

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

Ежемесячный научный журнал

№ 9 (110)/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 ;

www.euroasia-science.ru

Учредитель и издатель ООО «Логика+»

Тираж 1000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

<i>Решетникова Э.А., Барило А.В., Лозовой В.В., Турунина А.А.</i> ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЙ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА НА РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ.	<i>Можгинский Ю.Б.</i> ЭКЗИСТЕНЦИАЛЬНАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ ПРИ НЕРВНО – ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ.....
3	19
<i>Алимходжаева Л.Т., Зиеведенова С. С., Рузыбакиева М.Р.</i> СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ КЛЕТОК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ И РИСК РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	
7	

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

<i>Логинов В.В.</i> МИКРОЯДЕРНЫЙ ТЕСТ НА ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФОРМАЛЬДЕГИДА ИЗ НЕПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ.....	24
--	----

ВЕТЕРИНАРНЫЕ НАУКИ

<i>Каттоев Б.Б, Исаков Б.Э., Исакулов И.У., Курамаева У.К.</i> ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЬВЕОЛИТА	<i>Каттоев Б.Б, Исаков Б.Э., Исакулов И.У., Курамаева У.К.</i> ЛЕЧЕНИЕ АЛЬВЕОЛИТА НАСТОЙКОЙ ПРОПОЛИСА
32	34

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК 618.36:577.171.6:612.63.031.3

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЙ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА НА РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ.

*Решетникова Э.А., Барило А.В., Лозовой В.В., Турунина А.А.
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗРФ
Кафедра общей и клинической биохимии №1,
Россия. 344022. г. Ростов–на–Дону, пер. Нахичеванский,29.*

*Reshetnikova E.A., Barilo A.V., Lozovoy V.V., Turunina A.A.
FGBOU HE "Rostov State Medical University" MZRF
Department of №1, Russia. 344022. Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29.*

АННОТАЦИЯ

Влияние прогестерона на репродуктивную сферу весьма значимо. Эффект его действия обусловлен биологическими клетками, улавливающими импульсы, поступающие извне, и вызывающие различные физиологические реакции организма на разнообразные сигналы, меняющие активность тканей на клеточном уровне. В обзоре отображена роль рецепторов прогестина: ядерных и мембранно – ассоциированных, а также степень участия изоформ рецепторов прогестерона, дополнительных белков, в возможности к зачатию, пролонгированию и воспроизведению потомства, действие которых связано с нуклеозид полифосфатом- АТФ. Установлено, что характерные действия прогестерона в некоторых тканях обусловлены определёнными химическими белковыми структурами и корегуляторами. Особое внимание уделено функции рецепторов прогестерона на уровне внутреннего и среднего мышечного слоёв стенки матки. Рассмотрены результаты исследований рецепторов этого стероида, находящихся в плаценте. Обозначена проблема утраты прогестагенных влияний при неблагоприятных перинатальных исходах.

ABSTRACT

The effect of progesterone on the reproductive sphere is very significant. The effect of its action is due to biological cells that pick up impulses coming from the outside and cause various physiological reactions of the body to various signals that change the activity of tissues at the cellular level. The review shows the role of progestin receptors: nuclear and membrane-associated, as well as the degree of participation of progesterone receptor isoforms, additional proteins, in the possibility of conception, prolongation and reproduction of offspring, the action of which is associated with nucleoside polyphosphate- ATP. It has been established that the characteristic actions of progesterone in some tissues are due to certain chemical protein structures and coregulators. Special attention is paid to the function of progesterone receptors at the level of the inner and middle muscle layers of the uterine wall. The results of studies of the receptors of this steroid located in the placenta are considered. The problem of loss of progestogenic effects in unfavorable perinatal outcomes is indicated.

Ключевые слова: гормон, прогестерон, прогестаген, прогестин, прогерон, рецептор прогестерона, белки, эндометрий, миометрий, гестация, беременность, плацента.

Keywords: hormone, progesterone, progestogen, progestin, progesterone receptor, proteins, endometrium, myometrium, gestation, pregnancy, placenta.

Введение

Прогестаген и роль химических белковых структур - рецепторов эндометрия

Многочисленными исследованиями установлено, что группа стероидных гормонов участвует в регуляции каскада различных физиологических процессов в организме. [1]. В эксперименте доказано головное участие прогестерона в реализации фертильности. Клетки – мишени, реагирующие на действие женского полового гормона находятся непосредственно во внутренней оболочке матки. Очевидно, что сохранность и годность рецепторных молекул эндометрия предопределяет дальнейшую трансформацию гравидарных преобразований, определяя успешный прогноз родов [2,6]. Именно прогестагенное фармакологическое действие реализует

выраженные энергетические эффекты по отношению к химическим структурам белкового происхождения воспринимающим информацию, интегрированную в биологическую систему, чувствительную к влиянию стероидов, коим и является прогестин, и сниженные, при взаимодействии данного гормона с иными биологически активными веществами стерановой архитектоники [3]. Прогестерон сигнализирует работу определённых рецепторов [6].

Основная часть

Действие прогестерона через ядерные рецепторы

Эффекты прогестина осуществляются с помощью ядерных рецепторов – химических структур белковой природы, предназначенных для связывания с данным гормоном.

Данные рецепторы получили такое название за счёт того, что на первом этапе происходит слияние с лигандом (прогестином), с организацией гормон – рецепторного комплекса: лиганд-рецептора с дальнейшим его внедрением в ядро клетки, что сигнализирует экспрессивный ответ генов–процесс, в результате которого наследственная информация генетической последовательности нуклеотидов ДНК преобразуется в РНК, белок. [4,5,7]. Иными словами, данное объединение - прогестерон + РП характеризуется достаточно мощной транскрипционной активностью. У рецепторов прогестерона имеются различные изоформы. При этом, большая их часть представлена РП-А и РП-В. Указанные формы возникают в результате взаимодействия различных промоторов, и разнятся между собой фрагментом из 164 остатков аминокислот в РП-В [6,8]. Возможно, именно форма РП-В, имея больший промежуток, выступает гораздо мощным транскрипционным катализатором, нежели РП-А [8,9]. При этом гены, контролируемые разными изоформами, мало перекрываются. РП-В работает как промотор транскрипции генов в разных клетках, а РП-А не активирует процесс синтеза РНК с использованием ДНК, а в основном служит для инактивации транскрипционной активности, моделируемой с помощью РП-В, и иных стерановых рецепторов. В обычных условиях РП-А и РП-В образуются в эквимолярном, одинаковом соотношении [7,10].

Известно, что архитектура РП, представлена одиночной белковой молекулой, с небольшим количеством доменов. Важную роль играют: лиганд и ДНК-связывающие домены, активационные функции (АФ) – последовательность аминокислот, отвечающих за координацию этапа транскрипции.

Различают несколько видов АФ: АФ-1 и АФ – 2. При этом АФ-1 расположена в конечном участке – аминотерминальном молекулы РП, и регулирует особые свойства промотора гена-мишени путём конъюгации со структурами транскрипционного комплекса, коактиваторами. АФ-2 находится в домене, соединяющемся с лигандом, имеющем последовательности для димеризации, соединения вспомогательных белков, межмолекулярного торможения, и внутримолекулярной репрессии. Специфическая АФ-3 локализована лишь в РП-В, может действовать и сама по себе, либо повышать иные активационные процессы [9]. Часть рецептора, конъюгирующегося с ДНК, имеет две выдающиеся структуры - С1 и С2. С1 способствует контакту с гормончувствительными структурами - ГЧЭ - GRE/PRE ДНК, а С2 -в образует гомодимеры и гетеродимеры рецепторов [4].

В открытой термодинамической системе также выделен и РП-С, который повышает активность транскрипции изоформ РП-А и РП-В. В том числе идентифицированы и иные минорные изоформы РП: М, S. [5,6].

Значение изоформ рецепторов прогестерона в возможности к рождению

потомства

С целью выяснения места изоформ РП-А и РП-В в способности к репродукции были проделаны опыты на животных. При этом, у особой женского пола селективно убиралась РП-А и РП-В [7,10]. Удаление РП-А не оказало воздействия на функционирование молочной железы и тимуса в результате введения прогестерона, но обусловило выраженные отклонения функции основных гормонально – зависимых органов, отвечающих за фертильность: матки, яичников, что приводило к неспособности к зачатию. Абляция РП-В обнаружила, отсутствие ответной реакции яичников, матки, тимуса. Однако при этом было выявлено подавление морфогенеза молочных желез в течение гестации. В итоге была определена специфика прогестиновых влияний для регуляции фертильности, и основа этих процессов – изоформа РП – А, а иная изоформа: РП – В – неотъемлемый участник обменных процессов молочной железы.

Дополнительные белки

Дополнительные белки необходимы для пополнения влияния прогестерона, особенно в условиях его дефицита. Они локализованы на внешней стороне домена, конъюгирующего лиганд [7,11]. В структуру этой ассоциации включены шапероны – белки, стабилизирующие конформацию иных белков: hsp90, hsp70, hsp40, белок р23, а также иммунофилины: циклофилин 40, соединяющий циклоспорин А, белки FKBP: 51,52, конъюгирующие иммуносупрессорный агент FK506, фермент протеинфосфатаза 5, расщепляющий связь фосфата, с остатками аминокислот молекул белков. Добавочные белки обеспечивают посттранскрипционную трансформацию химической структуры рецепторной молекулы, делают невидимыми активные центры рецептора, предохраняют клетку от повреждения протеиназ, и осуществляют его интеграцию с транспортной системой внутри самой клетки [12]. Основное место в сохранении рецептора, в форме готовой к соединению с лигандом, придаётся Hsp90, который экспрессирует во многих клетках. Ключевая роль Hsp90 состоит в связывании с трифосфатом нуклеозидов. И катаболизм макроэргического поставщика энергии – аденозин – 5 – трифосфата покрывает процесс регенерации и метаболизма не только вышеназванного белка, но и assisteрует обменные процессы иных белков, участвующих в работе биологических систем[11].

Корегуляторы рецепторов прогестерона

Установлено, что специфичность функционирования гормонов реализуется в большей мере на уровне корегуляторов. Они представлены коактиваторами и корепрессорами. По химической природе - белки, отличные по механизму их действия [12,14].

Для реализации гормональной регуляции метаболизма прогестина необходима слаженность взаимодействий – рецепторного аппарата и корегуляторов.

В свою очередь, действие корегуляторов регулируется рядом факторов, в частности, процессом фосфорилирования [13]. Коактиваторы – белки именуемые: SRC или steroid receptor activator, а также SPA/SRPA или steroid receptor RNA activator, E6-AP/RPF1 или убиквитинзависимая лигаза, ASC-2 или ядерный белково-активирующий сигнальный коинтегратор-2, L7/SPA или специфический коактиватор для антагонистов стероидов, ARA или androgen receptor associated proteins, в том числе и ряд белков PIAS - protein inhibitor of activated signal transducer and activator of transcription, SNURF - small nuclear RING finger protein, BRCA1 белок, CBP/h300. Корепрессоры рецепторов стероидов – класс белков N-CoR SMRT.

Влияние прогестерона на внутреннюю оболочку матки

Воздействие прогестерона на эндометрий состоит в угнетении эстрогензависимых процессов, осуществлении секреторных изменений пролиферативного этапа в эпителии внутреннего слоя матки для обеспечения предимплантационных изменений с последующими преобразованиями связанными для потребностей растущего эмбриона и плода [2,15]. Установлено, что большинство прогестероновых влияний опосредованно РП стромы эндометрия [16]. Эксперименты на самках показали, что именно РП-А необходимы для осуществления как антипролиферативных влияний, так и процессов связанных с имплантационной ролью прогестерона в матке [6, 7].

В продолжении обычного менструального цикла количество белковых молекул во внутреннем слое матки подвержено изменениям, которые происходят по мере варьирования содержания женских половых гормонов [17]. Большинство таких биологических клеток - рецепторов остаётся до половины второй фазы яичникового цикла - лютеиновой. Одна из изоформ прогестерона – РП – А во второй половине менархе дробит стромальные клетки, образуя децидуальные клетки, интегрирующие внедрение трофобласта, имплантацию зародыша, рост плаценты [18]. В финале этого происходит миграция бластоцисты в эндометрий, что сопровождается генерацией множества динамичных сигнальных молекул: нейропептидов, факторов роста, цитокинов. Доказано, что именно рецепторный аппарат предопределяет мобилизацию эндометрия к внедрению эмбриона, а повреждение РП, приводит к количественным и качественным изменениям рецепторов, что негативно отражается на протонировании гестации. [2,3].

Функция прогестерона в среднем мышечном слое матки.

Прогестин для клеток среднего мышечного слоя матки на момент гестации – гарант их релаксирующего пребывания [19]. Установлено, действие прогестерона на экспрессию рецепторов, ответственных за метаболизм среднего мышечного

слоя матки, саморегулирующихся систем клеток – мишеней данного гормона. [20,21].

