuthorID: 331592

Уральский государственный университет путей сообщения, кафедра техносферной безопасности (Екатеринбург), доктор биологических наук

•**Косс Виктор Викторович**

AuthorID: 563195

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, НИИ спортивной медицины (Москва), кандидат медицинских наук.

•**Калинина Марина Анатольевна**

AuthorID: 666558

Научный центр психического здоровья, Отдел по изучению психической патологии раннего детского возраста (Москва), кандидат медицинских наук.

•**Сырочкина Мария Александровна**

AuthorID: 772151

Пфайзер, вакцины медицинский отдел (Екатеринбург), кандидат медицинских наук

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Художник: Валегин Арсений Петрович  
Верстка: Курпатова Ирина Александровна

Адрес редакции:  
198320, Санкт-Петербург, Город Красное Село, ул. Геологическая, д. 44, к. 1, литера А  
E-mail: [info@euroasia-science.ru](mailto:info@euroasia-science.ru) ;  
[www.euroasia-science.ru](http://www.euroasia-science.ru)

Учредитель и издатель ООО «Логика+»  
Тираж 1000 экз.