Как было отмечено выше, у рецепторов прогестерона имеются изоформы: А и В. Некоторые исследователи полагают, что именно изоформы РП, их количество, играют немаловажную роль для поддержания среднего мышечного слоя матки в норме. Так миоциты могут находиться в расслабленном состоянии, в частности если речь идёт об изоформе РП -В, и напротив увеличение уровня РП-А оказывает обратный эффект – способствует сокращению внутренней оболочки матки. Известно, что прогестерон продуцируется и синтезируется провизорным органом – плацентой [4]. Причём его концентрация возрастает с повышением срока беременности. Однако при кульминации гестации, роль и физиологическая функция плаценты утрачивается, так как процесс эмбриогенеза, роста и развития плода завершён [5]. В связи с этим необходима и элиминация гормона прогестерона к запуску родов, и финалу гестации. Установлено, что экспрессия генов, восприимчивых к РП, уменьшается к концу беременности [22], что соответственно обеспечивает и удаление самого прогестерона.

Однако не определено, каким образом регулируется этот процесс. Высказывается мысль о том, что при достижении максимума РП-В, прогестерон поступает в одном направлении, действуя на мембранные РП и РП-В, вызывая релаксацию миометрии. В предродовой период возобладают мембранные РП-А, повышается количество мембранных РП в клетках, что способствует сдвигу, и переходу на взаимнообратный процесс, индуцирующий запуск родов [22]. Помимо этого, выдвинута версия и о роли прогестина в пролиферации миоцитов эндометрия, что достигается активацией данного гормона к рецепторам чувствительным к его действию, что способствует угнетению деления гладкомышечных клеток беременных [23].

Рецепторы прогестерона, локализованные плаценте.

Известно, что фетоплацентарная патология создаёт как предпосылки для ухудшения течения и протонирования гестации, так и пополняет статистику перинатальных потерь [24,29]. Одним из провоцирующих факторов данных нарушений являются молекулы, получающие сигналы извне – рецепторы.

Первые изыскания, посвящённые изучению местоположений РП не обнаружили их в эмбриологических структурах плода – ни в соединительнотканной серозной и в водной оболочках плода, ни в зрелой плаценте [25]. Однако последующие исследования, посвящённые этому вопросу обнаружили, что канонический ядерный РП-В находится в малых количествах в зрелой плаценте беременных в различные сроки гестации [20].

Проводились и работы, направленные на роль белковых молекул, передающих сигналы –

рецепторов в плаценте, при различных нарушениях. Так изучение РП при прерывании гестации в малых сроках беременности установило, что экспрессия РП-А в трофобласте была гораздо ниже в сравнении с трофобластом, выделенным при производстве аборт в плановом порядке [26]. Однако не установлено, служит ли данный факт основной причиной самоаборта, либо только сопровождается прерывание беременности.

Помимо предстеленного выше, выявлено повышение активности молекул – рецепторов прогестина, в плацентах у родильниц в преэкламптическом статусе [27,28].

Заключительная часть

Итак, в целом, этот вопрос содержит ряд противоречий, недостаточно обоснован, что требует дальнейших научных изысканий, особенно, что связано с РП, находящимися в плаценте. В том числе, малочисленны и исследования, касающиеся экспрессивных влияний РП в плаценте при осложнённом течении гестации. Не изучены преобразования РП при обострении различных инфекций у беременных, связанных с дефицитом прогестеронового влияния при этой патологии [4,5].

Таким образом, данная тема представляет несомненный научный интерес, достаточно значима, требует дальнейших научных изысканий.

Литература

- 1.Иванова Г.П., Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С., Василенко Л.М. Роль прогестерона и его метаболитов в регуляции функций головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(5):129-137.
- 2.Довжикова И.В., Луценко М. Т. Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы) //Бюллетень физиологии и патологии дыхания.2016, Вып.60.С.94 – 104.
- 3.Микашинович З.И., Лалаян Р.С., Решетникова Э.А., Жеренко О.В Прогестерон и некоторые грани его эффектов//Материалы XIXРоссийской Научно-Практической Конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении» Дни лабораторной диагностики на Дону, Ростов н/Д, 2022. С. 66-69.
- 4.Лалаян Р.С., Рашкова Е.В., Мирошникова Д.В., Ковалёва Л.А. Дидрогестерон и точки его применения//Материалы XIX Российской Научно-Практической Конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении» Дни лабораторной диагностики на Дону, Ростов н/Д, 2022. С. 42-45.
- 5.Лалаян Р.С., Черноиванов Д.А., Ширханян С.Г., Барашян Л.Г. Плацентарный лактоген как маркёр течения гестации//Материалы XIXРоссийской Научно-Практической Конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении» Дни лабораторной диагностики на Дону, Ростов н/Д, 2020. С. 25-27.
- 6.Репина М.А. Прогестерон и беременность // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. LX, Вып.3. С.130-135.
- 7.Довжикова И.В., Андриевская И.А., Петрова К.К. Рецепторы прогестерона: репродуктивная роль//Бюллетень физиологии и патологии дыхания.2019, Вып.72.С. 104 - 112.
- 8.Довжикова И.В., Луценко М. Т. Метаболизм прогестерона в плаценте (обзор литературы) //Бюллетень физиологии и патологии дыхания.2017, Вып.64.С.101 – 107.
- 9.Conneely O.M., Mulac-Jericevic B., Lydon J.P. Progesterone-dependent regulation of female reproductive activity by two distinct progesterone receptor isoforms. Steroids 2003;68(10-13):771-778.
10. Jacobsen B.M., Horwitz K.B. Progesterone receptors, their isoforms and progesterone regulated transcription // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. Vol.357, №1-2. P. 18-29.
11. Hagan C.R., Daniel A.R., Dressing G.E., Lange C.A. Role of phosphorylation in progesterone receptor // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. Vol.357. P.43-49.
- 12.Schumacher M., Guennoun R., Stein D.G., De Nicola A/F. Progesterone: therapeutic opportunities for neuroprotection and myelin repair // Pharmacol. Ther. 2007. Vol.116, №1. P.77-106.
- 13.Mulac-Jericevic B., Conneely O.M. Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors // Reproduction 2. 28Vol.12. 2004. 8, №. P. 139-146.
14. Pratt W.B., Toft D.O. Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2003. Vol.228, №2. P. 111-133
15. Li X., O'Malley B.W. Unfolding the action of progesterone receptors // J. Biol. Chem. 2003. Vol.278, №41. P.39261-39264.
16. Ko L.,Cardona G.R., Henrion-Caude A., Chin W.W. Identification and characterization of a tissue-specific coactivator, GT198, that interacts with the DNA-binding domains of nuclear receptors // Mol. Cell. Biol. 2002. Vol.22, №1. P. 357-369.
17. Mittelman-Smith M.A., Rudolph L.M., Mohr M.A., Micevych P.E. Rodent models of non-classical progesterone action regulating ovulation. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2017; 8:165.
18. Rajaram R.D., Brisken C. Paracrine signaling by progesterone // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. Vol.357, №12. P.80-90.
19. Oehler M.K., Rees M.C., Bicknell R. Steroids and the endometrium // Curr. Med. Chem. 2000. Vol.7, №5. P.543-560.
20. Large M.J., DeMayo F.J. The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. Vol.358, №2. P.155-165.
21. Gellersen B., Fernandes M.S., Brosens J.J. Non-ge-nomic progesterone actions in female reproduction // Hum. Reprod. Update. 2009. Vol.15, №1. P.119-138. doi: 10.1093/humupd/dmn044
22. Karteris E., Zervou S., Dong J., Hillhouse E.W., Randeve H.S., Thomas P. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional

progesterone withdrawal at term Mol. Endocrinol. 2006; 20(7):1519-1534.

23. Ryu C.S., Klein K., Zanger U.M. Membrane associated progesterone receptors: promiscuous proteins with pleiotropic functions - focus on interactions with cytochromes P450. Front. Pharmacol. 2017; 8:159.

24. Khan-Dawood F.S., Dawood M.Y. Estrogen and progesterone receptor and hormone levels in human myometrium and placenta in term pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 1984. Vol.150, №5 (Pt1). P.501-505.

25. Soloff M.S., Jeng Y.J., Izban M.G., Sinha M., Luxon B.A., Starnes S.J., England S.K. Effects of progesterone treatment on expression of genes involved in uterine quiescence // Reprod. Sci. 2011. Vol.18, №8. P.781-797.

26. Khan-Dawood F.S., Dawood M.Y. Estrogen and progesterone receptor and hormone levels in human myometrium and placenta in term pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1984; 505.

27. Papamitsou T., Chatzistamatiou M., Grammatikopoulou D., Papadopoulou K., Lakis S., Economou Z., Papadopoulou C., Sioga A. Low expression of progesterone receptor A in intermediate trophoblast of miscarriages // Histol. Histopathol. 2011. Vol.26, №5. P. 609-614.

28. Park M.N., Park K.H., Lee J.E., Shin Y.Y., An S.M., Kang S.S., Cho W.S., An B.S., Kim S.C. The expression and activation of sex steroid receptors in the preeclamptic placenta // Int. J. Mol. Med. 2018. Vol.41, №5. P.2943-2951.

29. Pogorelova TN, Gun'ko VO, Nikashina AA, Paliyeva NV, Alliluev IA, Larichkin AV. Dysregulation of redox processes in the placenta during its dysfunction. Russian Journal of Human Reproduction. 2019;25(6):112-118. (In Russ.)

Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Палиева Н.В., Аллилуев И.А., Ларичкин А.В. Нарушение регуляции редокс-процессов в плаценте при ее дисфункции. Проблемы репродукции. 2019;25(6):112-118.

УДК: 616-006.

СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ КЛЕТОК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ И РИСК РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Обзор литературы

¹Алимходжаева Л.Т., ¹Зиеведенова С.С., ²Рузыбакиева М.Р.

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

²Институт иммунологии и геномики человека при АН РУз

THE STATE OF SOME BREAST CELLS IN OBESITY AND THE RISK OF BREAST CANCER Literature review

¹Alimkhodzhaeva L.T., ¹Zievedenova S.S., ²Ruzibakieva M.R.

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology

²Institute of Human Immunology and Genomics at the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

РЕЗЮМЕ

Данная обзорная статья посвящена риску развития РМЖ у лиц с ожирением.

В обзоре представлены результаты современных медицинских исследований по изучению состояния некоторых клеток молочной железы у лиц с ожирением.

SUMMARY

This review article focuses on the risk of developing breast cancer in obese individuals.

The review presents the results of modern medical research on the state of some mammary gland cells in obese individuals.

Ключевые слова: ожирение; риск развития рака молочной железы; воспаление; жировая ткань.

Keywords: obesity; the risk of developing breast cancer; inflammation; adipose tissue.

Введение

За последние 45 лет в мире утроилось количество людей с избыточным весом [1]. В США более 40% взрослого населения страдает ожирением [2], и в настоящее время большинство населения мира живет в странах, где ожирение вызывает больше смертей, чем недоедание [1]. Клинически избыточный вес измеряется с помощью индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывается путем деления массы пациента в килограммах на квадрат роста в метрах. ИМТ в

диапазоне от 18,5 до 24,9 кг/м² считается нормальным весом, в то время как ИМТ в диапазоне от 25,0 до 29,9 кг/м² определяется как избыточный вес, а те, кто имеют ИМТ более 30,0 кг/м², относятся к категории ожирения. Измерение ИМТ может неправильно определять категории ИМТ у пациентов, особенно у пациентов с увеличенной мышечной массой [3], и идут дискуссии о том, должны ли категории ИМТ отличаться в разных регионах или расовых или этнических группах [4]. Хотя ИМТ легко

рассчитывается и является наиболее часто используемым и сообщаемым клиническим показателем ожирения, относительный вклад диеты, физической активности, распределения жировой ткани, возраста и продолжительности ожирения может варьироваться в различных заболеваниях, связанных с ожирением.

Ожирение стало фактором риска для нескольких типов рака, включая рак молочной железы [5]. Однако ожирение оказывает различное воздействие на риск рака молочной железы в зависимости от того, прошла ли женщина через менопаузу [6].

Приращения ИМТ коррелируют с повышенным риском развития опухолей, экспрессирующих рецепторы эстрогена альфа (ERα) и прогестерона, после менопаузы. В отличие от этого, увеличенный риск развития тройного отрицательного рака молочной железы, характеризующегося отсутствием экспрессии гормональных рецепторов и HER2, менее ясен для женщин с ожирением после менопаузы [7-9, 11-15]. Кроме патологических классификаций, прогресс в анализе экспрессии генов привел к выделению 5 основных молекулярных классификаций опухолей молочной железы: Люминаль А и В, которые отличаются экспрессией генов пролиферации/клеточного цикла и люминальных/гормональных регуляторных путей; HER2-обогащенный, который имеет высокую экспрессию HER2 и генов, связанных с пролиферацией, промежуточную экспрессию люминальных генов и низкую экспрессию базальных генов; Базальный, который имеет высокую экспрессию генов, связанных с пролиферацией, и кератины, связанные с базальным слоем кожи; и Клаудин-низкий. женщины с ожирением после менопаузы более склонны к развитию опухолей молекулярного подтипа Люминаль В, которые связаны с снижением выживаемости без рецидива. Кроме того, опухоли молекулярного подтипа Люминаль А у женщин с ожирением демонстрируют значительные различия в экспрессии генов, связанных с регуляцией клеточного цикла, сигнализацией p53 и mTOR, ремонтом ДНК и дисрегуляцией транскрипции по сравнению с опухолями у худых женщин. Дальнейшие исследования необходимы для более ясной оценки того, как ожирение влияет на риск для оставшихся молекулярных подтипов рака молочной железы.

Интересно, что ожирение снижает риск развития рака молочной железы у женщин в период до менопаузы в общей популяции при измерении ИМТ [7-9, 22, 23].

Однако у молодых женщин альтернативные методы измерения распределения жира в организме могут быть более важными для оценки риска. Множество исследований показали увеличенный риск рака молочной железы у женщин в менопаузе с повышенным окружностью талии или отношением окружности талии к окружности бедер, а также с окружностью бедер. Расовые

различия также могут влиять на то, как ожирение влияет на риск рака молочной железы, поскольку повышенный ИМТ значительно коррелирует с повышенным риском рака молочной железы у азиатских женщин в менопаузе. Женщины в менопаузе с семейной историей рака молочной железы или генетическим повышенным риском также имеют дополнительный риск развития рака молочной железы, связанный с ожирением [13, 25, 30-32].

Независимо от менопаузального статуса, у людей с ожирением, у которых диагностирован рак молочной железы, наблюдается значительно худшая общая выживаемость и выживаемость от рака молочной железы по сравнению с женщинами с ИМТ в нормальном диапазоне [11, 30, 33-37]. При диагностике женщины с ожирением чаще сталкиваются с тяжелой стадией заболевания, большим размером опухоли, поражением лимфатических узлов и увеличенной стадией. Пациенты с раком молочной железы с более высоким ИМТ также более склонны к развитию сопротивляемости к химиотерапии и эндокринной терапии по сравнению с людьми с более низким ИМТ [35, 39-45]. Понимание того, как ожирение влияет на нормальную ткань молочной железы, ведет к пониманию того, как ожирение повышает риск развития рака молочной железы и развития агрессивных опухолей молочной железы.

Чтобы исследовать, как ожирение влияет на нераковые ткани, были разработаны и охарактеризованы многочисленные мышинные модели. Хотя был разработан ряд генетических моделей для изучения ожирения и пищевого поведения [46], наиболее часто используемые генетические модели для изучения ожирения в молочной железе связаны с лептином или его рецептором. Мыши с дефицитом лептина (ob/ob) или мыши с дефицитом рецептора лептина (db/db) не ограничивают прием пищи, что приводит к ожирению и связанным с ожирением заболеваниям [47, 48]. Ожирение также моделируется с использованием ожирения, вызванного диетой, при котором избыток диетических калорий, обычно из-за диеты с высоким содержанием жиров (HFD), приводит к накоплению жира в организме в течение относительно длительного периода времени. Мыши C57BL/6 широко используются для изучения ожирения и метаболических исследований, потому что при кормлении HFD с течением времени у мышей C57BL/6 развивается значительное увеличение веса и метаболические нарушения, соответствующие ожирению у людей [49]. Однако существенным недостатком этой модели является то, что мыши C57BL/6 устойчивы к развитию опухоли молочной железы. Другие линии мышей, предрасположенные к образованию опухолей молочных желез, устойчивы к HFD-индуцированному ожирению [50-52], включая мышей BALB/c, у которых ограниченное количество мышей значительно набирает вес при кормлении HFD [53]. Исследования ожирения различаются в зависимости от процентного

содержания жира в рационе, используемого для стимуляции ожирения, стратегий кормления для стимуляции ожирения, а также состава рациона для повышения калорийности на основе как сахарозы, так и жира. Диеты с высоким содержанием жиров и сахарозы вызывают диабет II типа и часто используются для моделирования метаболического синдрома, который также связан с ожирением [54]. В то время как мыши являются часто используемой моделью ожирения, крысиные модели ожирения также хорошо охарактеризованы [55]. Модели беспородных крыс, включая крыс Wistar и Sprague-Dawley, получавших диеты, способствующие ожирению, могут быть идентифицированы как склонные к ожирению или устойчивые к ожирению [56, 57], что обеспечивает полезные модели диапазона восприимчивости к ожирению, наблюдаемого у людей. Хотя модели ожирения, вызванные диетой, дают представление о вызванных ожирением изменениях в молочной железе, остаются проблемы в отделении эффектов, вызванных диетой, от эффектов, специфичных для ожирения.

Ожирение вызывает множественные изменения различных типов клеток в молочной железе, включая эпителиальные клетки молочной железы, которые могут стать клетками, инициирующими рак молочной железы, и клетки окружающей микросреды. Эпителий молочной железы состоит из люминального слоя эпителиальных клеток, окруженных наружным слоем миоэпителиальных клеток, которые сокращаются для выброса молока во время лактации. Эпителий организован в виде альвеол, которые соединены с протоками, по которым молоко транспортируется к соску или соскам во время лактации. Эпителий молочной железы окружен жировой тканью, которая содержит зрелые адипоциты, а также иммунные клетки, фибробласты, жировые стволовые клетки, эндотелиальные клетки и перициты, которые способствуют поддержанию жировой ткани и гомеостазу [58]. Ожирение приводит к системным изменениям циркулирующих гормонов, включая инсулин и лептин, а также к локализованным патологическим изменениям в ткани молочной железы. Системные эффекты ожирения и их потенциальное влияние на формирование рака молочной железы были рассмотрены в другой недавней работе [59-65]. Здесь мы сосредоточимся на изменениях, которые происходят в тканях молочной железы из-за ожирения, которые могут способствовать риску рака молочной железы.

ЭПИТЕЛИЙ

Молочная железа является уникальным органом, в котором большая часть эпителиального развития происходит после рождения в период полового созревания. За это время рудиментарные протоки прорастают в жировую ткань и строму молочной железы из соска или соска и образуют ответвления с переменным количеством альвеол. Рост и пролиферация эпителиальных клеток координируются гормонами яичников и

локализованными факторами роста, которые вместе регулируют набор стволовых клеток/клеток-предшественников, необходимых для роста протоков, нормального гомеостаза, а также развития альвеол во время последующих беременностей. Текущие гипотезы предполагают, что эти стволовые/прогениторные клетки являются клетками происхождения наиболее распространенных типов рака молочной железы [66-68]. Понимание того, как ожирение нарушает нормальную регуляцию популяций эпителиальных стволовых клеток/клеток-предшественников, может дать представление о том, как ожирение увеличивает риск рака молочной железы. Эпителиальные стволовые/прогениторные клетки молочной железы были охарактеризованы и количественно оценены с использованием нескольких методов. Используя проточную цитометрию, люминальные и базальные/миоэпителиальные клеточные популяции можно количественно определить с использованием антител клеточной поверхности, включая EpCAM, CD29, CD49f и CD24 [69-72]. Используя модель ожирения, вызванного диетой, эпителиальные клетки, выделенные от мышей с ожирением, продемонстрировали увеличение количества люминальных эпителиальных клеток EpCAM^{hi}CD49f^{hi}, в то время как количество базальных/миоэпителиальных клеток EpCAM^{lo}CD49f^{hi} было значительно снижено по сравнению с контролем [73]. Точно так же просветные эпителиальные клетки, идентифицированные маркерами EpCAM+CD24+CD49f⁺, были значительно увеличены в ткани молочной железы, выделенной в результате редукционной маммопластики у женщин с ожирением ИМТ, по сравнению с женщинами с ИМТ в пределах нормы [73]. В соответствии с обогащением люминальных эпителиальных клеток, количественно определяемым с помощью проточной цитометрии, иммуноокрашивание срезов ткани молочной железы у мышей с ожирением продемонстрировало повышенное количество ERα-позитивных люминальных клеток в протоках, в то время как гладкомышечные актин-экспрессирующие базальные/миоэпителиальные клетки были значительно снижены по сравнению с клетками из худых мышей [73, 74]. Потеря миоэпителиальных клеток, окружающих нормальные молочные протоки, может увеличить риск рака молочной железы из-за их характерной роли в подавлении прогрессирования рака молочной железы [75]. Эти результаты противоречат результатам исследования, в котором изучались тонкоигольные аспираты эпителиальных клеток молочной железы женщин с высоким риском развития рака молочной железы. В этом исследовании экспрессия виментина, связанного с мезенхимальными признаками, была значительно повышена в эпителиальных клетках молочной железы у женщин с ожирением [76]. Возможно, что результаты этого исследования отражают

специфический отбор пациенток с повышенным риском рака молочной железы по сравнению с общей популяцией женщин или различия в этнической принадлежности обследованных популяций. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить основную причину этого различия в экспрессии маркеров эпителиальных клеток. В дополнение к изучению клеточно-специфических маркеров, стволовые/прогениторные эпителиальные клетки часто измеряют с использованием анализов *in vitro* для выявления самообновления эпителиальных клеток при культивировании в предельном разведении. Эпителиальные клетки, обладающие способностью образовывать колонии во взвешенном состоянии, называемые маммосферами, а также образовывать колонии на фидерном слое клеток NIH/3T3, были обогащены в молочных железах тучных мышей и женщин [73], однако популяция клеток, обогащенная стволовыми / активность предшественников специально не идентифицирована. Из-за увеличения количества эпителиальных стволовых клеток/клеток-предшественников ожирение может усиливать мишени для онкогенной трансформации в ткани молочной железы. В жировой ткани молочной железы ожирение изменяет секрецию адипокинов и факторов роста. При увеличении ожирения локальная секреция адипокинового лептина значительно усиливается адипоцитами [77, 78], а рецептор лептина экспрессируется в эпителии молочных желез [79, 80]. В модели ожирения, вызванного диетой, с использованием мышей BALB/c, экспрессия лептина была значительно увеличена в ткани молочной железы, а эпителиальные клетки молочной железы продемонстрировали измененное распределение маркеров апикальной полярности [81]. Было показано, что лечение экзогенным лептином усиливает самообновление эпителиальных клеток молочной железы в культуре [81, 82], а также экспрессию маркера стволовых клеток ALDH1 в маммосферах [82]. В микроокружении опухоли лептин усиливает раковые стволовые клетки посредством регуляции генов, критических для р-окисления жирных кислот, что приводит к устойчивости к химиотерапевтическому агенту паклитакселу [83]. Возможно, что лептин усиливает метаболизм липидов в стволовых клетках молочной железы аналогичным образом в ткани молочной железы при ожирении. В дополнение к роли в усилении эпителиальных стволовых клеток/клеток-предшественников молочной железы, лептин также участвует в усилении окислительного стресса в эпителиальных клетках молочной железы, что может повышать уровень мутаций в ДНК и способствовать риску рака молочной железы [84]. Экспрессия инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) также увеличивается клетками жировой ткани в условиях ожирения [85].

IGF-1 имеет решающее значение для роста эпителия молочных желез во время развития [86],

что позволяет предположить, что повышенные уровни IGF-1 могут также влиять на эпителиальные клетки молочных желез при ожирении. Регуляция эпителиальных стволовых/клеток-предшественников молочных желез может быть сложной в условиях ожирения из-за взаимодействия между этими факторами.

Хотя ожирение приводит к изменениям как в микроокружении молочной железы, так и в циркулирующих гормонах, влияние отдельных жирных кислот на молочную железу изучено недостаточно. Кормление грызунов диетами, обогащенными определенными жирными кислотами, после отлучения от груди приводит к изменениям в развитии протоков, которые происходят до начала ожирения, вызванного диетой. Однако наблюдались различные эффекты на развитие молочных желез в зависимости от типа вводимых жирных кислот и исследуемой линии мышей. Самки мышей C57BL/6, переведенные на диету с высоким содержанием насыщенных жиров из сала, продемонстрировали снижение ветвления протоков, более медленное удлинение протоков и снижение пролиферации эпителиальных клеток молочных желез [53, 73, 74]. Это изменение роста протоков может быть связано со снижением секреции фактора роста амфирегулина стромальными клетками молочных желез [53]. Эти изменения в эпителии молочных желез были штаммоспецифичными, так как самки мышей BALB/c, получавшие ту же диету во время этого окна развития, демонстрировали повышенную пролиферацию эпителиальных клеток [53].

Самки мышей BALB/c, переведенные на диету, обогащенную кукурузным маслом, содержащую в основном омега-(m)-6 полиненасыщенные жирные кислоты, продемонстрировали повышенную пролиферацию эпителиальных клеток и повышенную чувствительность к добавкам эстрогена и прогестерона [87, 88]. В соответствии с этим исследованием, мыши BALB/c, которых кормили полиненасыщенными жирными кислотами m-6, продемонстрировали значительное увеличение сайтов связывания ER α в молочной железе [89], однако независимо от того, присутствовало ли это увеличение экспрессии ER α в эпителиальных клетках или стромальных клетках молочной железы, включая адипоциты и макрофаги не исследовали. Напротив, самки и самцы мышей BALB/c, которых кормили транс-10, цис-12 изомером конъюгированной линолевой кислоты при отъеме, демонстрировали независимый от яичников рост протоков [90] и усиленное образование концевых зачатков [91]. Этот рост протоков усиливался косвенно за счет повышенной секреции IGF-1 стромальными клетками молочных желез [90]. Понимание того, как время ожирения во время роста и развития молочной железы может дать представление о различном риске рака молочной железы у женщин в пременопаузе и постменопаузе.

Хотя исследования на мышах BALB/c, изучающие влияние жирных кислот, выявили стимулирующий рост эффект во время периода полового созревания, у взрослых животных могут наблюдаться другие эффекты. Взрослые самки мышей BALB/c, которых кормили γ -3 полиненасыщенными жирными кислотами, продемонстрировали уменьшенное разветвление протоков, меньший размер протоков и уменьшенную строму, окружающую протоки, по сравнению с теми, кто получал изокалорийные γ -6 полиненасыщенные жирные кислоты [92]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, как жирные кислоты влияют на рост и развитие эпителиальных клеток, особенно в результате их воздействия на несколько типов клеток в строме молочной железы, включая адипоциты и воспалительные клетки [90, 92]. Диетическое потребление животного жира было связано с повышенным риском рака молочной железы после поправки на рост, вес, семейный анамнез рака молочной железы и использование оральные контрацептивы [93]. Понимание того, как отдельные жирные кислоты влияют на эпителий молочной железы, может дать представление о сложной взаимосвязи между ожирением и диетическим влиянием на риск развития рака молочной железы.

АДИПОЦИТЫ И СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Адипоциты являются основными клетками хранения энергии в организме и выделяют различные адипокины, которые регулируют потребление энергии и воспаление. По сравнению с другими жировыми отложениями в организме адипоциты молочной железы имеют уникальную связь с окружающими эпителиальными клетками. В покоящейся молочной железе адипоциты являются основным компонентом стромы. Однако во время беременности, когда эпителий пролиферирует, образуя альвеолы для лактации, адипоциты исчезают, и во время лактации в молочной железе видно небольшое количество адипоцитов. После лактации эпителий молочной железы подвергается апоптозу во время инволюции, и адипоциты быстро появляются в молочной железе. Используя элегантные исследования по отслеживанию родословных, Wang et al. продемонстрировали, что адипоциты молочных желез пластичны и подвергаются программе дедифференцировки во время беременности, которая обращается во время инволюции [94]. Адипоциты играют ключевую роль в инволюции, перенося липиды молока в центральную липидную каплю и поддерживая регрессию эпителиальных клеток [95]. Исследования с использованием мышей, которых кормили пищей с высоким содержанием жиров во время беременности, показывают, что ожирение может усиливать воспаление в жировой ткани молочных желез, что приводит к снижению способности к лактации [96, 97], однако основной механизм до конца не изучен. При увеличении

массы тела адипоциты подвергаются гипертрофии и в конечном итоге погибают, вызывая высвобождение клеточного содержимого [98, 99]. Гибель адипоцитов активирует врожденный иммунный ответ, провоцируя провоспалительное состояние жировой ткани при ожирении. Благодаря высвобождению провоспалительных цитокинов макрофаги рекрутируются в жировую ткань и окружают умирающие адипоциты в так называемых короноподобных структурах (CLS) [98]. В то время как гибель адипоцитов, по-видимому, инициирует воспалительное микроокружение молочной железы, воспаление поддерживается за счет ремоделирования ткани. В условиях ожирения адипоциты могут повышать риск развития рака молочной железы непосредственно за счет секреции адипокинов и факторов роста, которые усиливают пролиферацию эпителиальных клеток, а также косвенно, создавая среду, способствующую росту опухоли, за счет локализованного воспаления и ремоделирования тканей. В дополнение к адипоцитам жировая ткань содержит резервуар многоточечных гетерогенных клеток, которые функционируют для поддержания гомеостаза жировой ткани посредством дифференцировки в адипоциты и секреции паракринных факторов. В культуре жировые стволовые клетки обладают способностью дифференцироваться по нескольким линиям, включая адипоциты, остеобласты и фибробласты *in vitro* [100, 101]. Однако существуют проблемы с идентификацией и выделением жировых стволовых клеток из других стромальных клеток, присутствующих в жировой ткани, включая фибробласты, эндотелиальные клетки, перicytes, а также адипоциты, которые при культивировании *in vitro* теряют свои запасы липидов и напоминают фибробласты. Выделение стволовых клеток жировой ткани молочной железы человека и мыши может быть выполнено путем ферментативного расщепления ткани молочной железы и разделения по плотности стромально-васкулярной фракции от более плотных эпителиальных органоидов и более легких зрелых адипоцитов [73, 102] с последующей флуоресцентно-активированной сортировкой клеток для изолировать клетки на основе экспрессии маркеров CD90, CD73, CD105 и CD44 на клеточной поверхности [103]. Часто исследования, изучающие жировые стволовые клетки в молочной железе, выделяют всю смесь стромальных клеток. При выращивании в культуре эта коллекция клеток называется стромальными клетками жировой ткани и используется вместе для изучения функциональных возможностей жировых стволовых клеток. Было показано, что жировые стволовые клетки включаются в микроокружение опухоли молочной железы, способствуя росту рака [104], что позволяет предположить, что изменения в этих клетках в микроокружении тучной молочной железы могут способствовать раннему прогрессированию опухоли. Стромальные клетки жирового происхождения, выделенные из подкожной, висцеральной и молочной жировой

ткани как у мышей с ожирением, так и у людей, имеют пониженную способность дифференцироваться *in vitro* в адипоциты [85, 105-109], остеобласты [110, 85, 106] и хрящи [111], что позволяет предположить, что ожирение снижает либо количество жировых стволовых клеток, либо пластичность. Экспрессия ядерного фактора транскрипции PPAR γ подавляется в жировых стромальных клетках из ткани с ожирением, что ингибирует дифференцировку жировых стволовых клеток в сторону адипоцитов и потенциально приводит к снижению обновления и восстановления адипоцитов [112, 113]. Одновременно с потерей мультипотентности жировых стволовых клеток в культуре жировая ткань человека и мыши с ожирением демонстрирует увеличение популяции миофибробластов, о чем свидетельствует повышенная экспрессия α -гладкомышечного актина, маркера миофибробластов, в жировой ткани [85, 114, 115]. Это увеличение в направлении миофибробластной дифференцировки стромальных клеток жирового происхождения из тучных молочных желез может быть результатом подавления микроРНК 140 [115].

Этот фенотип миофибробластов имеет сходство с ассоциированными с раком фибробластами в микроокружении опухоли. В дополнение к сниженной способности к дифференцировке стромальные клетки, полученные из жировой ткани из жира молочной железы с ожирением, по-видимому, обладают повышенной пролиферативной способностью. В модели ожирения, вызванного диетой, стромальные клетки жирового происхождения, выделенные от мышей с ожирением, имели повышенную скорость пролиферации по сравнению с клетками, выделенными из молочных желез контрольных мышей [85]. Однако выделение стромальных клеток, полученных из жировой ткани, у пациентов с ожирением для изучения пролиферативной способности привело к различным ответам [105, 109], и необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, как ожирение влияет на пролиферативную способность стромальных клеток, полученных из жировой ткани человека. Стромальные клетки, полученные из жировой ткани из жировой ткани, также, по-видимому, обладают повышенной подвижностью. При выделении из подкожной и висцеральной жировой ткани людей с ожирением стромальные клетки жирового происхождения демонстрировали повышенную миграцию на мембранах Transwell, чем у худых пациентов [105, 116, 117]. Количество жировых стволовых клеток значительно увеличивается в циркуляции у мышей с ожирением, что может усиливать перенос этих клеток в отдаленные участки ткани [104]. Повышенная миграция стромальных клеток жирового происхождения может усиливать образование стромы в развивающихся опухолях или способствовать росту метастазов в отдаленных местах. Наряду с этими физиологическими

изменениями, вызванными ожирением, стромальные клетки, полученные из жировой ткани, у людей с ожирением экспрессировали воспалительную генную сигнатуру с активацией IL- β , IL-6, TNF- α и CCL2/MCP-1 [116]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что ожирение значительно изменяет функциональное поведение стромальных клеток жирового происхождения, что может усиливать рост онкогенно трансформированных эпителиальных клеток.

С изменением функционального поведения стромальных клеток жирового происхождения также наблюдаются изменения в составе внеклеточного матрикса жировой ткани. Структурно тучная молочная железа содержит повышенное количество фиброзных компонентов, таких как коллаген I, коллаген VI, фибронектин и гиалуроновая кислота [114, 118-120], и ориентация этих волокнистых компонентов изменяется в ответ на ожирение [114]. В молочных железах моделей ожирения, вызванных диетой, и у мышей *ob/ob* коллаген более линейный, чем у худощавых контролей, а длина коллагеновых волокон в ткани молочной железы человека с ожирением значительно больше по сравнению с теми, которые наблюдаются у женщин с нормальным ИМТ [114]. Стромальные клетки, полученные из жировой ткани мышей с ожирением, частично разворачивают фибронектин, что приводит к жесткости матрикса [114]. Эти изменения жесткости внеклеточного матрикса также влияют на стромальные клетки в ткани. Культивирование стромальных клеток, полученных из жировой ткани, выделенных от контрольных мышей, на децеллюляризованном внеклеточном матриксе, выделенном от мышей *ob/ob*, в культуре приводило к усилению дифференцировки миофибробластов по сравнению с таковыми, культивируемыми на внеклеточном матриксе, выделенном от контрольных мышей [114], что позволяет предположить, что вызванные ожирением изменения в внеклеточный матрикс может изменять дифференцировку стромальных клеток жирового происхождения в жировой ткани. Эндотропин, продукт расщепления альфа-3 цепи коллагена VI, усиливается в условиях ожирения и усиливает привлечение макрофагов и эндотелиальных клеток [120]. Кроме того, экспрессия эндотрофина способствовала прогрессированию агрессивных метастатических опухолей в модели онкогенеза молочной железы MMTV-PyMT [120]. Ожирение положительно коррелирует с повышенным отложением коллагена и внеклеточного матрикса в опухолях молочной железы [114], что позволяет предположить, что изменения, происходящие во внеклеточном матриксе ткани молочной железы без опухоли, могут распространяться в микроокружении опухоли.

Жировая ткань в молочной железе является местом внегонадного синтеза эстрогена за счет активности ароматазы (CYP19A1), фермента,

ответственного за биосинтез эстрогена. Как экспрессия ароматазы, так и синтез эстрогена увеличиваются в жировой ткани с возрастом [121]. У женщин в постменопаузе воспаление жировой ткани из-за ожирения связано с повышенной экспрессией ароматазы и повышенным уровнем циркулирующих эстрогенов [122-124], поскольку промотор, который регулирует экспрессию CYP19A1 в жировой ткани, регулируется цитокинами класса 1 и TNF- α [125-124]. Было показано, что помимо стромальных клеток жирового происхождения макрофаги экспрессируют ароматазу в молочной железе [129]. Поскольку макрофаги рекрутируются умирающими адипоцитами для формирования CLS в условиях ожирения, возможно, что вызванное ожирением воспаление, а также повышенное рекрутирование макрофагов повышают локальные концентрации эстрогенов в ткани молочной железы у женщин с ожирением в постменопаузе. Повышенный уровень эстрогена в молочной железе может значительно влиять на популяции стволовых/предшественников эпителиальных клеток в нормальной ткани молочной железы, а также на другие эстроген-чувствительные клетки в микроокружении. Клинически ароматаза является важной терапевтической мишенью для лечения рака молочной железы. Однако пациенты с ожирением, у которых диагностирован ER-положительный рак молочной железы, продемонстрировали меньшую эффективность лечения ингибиторами ароматазы, чем худые пациенты с раком молочной железы [42-45], и было высказано предположение, что это снижение ответа на лечение может быть связано с неадекватным подавлением ароматазы в тучных микросреда [130].

ВЫВОДЫ:

Ожирение представляет собой комплексное заболевание, приводящее к изменениям циркулирующих гормонов, воспалительных цитокинов и метаболитов, а также к локальным изменениям в микроокружении молочной железы. В ткани молочной железы увеличивается количество эпителиальных стволовых клеток/клеток-предшественников, что может увеличивать популяции клеток, восприимчивых к мутациям, ведущим к образованию опухоли молочной железы. В окружающей жировой ткани ожирение вызывает хроническое воспаление, гипоксию жировой ткани, отложение внеклеточного матрикса и фиброз. Локализованные факторы роста и адипокины могут воздействовать как на эпителиальные клетки, так и на окружающие стромальные клетки в микроокружении молочной железы с ожирением. Эти последствия ожирения в микроокружении молочной железы были связаны с ростом и прогрессированием опухоли молочной железы. Это говорит о том, что жировая ткань молочной железы до образования опухоли является средой, способствующей развитию опухоли, и может вносить значительный вклад в

возникновения риска развития рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Obesity and overweight. World Health Organization. 2017. doi:entity/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html.
2. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief, no 360. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2020.
3. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes.* 2008;32(6):959-66. doi:10.1038/ijo.2008.11.
4. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309(1):71-82. doi:10.1001/jama.2012.113905. [PubMed: 23280227]
5. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5-24 million UK adults. *Lancet.* 2014;384(9945):755-65. doi:10.1016/s0140-6736(14)60892-8. [PubMed: 25129328]
6. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016;375(8). doi:10.1056/NEJMs1606602.
7. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2000;152(6). doi:10.1093/aje/152.6.514.
8. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2004;111(5). doi:10.1002/ijc.20315.
9. White AJ, Nichols HB, Bradshaw PT, Sandler DP. Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study. *Cancer.* 2015;121(20). doi:10.1002/cncr.29552.
10. Sebastiani F, Cortesi L, Sant M, Lucarini V, Cirilli C, De Matteis E et al. Increased incidence of breast cancer in postmenopausal women with high body mass index at the Modena Screening Program. *J Breast Cancer.* 2016;19(3). doi:10.4048/jbc.2016.19.3.283.
11. Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2015. doi:2319235 [pii];10.1001/jamaoncol.2015.1546 [doi].

12. Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(3). doi:10.1002/ijc.23943.
13. Chen L, Cook LS, Tang MT, Porter PL, Hill DA, Wiggins CL et al. Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(3). doi:10.1007/s10549-016-3825-9.
14. Ritte R, Lukanova A, Berrino F, Dossus L, Tjonneland A, Olsen A et al. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2012;14(3). doi:10.1186/bcr3186.
15. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Stefanick ML, Wactawski-Wende J et al. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(3). doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0974.
16. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70. doi:10.1038/nature11412. [PubMed: 23000897]
17. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-46. doi:10.1093/annonc/mdv221. [PubMed: 25939896]
18. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galvan P, Fernandez A, Gaba L et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24 Suppl 2:S26-35. doi:10.1016/j.breast.2015.07.008. [PubMed: 26253814]
19. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7. doi:JCO.2008.18.1370 [pii];10.1200/JCO.2008.18.1370 [doi]. [PubMed: 19204204]
20. Gaudet MM, Press MF, Haile RW, Lynch CF, Glaser SL, Schildkraut J et al. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(2):587-97. doi:10.1007/s10549-011-1616-x [doi]. [PubMed: 21667121]
21. Toro AL, Costantino NS, Shriver CD, Ellsworth DL, Ellsworth RE. Effect of obesity on molecular characteristics of invasive breast tumors: gene expression analysis in a large cohort of female patients. *BMC Obes*. 2016;3:22. doi:10.1186/s40608-016-0103-7. [PubMed: 27148454]
22. Vatten LJ, Kvinnsland S. Prospective study of height, body mass index and risk of breast cancer. *Acta Oncol*. 1992;31(2). doi:10.3109/02841869209088902.
23. Ursin G, Longnecker MP, Haile RW, Greenland S. A Meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiol*. 1995;6(2). doi:10.1097/00001648-199503000-00009.
24. Bandera EV, Chandran U, Hong CC, Troester MA, Bethea TN, Adams-Campbell LL et al. Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(3):655-66. doi:10.1007/s10549-015-3353-z. [PubMed: 25809092]
25. Harris HR, Willett WC, Terry KL, Michels KB. Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the Nurses' Health Study II. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(3). doi:10.1093/jnci/djq500.
26. Chen GC, Chen SJ, Zhang R, Hidayat K, Qin JB, Zhang YS et al. Central obesity and risks of pre- and postmenopausal breast cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2016;17(11):1167-77. doi:10.1111/obr.12443. [PubMed: 27432212]
27. Sonnenschein E, Toniolo P, Terry MB, Bruning PF, Kato I, Koenig KL et al. Body fat distribution and obesity in pre- and postmenopausal breast cancer. *Int J Epidemiol*. 1999;28(6):1026-31. doi:10.1093/ije/28.6.1026. [PubMed: 10661643]
28. Fagherazzi G, Chabbert-Buffet N, Fabre A, Guillas G, Boutron-Ruault MC, Mesrine S et al. Hip circumference is associated with the risk of premenopausal ER-/PR- breast cancer. *Int J Obes*. 2012;36(3):431-9. doi:10.1038/ijo.2011.66.
29. Amadou A, Hainaut P, Romieu I. Role of obesity in the risk of breast cancer: lessons from anthropometry. *J Oncol*. 2013;2013:19.
30. Sahin S, Erdem GU, Karatas F, Aytakin A, Sever AR, Ozisik Y et al. The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer. *Breast*. 2017;32. doi:10.1016/j.breast.2016.09.019.
31. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(1). doi:10.1007/s10549-012-2339-3.
32. Cecchini RS, Costantino JP, Cauley JA, Cronin WM, Wickerham DL, Land SR et al. Body mass index and the risk for developing invasive breast cancer among high-risk women in NSABP P-1 and STAR breast cancer prevention trials. *Cancer Prev Res*. 2012;5(4):583-92. doi:10.1158/1940-6207.Capr-11-0482.
33. Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1901-14. doi:mdu042 [pii];10.1093/annonc/mdu042 [doi]. [PubMed: 24769692]
34. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(3). doi:10.1007/s10549-010-0990-0.
35. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, Hojris I, Jakobsen EH, Nielsen D et al. Effect of obesity

- on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):25-31. doi:10.1200/JCO.2010.29.7614. [PubMed: 21115856]
36. Loi S, Milne RL, Friedlander ML, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL et al. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(7):1686-91. doi:10.1158/1055-9965.epi-05-0042. [PubMed: 16030102]
37. Ewertz M, Gray KP, Regan MM, Ejlertsen B, Price KN, Thurlimann B et al. Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the Breast International Group 1-98 Trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(32). doi:10.1200/JCO.2011.40.8666.
38. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Pecchio S, Maggiorotto F et al. Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(3):263-7. doi:10.3109/09513590.2012.736559 [doi]. [PubMed: 23174088]
39. Karatas F, Erdem GU, Sahin S, Aytakin A, Yuce D, Sever AR et al. Obesity is an independent prognostic factor of decreased pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast.* 2017;32:237-44. doi:10.1016/j.breast.2016.05.013. [PubMed: 27318645]
40. Ioannides SJ, Barlow PL, Elwood JM, Porter D. Effect of obesity on aromatase inhibitor efficacy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147(2):237-48. doi:10.1007/s10549-014-3091-7. [PubMed: 25119728]
41. Sparano JA, Wang M, Zhao F, Stearns V, Martino S, Ligibel JA et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer.* 2012;118(23):5937-46. doi:10.1002/cncr.27527. [PubMed: 22926690]
42. Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3411-5. doi:10.1200/jco.2009.27.2021. [PubMed: 20547990]
43. Gnant M, Pfeiler G, Stoger H, Mlineritsch B, Fitzal F, Balic M et al. The predictive impact of body mass index on the efficacy of extended adjuvant endocrine treatment with anastrozole in postmenopausal patients with breast cancer: an analysis of the randomised ABCSG-6a trial. *Br J Cancer.* 2013;109(3):589-96. doi:10.1038/bjc.2013.367. [PubMed: 23868011]
44. Wolters R, Schwentner L, Regierer A, Wischnewsky M, Kreienberg R, Wockel A. Endocrine therapy in obese patients with primary breast cancer: another piece of evidence in an unfinished puzzle. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(3):925-31. doi:10.1007/s10549-011-1874-7. [PubMed: 22080246]
45. Pfeiler G, Konigsberg R, Fesl C, Mlineritsch B, Stoeger H, Singer CF et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2653-9. doi:10.1200/jco.2010.33.2585. [PubMed: 21555684]
46. Barrett P, Mercer JG, Morgan PJ. Preclinical models for obesity research. *Dis Model Mech.* 2016;9(11):1245-55. doi:10.1242/dmm.026443. [PubMed: 27821603]
47. Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia.* 1978;14(3):141-8. [PubMed: 350680]
48. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered.* 1950;41(12):317-8. doi:10.1093/oxfordjournals.jhered.a106073. [PubMed: 14824537]
49. Collins S, Martin TL, Surwit RS, Robidoux J. Genetic vulnerability to diet-induced obesity in the C57BL/6J mouse: physiological and molecular characteristics. *Physiol Behav.* 2004;81(2):243-8. doi:10.1016/j.physbeh.2004.02.006. [PubMed: 15159170]
50. West DB, Boozer CN, Moody DL, Atkinson RL. Dietary obesity in nine inbred mouse strains. *Am J Physiol.* 1992;262(6 Pt 2):R1025-32. doi:10.1152/ajpregu.1992.262.6.R1025. [PubMed: 1621856]
51. Surwit RS, Kuhn CM, Cochrane C, McCubbin JA, Feinglos MN. Diet-induced type II diabetes in C57BL/6J mice. *Diabetes.* 1988;37(9):1163-7. doi:10.2337/diab.37.9.1163. [PubMed: 3044882]
52. Montgomery MK, Hallahan NL, Brown SH, Liu M, Mitchell TW, Cooney GJ et al. Mouse strain-dependent variation in obesity and glucose homeostasis in response to high-fat feeding. *Diabetologia.* 2013;56(5):1129-39. doi:10.1007/s00125-013-2846-8 [doi]. [PubMed: 23423668]
53. Olson LK, Tan Y, Zhao Y, Aupperlee MD, Haslam SZ. Pubertal exposure to high fat diet causes mouse strain-dependent alterations in mammary gland development and estrogen responsiveness. *Int J Obes.* 2010;34(9):1415-26. doi:10.1038/ijo.2010.51.
54. Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:351982. doi:10.1155/2011/351982. [PubMed: 21253582]
55. Lutz TA, Woods SC. Overview of animal models of obesity. *Curr Protoc Pharmacol.* 2012;Chapter 5:Unit5.61. doi:10.1002/0471141755.ph0561s58.
56. Giles ED, Jackman MR, MacLean PS. Modeling diet-induced obesity with obesity-prone rats: implications for studies in females. *Front Nutr.* 2016;3:50. doi:10.3389/fnut.2016.00050. [PubMed: 27933296]
57. Imaoka T, Nishimura M, Daino K, Morioka T, Nishimura Y, Uemura H et al. A rat model to study the effects of diet-induced obesity on radiation-induced

- mammary carcinogenesis. *Radiat Res.* 2016;185(5):505-15. doi:10.1667/rr14309.1. [PubMed: 27135968]
58. Gimble JM, Bunnell BA, Frazier T, Rowan B, Shah F, Thomas-Porch C et al. Adipose-derived stromal/stem cells: a primer. *Organogenesis.* 2013;9(1):3-10. doi:10.4161/org.24279. [PubMed: 23538753]
59. Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, deGraffenried LA, Hursting SD. The role of the insulin/IGF system in cancer: lessons learned from clinical trials and the energy balance-cancer link. *Front Endocrinol.* 2015;6:77. doi:10.3389/fendo.2015.00077.
60. Johnson AR, Makowski L. Nutrition and metabolic correlates of obesity and inflammation: clinical considerations. *J Nutr.* 2015;145(5). doi:10.3945/jn.114.200758.
61. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiol Rev.* 2015;95(3). doi:10.1152/physrev.00030.2014.
62. Kang C, LeRoith D, Gallagher EJ. Diabetes, obesity, and breast cancer. *Endocrinol.* 2018;159(11):3801-12. doi:10.1210/en.2018-00574.
63. Hursting SD. Obesity, energy balance, and cancer: a mechanistic perspective. *Cancer Treat Res.* 2014;159. doi:10.1007/978-3-642-38007-5_2.
64. Matthews SB, Thompson HJ. The obesity-breast cancer conundrum: an analysis of the issues. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6). doi:10.3390/ijms17060989.
65. Sanchez-Jimenez F, Perez-Perez A, de la Cruz-Merino L, Sanchez-Margalet V. Obesity and breast cancer: role of leptin. *Front Oncol.* 2019;9. doi:10.3389/fonc.2019.00596.
66. Oakes SR, Gallego-Ortega D, Ormandy CJ. The mammary cellular hierarchy and breast cancer. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(22):4301-24. doi:10.1007/s00018-014-1674-4. [PubMed: 25080108]
67. Visvader JE. Cells of origin in cancer. *Nature.* 2011;469(7330):314-22. doi:nature09781 [pii];10.1038/nature09781 [doi]. [PubMed: 21248838]
68. Tharmapalan P, Mahendralingam M, Berman HK, Khokha R. Mammary stem cells and progenitors: targeting the roots of breast cancer for prevention. *EMBO J.* 2019;38(14):e100852. doi:10.15252/embj.2018100852. [PubMed: 31267556]
69. Shehata M, Teschendorff A, Sharp G, Novcic N, Russell IA, Avril S et al. Phenotypic and functional characterisation of the luminal cell hierarchy of the mammary gland. *Breast Cancer Res.* 2012;14(5):R134. doi:10.1186/bcr3334. [PubMed: 23088371]
70. Sleeman KE, Kendrick H, Ashworth A, Isacke CM, Smalley MJ. CD24 staining of mouse mammary gland cells defines luminal epithelial, myoepithelial/basal and non-epithelial cells. *Breast Cancer Res.* 2006;8(1):R7. doi:10.1186/bcr1371. [PubMed: 16417656]
71. Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ, Stingl J, Smyth GK, Asselin-Labat ML et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature.* 2006;439(7072):84-8. doi:10.1038/nature04372. [PubMed: 16397499]
72. Stingl J, Eaves CJ, Zandieh I, Emerman JT. Characterization of bipotent mammary epithelial progenitor cells in normal adult human breast tissue. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;67(2):93-109. doi:10.1023/a:1010615124301. [PubMed: 11519870]
73. Chamberlin T, D'Amato JV, Arendt LM. Obesity reversibly depletes the basal cell population and enhances mammary epithelial cell estrogen receptor alpha expression and progenitor activity. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):128. doi:10.1186/s13058-017-0921-7. [PubMed: 29187227]
74. Kamikawa A, Ichii O, Yamaji D, Imao T, Suzuki C, Okamatsu-Ogura Y et al. Diet-induced obesity disrupts ductal development in the mammary glands of nonpregnant mice. *Dev Dyn.* 2009;238(5):1092-9. doi:10.1002/dvdy.21947. [PubMed: 19384959]
75. Barsky SH, Karlin NJ. Myoepithelial cells: autocrine and paracrine suppressors of breast cancer progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2005;10(3):249-60. doi:10.1007/s10911-005-9585-5. [PubMed: 16807804]
76. Pilie PG, Ibarra-Drendall C, Troch MM, Broadwater G, Barry WT, Petricoin EF 3rd et al. Protein microarray analysis of mammary epithelial cells from obese and nonobese women at high risk for breast cancer: feasibility data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(3):476-82. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0847. [PubMed: 21242333]
77. Sainz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism.* 2015;64(1):35-46. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.015. [PubMed: 25497342]
78. Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Cowley MA. Leptin resistance and obesity. *Obesity.* 2006;14 Suppl 5:254s-8s. doi:10.1038/oby.2006.319. [PubMed: 17021377]
79. Garofalo C, Koda M, Cascio S, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Golaszewska J et al. Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clin Cancer Res.* 2006;12(5):1447-53. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-05-1913. [PubMed: 16533767]
80. Miyoshi Y, Funahashi T, Tanaka S, Taguchi T, Tamaki Y, Shimomura I et al. High expression of leptin receptor mRNA in breast cancer tissue predicts poor prognosis for patients with high, but not low, serum leptin levels. *Int J Cancer.* 2006;118(6):1414-9. doi:10.1002/ijc.21543. [PubMed: 16206269]
81. Tenvooren I, Jenks MZ, Rashid H, Cook KL, Muhlemann JK, Sistrunk C et al. Elevated leptin disrupts epithelial polarity and promotes premalignant alterations in the mammary gland. *Oncogene.* 2019;38(20):3855-70. doi:10.1038/s41388-019-0687-8. [PubMed: 30670780]
82. Esper RM, Dame M, McClintock S, Holt PR, Dannenberg AJ, Wicha MS et al. Leptin and adiponectin modulate the self-renewal of normal

- human breast epithelial stem cells. *Cancer Prev Res.* 2015;8(12):1174-83. doi:10.1158/1940-6207.capr-14-0334.
83. Wang T, Fahrman JF, Lee H, Li YJ, Tripathi SC, Yue C et al. JAK/STAT3-regulated fatty acid β -oxidation is critical for breast cancer stem cell self-renewal and chemoresistance. *Cell Metab.* 2018;27(1):136-50.e5. doi:10.1016/j.cmet.2017.11.001. [PubMed: 29249690]
84. Mahboubi S, Der Vartanian A, Ortega S, Rouge S, Vasson MP, Rossary A. Leptin induces ROS via NOX5 in healthy and neoplastic mammary epithelial cells. *Oncol Rep.* 2017;38(5):3254-64. doi:10.3892/or.2017.6009. [PubMed: 29048637]
85. Hillers LE, D'Amato JV, Chamberlin T, Paderta G, Arendt LM. Obesity-activated adipose-derived stromal cells promote breast cancer growth and invasion. *Neoplasia.* 2018;20(11):1161-74. doi:10.1016/j.neo.2018.09.004. [PubMed: 30317122]
86. Kleinberg DL, Feldman M, Ruan W. IGF-I: an essential factor in terminal end bud formation and ductal morphogenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2000;5(1):11. doi: 10.1023/a:1009507030633.
87. Welsch CW, O'Connor DH. Influence of the type of dietary fat on developmental growth of the mammary gland in immature and mature female BALB/c mice. *Cancer Res.* 1989;49(21):5999-6007. [PubMed: 2790814]
88. Welsch CW, DeHoog JV, O'Connor DH, Sheffield LG. Influence of dietary fat levels on development and hormone responsiveness of the mouse mammary gland. *Cancer Res.* 1985;45(12 Pt 1):6147-54. [PubMed: 4063968]
89. Hilakivi-Clarke L, Stoica A, Raygada M, Martin M. Consumption of a high-fat diet alters estrogen receptor content, protein kinase C activity, and mammary gland morphology in virgin and pregnant mice and female offspring. *Cancer Res.* 1998;58(4):654-60. [PubMed: 9485017]
90. Berryhill GE, Glociczki JM, Trott JF, Aimo L, Kraft J, Cardiff RD et al. Diet-induced metabolic change induces estrogen-independent allometric mammary growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(40):16294-9. doi: 10.1073/pnas.1210527109. [PubMed: 22988119]
91. Ip MM, McGee SO, Masso-Welch PA, Ip C, Meng X, Ou L et al. The t10,c12 isomer of conjugated linoleic acid stimulates mammary tumorigenesis in transgenic mice over-expressing erbB2 in the mammary epithelium. *Carcinogenesis.* 2007;28(6):1269-76. doi:10.1093/carcin/bgm018. [PubMed: 17259656]
92. Khadge S, Thiele GM, Sharp JG, McGuire TR, Klassen LW, Black PN et al. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids modulate mammary gland composition and inflammation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2018;23(1-2):43-58. doi:10.1007/s10911-018-9391-5. [PubMed:29574638]
93. Farvid MS, Cho E, Chen WY, Eliassen AH, Willett WC. Premenopausal dietary fat in relation to pre- and post-menopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(1):255-65. doi:10.1007/s10549-014-2895-9. [PubMed: 24715379]
94. Wang QA, Song A, Chen W, Schwalie PC, Zhang F, Vishvanath L et al. Reversible de-differentiation of mature white adipocytes into preadipocyte-like precursors during lactation. *Cell Metab.* 2018;28(2):282-8.e3. doi:10.1016/j.cmet.2018.05.022. [PubMed: 29909970]
95. Zwick RK, Rudolph MC, Shook BA, Holtrup B, Roth E, Lei V et al. Adipocyte hypertrophy and lipid dynamics underlie mammary gland remodeling after lactation. *Nature Commun.* 2018;9(1):3592. doi:10.1038/s41467-018-05911-0. [PubMed: 30181538]
96. Weaver SR, Bohrer JC, Prichard AS, Perez PK, Streckenbach LJ, Olson JM et al. Serotonin deficiency rescues lactation on day 1 in mice fed a high fat diet. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162432. doi:10.1371/journal.pone.0162432. [PubMed: 27603698]
97. Flint DJ, Travers MT, Barber MC, Binart N, Kelly PA. Diet-induced obesity impairs mammary development and lactogenesis in murine mammary gland. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(6):E1179-87. doi:10.1152/ajpendo.00433.2004. [PubMed: 15671082]
98. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2347-55. doi:10.1194/jlr.M500294-JLR200. [PubMed: 16150820]
99. Giordano A, Murano I, Mondini E, Perugini J, Smorlesi A, Severi I et al. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *J Lipid Res.* 2013;54(9). doi:10.1194/jlr.M038638.
100. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell.* 2002;13(12):4279-95. doi:10.1091/mbc.E02-02-0105 [doi]. [PubMed: 12475952]
101. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7(2):211-28. doi:10.1089/107632701300062859. [PubMed: 11304456]
102. Kilroy G, Dietrich M, Wu X, Gimble JM, Floyd ZE. Isolation of murine adipose-derived stromal/stem cells for adipogenic differentiation or flow cytometry-based analysis. *Methods Mol Biol.* 2018;1773:137-46. doi:10.1007/978-1-4939-7799-4_11. [PubMed: 29687386]
103. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT).

- Cytotherapy. 2013;15(6):641-8. doi:10.1016/j.jcyt.2013.02.006. [PubMed: 23570660]
104. Zhang Y, Daquinag AC, Amaya-Manzanares F, Sirin O, Tseng C, Kolonin MG. Stromal progenitor cells from endogenous adipose tissue contribute to pericytes and adipocytes that populate the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2012;72(20):5198-208. doi:10.1158/0008-5472.can-12-0294. [PubMed: 23071132]
105. Pachon-Pena G, Serena C, Ejarque M, Petriz J, Duran X, Oliva-Olivera W et al. Obesity determines the immunophenotypic profile and functional characteristics of human mesenchymal stem cells from adipose tissue. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(4):464-75. doi:10.5966/sctm.2015-0161. [PubMed: 26956208]
106. Frazier TP, Gimble JM, Devay JW, Tucker HA, Chiu ES, Rowan BG. Body mass index affects proliferation and osteogenic differentiation of human subcutaneous adipose tissue-derived stem cells. *BMC Cell Biol.* 2013;14:34. doi:10.1186/1471-2121-14-34. [PubMed: 23924189]
107. Isakson P, Hammarstedt A, Gustafson B, Smith U. Impaired preadipocyte differentiation in human abdominal obesity: role of Wnt, tumor necrosis factor- α , and inflammation. *Diabetes.* 2009;58(7):1550-7. doi:10.2337/db08-1770. [PubMed: 19351711]
108. Permana PA, Nair S, Lee YH, Luczy-Bachman G, Vozarova De Courten B, Tataranni PA. Subcutaneous abdominal preadipocyte differentiation in vitro inversely correlates with central obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286(6):E958-62. doi:10.1152/ajpendo.00544.2003. [PubMed: 14970008]
109. Onate B, Vilahur G, Ferrer-Lorente R, Ybarra J, Diez-Caballero A, Ballesta-Lopez C et al. The subcutaneous adipose tissue reservoir of functionally active stem cells is reduced in obese patients. *FASEB J.* 2012;26(10):4327-36. doi:10.1096/fj.12-207217. [PubMed: 22772162]
110. Strong AL, Hunter RS, Jones RB, Bowles AC, Dutreil MF, Gaupp D et al. Obesity inhibits the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *J Transl Med.* 2016;14:27. doi:10.1186/s12967-016-0776-1. [PubMed: 26818763]
111. Wu CL, Diekman BO, Jain D, Guilak F. Diet-induced obesity alters the differentiation potential of stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue and infrapatellar fat pad: the effects of free fatty acids. *Int J Obes.* 2013;37(8):1079-87. doi:10.1038/ijo.2012.171.
112. Kim KH, Song MJ, Chung J, Park H, Kim JB. Hypoxia inhibits adipocyte differentiation in a HDAC-independent manner. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;333(4):1178-84. doi:10.1016/j.bbrc.2005.06.023. [PubMed: 15975549]
113. Yun Z, Maecker HL, Johnson RS, Giaccia AJ. Inhibition of PPAR gamma 2 gene expression by the HIF-1-regulated gene DEC1/Stra13: a mechanism for regulation of adipogenesis by hypoxia. *Dev Cell.* 2002;2(3):331-41. doi: 10.1016/s1534-5807(02)00131-4. [PubMed: 11879638]
114. Seo BR, Bhardwaj P, Choi S, Gonzalez J, Andresen Eguiluz RC, Wang K et al. Obesity-dependent changes in interstitial ECM mechanics promote breast tumorigenesis. *Sci Transl Med.* 2015;7(301):301ra130. doi:10.1126/scitranslmed.3010467.
115. Wolfson B, Zhang Y, Gernapudi R, Duru N, Yao Y, Lo PK et al. A high-fat diet promotes mammary gland myofibroblast differentiation through MicroRNA 140 downregulation. *Mol Cell Biol.* 2017;37(4). doi:10.1128/mcb.00461-16.
116. Serena C, Keiran N, Ceperuelo-Mallafre V, Ejarque M, Fradera R, Roche K et al. Obesity and type 2 diabetes alters the immune properties of human adipose derived stem cells. *Stem Cells.* 2016;34(10):2559-73. doi:10.1002/stem.2429. [PubMed: 27352919]
117. Strong AL, Semon JA, Strong TA, Santoke TT, Zhang S, McFerrin HE et al. Obesity-associated dysregulation of calpastatin and MMP-15 in adipose-derived stromal cells results in their enhanced invasion. *Stem Cells.* 2012;30(12):2774-83. doi:10.1002/stem.1229. [PubMed: 22969001]
118. Druso JE, Fischbach C. Biophysical properties of extracellular matrix: linking obesity and cancer. *Trends Cancer.* 2018;4(4):271-3. doi:10.1016/j.trecan.2018.02.001. [PubMed: 29606310]
119. Sun K, Tordjman J, Clement K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab.* 2013;18(4):470-7. doi:10.1016/j.cmet.2013.06.016. [PubMed: 23954640]
120. Park J, Scherer PE. Adipocyte-derived endotrophin promotes malignant tumor progression. *J Clin Invest.* 2012;122(11):4243-56. doi:10.1172/jci63930. [PubMed: 23041627]
121. Bulun SE, Simpson ER. Competitive reverse transcription-polymerase chain reaction analysis indicates that levels of aromatase cytochrome P450 transcripts in adipose tissue of buttocks, thighs, and abdomen of women increase with advancing age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(2):428-32. doi:10.1210/jcem.78.2.8106632. [PubMed: 8106632]
122. Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev Res.* 2011;4(7):1021-9. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0110.
123. Brown KA, Iyengar NM, Zhou XK, Gucalp A, Subbaramaiah K, Wang H et al. Menopause is a determinant of breast aromatase expression and its associations with BMI, inflammation, and systemic markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5). doi:10.1210/jc.2016-3606.
124. Wake DJ, Strand M, Rask E, Westerbacka J, Livingstone DE, Soderberg S et al. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. *Clin Endocrinol.* 2007;66(3):440-6. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02755.x.
125. Irahara N, Miyoshi Y, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. Quantitative analysis of aromatase mRNA

expression derived from various promoters (I.4, I.3, PII and I.7) and its association with expression of TNF-alpha, IL-6 and COX-2 mRNAs in human breast cancer. *Int J Cancer*. 2006;118(8):1915-21. doi:10.1002/ijc.21562. [PubMed: 16287071]

126. Salama SA, Kamel MW, Diaz-Arrastia CR, Xu X, Veenstra TD, Salih S et al. Effect of tumor necrosis factor-alpha on estrogen metabolism and endometrial cells: potential physiological and pathological relevance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):285-93. doi:10.1210/jc.2008-1389. [PubMed: 18957495]

127. Purohit A, Newman SP, Reed MJ. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002;4(2):65-9. doi: 10.1186/bcr425. [PubMed: 11879566]

128. Reed MJ, Coldham NG, Patel SR, Ghilchik MW, James VH. Interleukin-1 and interleukin-6 in breast cyst fluid: their role in regulating aromatase activity in breast cancer cells. *J Endocrinol*. 1992;132(3):R5-8. doi:10.1677/joe.0.132r005. [PubMed: 1564416]

129. Brady NJ, Farrar MA, Schwertfeger KL. STAT5 deletion in macrophages alters ductal elongation and branching during mammary gland development. *Dev Biol*. 2017;428(1). doi:10.1016/j.ydbio.2017.06.007.

130. Folkerd EJ, Dixon JM, Renshaw L, A'Hern RP, Dowsett M. Suppression of plasma estrogen levels by letrozole and anastrozole is related to body mass index in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2977-80. doi:10.1200/jco.2012.42.0273. [PubMed: 22802308]

ЭКЗИСТЕНЦИАЛЬНАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ ПРИ НЕРВНО – ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

Можгинский Ю.Б.

Д.м.н., профессор

АО Группа компаний «Медси»

EXISTENTIAL PSYCHOTHERAPY FOR NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

Mozhginsky Yu.B.

Doctor of Medical Sciences,

Professor JSC Group of Companies "Medsi"

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.110.1887

РЕЗЮМЕ

Постоянно меняющиеся критерии диагностики психических и поведенческих расстройств (соответствующий раздел МКБ) отражают тот факт, что границы патологических феноменов неопределенны и размыты. Это приводит к появлению шаблонов («схем», «рекомендаций») в психофармакотерапии – как наиболее простому способу решения проблем. Кроме того, имеют место очевидные факты резистентности к лекарственным препаратам, появление побочных эффектов их приема. Целительные свойства личностной трансформации, ряда переходных состояний, - что и составляет основу приемов ЭПТ, - не учитываются в должной мере.

SUMMARY

The constantly changing criteria for diagnosing mental and behavioral disorders (the corresponding section of the ICD) reflect the fact that the boundaries of pathological phenomena are vague and blurred. This leads to the emergence of templates (“schemes”, “recommendations”) in psychopharmacotherapy - as the simplest way to solve problems. In addition, there are obvious facts of drug resistance and the appearance of side effects from taking them. The healing properties of personal transformation, a number of transitional states - which forms the basis of EPT techniques - are not taken into account to the extent required.

Ключевые слова: экзистенция, агрессия, obsessions, фобии, личность.

Key words: existence, aggression, obsessions, phobias, personality.

Актуальность. Регулярные «пересмотры» критериев диагностики психических и поведенческих расстройств (соответствующий раздел МКБ) говорят о том, что границы патологических феноменов в психиатрии неопределенны и размыты. Существуют шаблоны («схемы», «рекомендации») в психофармакотерапии – как наиболее простом способе решения проблем. Клиницисты часто сталкиваются с очевидными фактами резистентности к лекарственным препаратам, множеством побочных эффектов от их приема. Но главная проблема состоит в недостаточном внимании к целительным свойствам личностной

трансформации, которая составляет основу приемов экзистенциальной психотерапии.

Цель исследования. Изучение влияния ЭПТ на процесс лечения нервно – психических расстройств.

Материал и методы исследования. Обследовано 56 пациентов (мужского пола – 11, женского – 45) в рамках амбулаторного приема за период 2021 – 2023 гг. У пациентов выявлялись различные формы нервно – психических расстройств, преимущественно, невротического уровня (Рис. 1, табл. 1). Возраст пациентов – от 5 до 18 лет. В возрастном диапазоне 4 – 7 лет было 6

чел., от 8 до 12 лет обследовано 10 чел., с 13 до 18 лет – 32 чел.

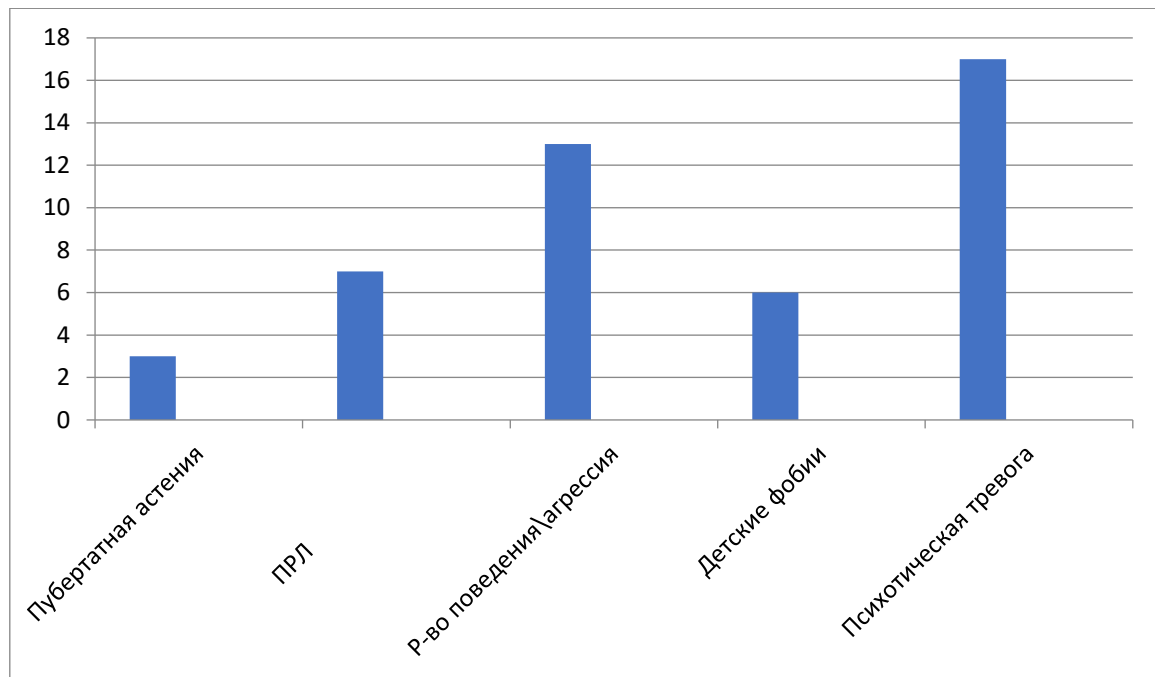


Рис. 1 и таблица 1. Диагнозы пациентов, прошедших ЭПТ.

Таблица 1.

Диагноз	n – 56 чел.
Обсессивно-компульсивное р-во (ОКР)	6
Пубертатная астения	3
Пограничное р-во личности (ПРЛ)	7
Расстройства поведения/агрессия	13
Детские фобии	6
Психотическая тревога	17

Все пациенты были обследованы клиничко – психопатологическим методом, с использованием психометрических шкал: CGI, госпитальной шкалы депрессии и тревоги, шкалы агрессии (5), шкалы аффективности (5). Учитывались также данные психологического обследования.

Результаты исследования. Всем пациентам ранее, до момента начала настоящего исследования, проводилась терапия лекарственными средствами. Она включала стандартные наборы препаратов – антидепрессантов, нейролептиков – «корректоров поведения», транквилизаторов, нормотимиков. Поводом к началу ЭПТ служила недостаточная эффективность предыдущей терапии, в основном, представленной психотропными лекарствами.

При обследовании пациентов обнаруживалась, как уже говорилось, недостаточная эффективность ранее проводимой фармакотерапии. Это выражалось в жалобах на заторможенность, трудности обучения, «тупость» эмоций, в то время как личностная составляющая оставалась неактивной, не было стимула для борьбы с неврозом, не уходили «стержневые» невротические и тревожные переживания.

Диагностическая «чехарда» также нередко сопутствовала такой «фармакоцентричной»

терапии: пациентам устанавливались разные диагнозы, в разных клиниках. В качестве примера можно привести неоднократное стационарное лечение пациента подросткового возраста в клинике зависимостей, где был установлен диагноз игромании. Подросток прошел курсы всевозможных современных нейролептиков, большие дозы антидепрессантов, нейропротекторов, формально призванных усилить его энергетический потенциал и уменьшить тревожность и игровую зависимость. Отец мальчика все время настаивал на назначении сыну «таблетки от воли». Все подобные курсы не приводили к положительным изменениям. Вместе с тем, у подростка явно просматривались экзистенциальные проблемы возрастного характера, коррекция и углубленная проработка которых и привели к началу желаемой положительной динамики.

В начале, пациентам проводилась коррекция имевшейся схемы лекарств, с уменьшением ее седативной компоненты, а также антидепрессантов – там, где не было явных показаний к их назначению. Одновременно, в рамках индивидуальной и семейной психотерапии присоединялись методики ЭПТ [1-6].

Как видно из рис. 1 и таблицы 1, в основном, «запрос» на изменение характера терапии и, соответственно, присоединения ЭПТ, возникал при следующих формах патологии.

- пубертатная астения: состояние связанное с ускоренным эндокринно – физиологическим созреванием и сопутствующими психологическими, возрастными реакциями;

- комплекс нарушений поведения и настроения, с трудностями семейных и социальных взаимодействий, объединенным в кластер пограничного личностного расстройства (ПРЛ);

- агрессивное, в том числе, оппозиционно - вызывающее, поведение;

- разного рода детские фобии;

- длительно текущая тревога тяжелой степени, с психотическими включениями.

Указанные формы нарушений в наибольшей степени были резистентны к фармакотерапии, при которой возникали также побочные эффекты. Помимо этого, в данных случаях имели место значительные экзистенциальные проблемы возраста, связанные с теми или иными искажениями впервые возникших представлений пациентов о своей личности, жизненных законах, философских вопросах бытия.

В подавляющем числе случаев присоединение ЭПТ положительно сказалось на динамике терапии (Рис. 2). Из 56 обследованных пациентов положительные сдвиги в состоянии наблюдались у 49 человек.

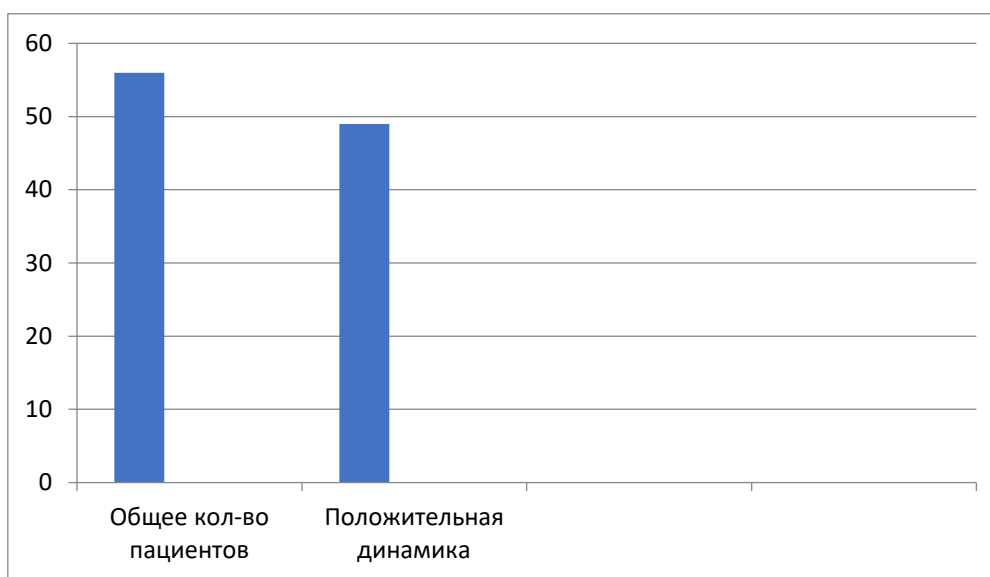


Рис. 2. Общее кол-во пациентов и результат лечения.

Разные формы патологии, приведенные в таблице 1, требовали, преимущественного использования тех или иных методик ЭПТ. Выбор этих методик также определялся личностным и аффективным профилем пациента. Так или иначе, приемы ЭПТ основаны на апелляции к

бессознательным аспектам личности, преодоления болезненных невротических защит, актуализации эмпатии, адекватности восприятия окружающего мира, появлении кратковременных состояний «целительного транс» [6-9].

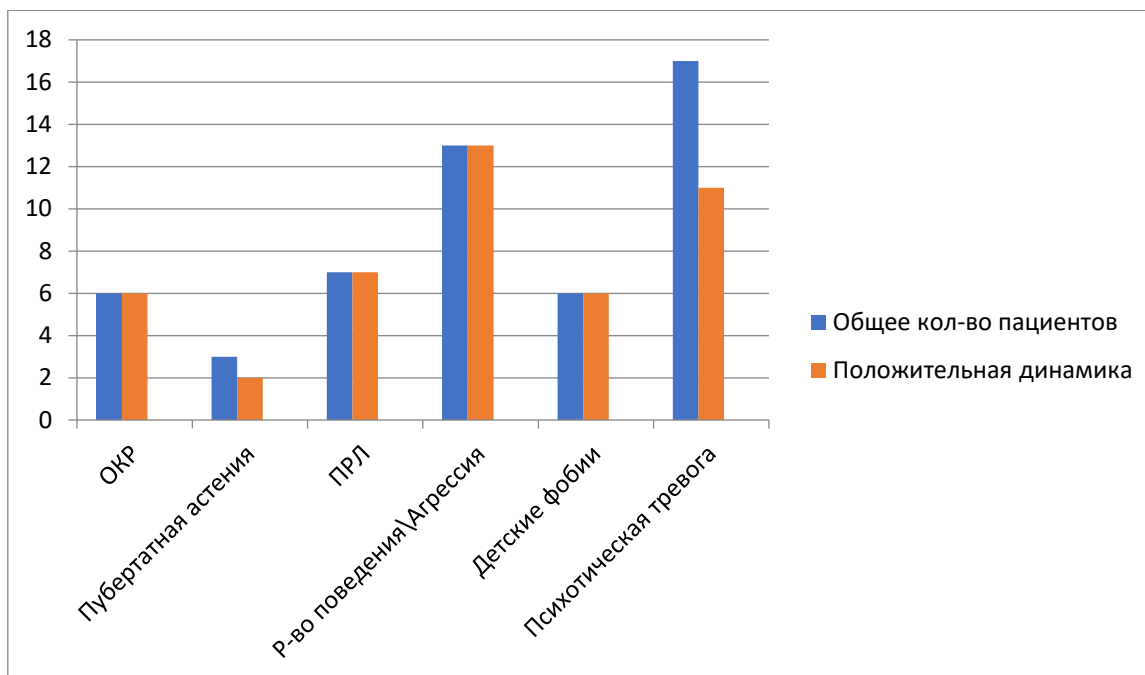


Рис. 3. Кол-во пациентов, прошедших ЭПТ и результаты лечения.

При ОКР наблюдался хороший результат от применения ЭПТ. Механизм данного вида невроза связан с переносом тревожности на «известный» конкретный объект, несущий угрозу («грязные руки», «насекомые» и проч.). Производимое с помощью ЭПТ структурирование иерархии ценностей, актуализация эмпатии, адекватности восприятия позволяют значительно уменьшить проявления этого невроза.

Пубертатная астения также может быть уменьшена путем увеличения личностной мотивации поведения и уменьшения тревожности. Пограничное расстройство личности (ПРЛ) «требует» применения таких компонентов ЭПТ, как гармонизация аффектов, алгоритмов ситуативных реакций, понимания иерархии жизненных ценностей.

Расстройства поведения с агрессивным компонентом также успешно поддаются воздействию ЭПТ. Здесь необходимо принимать во внимание, что агрессивность зачастую является «стихийным антидепрессантом», ответом нервной системы на тревожно – депрессивный дискомфорт. И соответствующие методы ЭПТ позволяют скорректировать указанные искажения.

Что касается детских фобий, механизм их возникновения, во – многом, определяется возрастной незрелостью адаптации. Аффект захватывает сознание ребенка, который не в силах ему противостоять. Апелляция к ресурсам личности, в том числе, на бессознательном уровне, способствует оптимизации лечебного процесса.

Психотическая тревога – пожалуй, наиболее сложное состояние, при котором ЭПТ оказалась менее эффективной, в сравнении с другими формами расстройств. Речь идет о длительно существующей тревоге, глубокого уровня, которая сопровождается эпизодическими обманами восприятия, элементами бредовой интерпретации.

Диагностически, в подобных случаях, речь может идти о глубоком неврозе, тяжелом депрессивном эпизоде, шизотипическом расстройстве или шизофрении. Столь широкий спектр диагнозов иллюстрирует сложности интерпретации патологии душевной сферы, о чем мы говорили выше. Психотическая тревога, с одной стороны, требует какого – то эффективного «дополнения» к фармакотерапии, особенно, в резистентных случаях, с другой – подобные состояния в меньшей степени поддаются ЭПТ (примерно, в 70% случаев). Тем не менее, представляется целесообразным использовать приемы данного способа психотерапии в подобных, сложных видах патологии.

Обсуждение, выводы, рекомендации. Использование специфических методов психотерапии, основанных на визуальных, текстовых, аффирмационных приемах (ЭПТ) благотворно сказывается на состоянии пациентов с проблемами невротического уровня. Они позволяют существенно уменьшить количество и дозировки психотропных препаратов и, соответственно, число побочных эффектов от их применения. С помощью ЭПТ происходит трансформация личностных реакций, представлений пациентов о способах преодоления стрессов, о законах окружающего мира, формируется правильная оценка социального и семейного кружения, оптимальные алгоритмы поведения [8-11]. В конечном итоге, использование ЭПТ способно существенно улучшить состояние пациентов с неврозами и депрессиями, оптимизировать тактику лечения, увеличить позитивные прогностические ожидания.

Список литературы

1. Блон У. Элементы психоанализа. – М. – Когито – Центр. – 2009.
2. Воронов В. К психологии детского рисунка. – Вестник воспитания. – 1910.
3. Кинг М., Цитренбаум Ч. Экзистенциальная гипнотерапия. – М. – Класс. – 1993.
4. Лэйнг Р. Разделенное Я. – СПб. – 1995.
5. Можгинский Ю. Б. Работа над бессознательным. – М. – «ГЭОТАР – Медиа». – 2023.
6. Мэй. Р. Любовь и воля. – М. – Вентаж. – 2007.
7. Эриксон М. Стратегия психотерапии. – СПб. – Речь. – 2002.
8. Юнг К. Структура психики и процесс индивидуации. – М. – Наука. – 1996.
9. Юль Е. Детская агрессия. – М. – Бомбора. – 2023.
10. Ясперс К. Общая психопатология: пер. с нем. – М. – Практика. – 1997.
11. Boss M. Von der Psychoanalyse zur Daseinsanalyse. – Europavere. – 1979.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 614.37+57.044

МИКРОЯДЕРНЫЙ ТЕСТ НА ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФОРМАЛЬДЕГИДА ИЗ НЕПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ

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

MICRONUCLEAR TEST ON ERYTHROCYTES BLOOD RATS IN CASE OF EXPOSURE TO FORMALDEHYDE FROM NON-FOOD PRODUCTS

*Loginov Vladimir Vladimirovich,**Ph.D. biology, biologist of sanitary and hygienic laboratory
FBHI "Center for Hygiene and Epidemiology
in the Nizhny Novgorod Region",
Nizhny Novgorod, Russia*

АННОТАЦИЯ

В статье рассматривается применение микроядерного теста на эритроцитах периферической крови крыс, при введении им в желудок водных вытяжек из непищевой продукции, содержащих превышение санитарно-токсикологических норм формальдегида. Обнаружены парадоксальные эффекты воздействия концентраций формальдегида на количество микроядер в эритроцитах периферической крови крыс. Показана актуальность исследований в генетической токсикологии в связи появлений мутагенных химических веществ в объектах непищевой продукции.

ANNOTATION

The article investigated the use of a micronuclear test on peripheral blood erythrocytes of rats, when they are injected into the stomach with aqueous extracts from non-food products containing excess of sanitary and toxicological norms of formaldehyde. A detected paradoxical effects of the concentrations formaldehyde on the number of micronuclei in the erythrocytes peripheral blood of rats were found. The is shown relevance of research in genetic toxicology in connection with the appearance of mutagenic chemicals in objects of non-food products.

Ключевые слова: микроядерный тест, формальдегид, экологическая безопасность, мутагенное воздействие

Keywords: micronuclear test, formaldehyde, ecological security, mutagenic effect

Введение

Хорошо известно, что среди мутагенов прямого действия, непосредственно взаимодействующих с генетическим материалом клетки, выделяют формальдегид. Мутагенный эффект обусловлен прямым повреждением молекул ДНК и ингибированием ее репарации в результате реакции формальдегида с аденозином [1], что напрямую связано с генотоксическим эффектом [2].

Формальдегид – альдегид муравьиной кислоты, первый член гомологического ряда алифатических альдегидов. Ежегодное производство формальдегида в мире составляет 21 миллион тонн [3].

Химические факторы могут вызывать мутации или другие изменения в хромосомах, приводящие к появлению врожденных дефектов [4, 5]. Большинство работ по химическим веществам, вызывающим врожденные дефекты, часто ограничиваются веществами, вызывающими значительное повышение риска [6]. При проведении исследований генотоксических

эффектов в условиях длительного профессионального воздействия формальдегида описано увеличение обмена сестринских хроматид в лимфоцитах крови работников [7], в то время как в условиях краткосрочного воздействия (8 недель) не установлены данные эффекты в лимфоцитах крови [8]. В результате других исследований воздействие формальдегида на работников установлена повышенная частота по сравнению с контрольной группой МЯ в слизистой оболочке носа [9], слизистой оболочке рта [10], периферических лимфоцитах крови [11]. Результаты эпидемиологических исследований, оценивающих прямой и косвенный репротоксический эффект воздействия формальдегида, показали рост числа спонтанных аборт, врожденных пороков развития, бесплодия и эндометриоза среди женщин, имевших профессиональный контакт с формальдегидом [12].

В работе Китаевой Л.В. [13] при изучении последствий ингаляционного воздействия формальдегида на млекопитающих и человека показано, что оказывается цитогенетическое и

цитопатическое действие на различные клеточные системы. На уровне высоких концентраций в несколько раз превышающих или сравнимых с ПДК наряду с цитостатическим проявляется и генотоксическое влияние длительно сохраняющееся после однократного и длительного воздействия. По этой причине опасно даже однократное воздействие на клеточные биосистемы формальдегида. Не тут ли раскрывается главный принцип, на котором строится экологическая безопасность – соблюдение права человека на благоприятную окружающую среду.

Микроядерный тест (МЯ) в силу своей простоты и возможности быстрого анализа стал методом отбора (скрининга) химических соединений на цитогенетическую активность *in vitro*. При проведении эксперимента используют максимально переносимую дозу, близкую к LD50 (приблизительно 80% от LD50) или $\frac{1}{2}$ LD50. Наибольшее число клеток с микроядрами, как правило, наблюдается через 24-30 ч после однократного мутагенного воздействия [14]. Микроядерный тест (МЯ) на млекопитающих *in vivo* [24] используют для выявления индукции исследуемым веществом нарушений хромосом или митотического аппарата эритробластов при анализе эритроцитов в костном мозге или периферической крови животных, обычно грызунов. Относительно позвоночных имеются данные, свидетельствующие о том, что чем ниже объект стоит по филогенетической лестнице, тем более он чувствителен к различным мутагенам [15].

Актуальность. Определения МЯ на лабораторных животных для непищевой продукции часто бывает не рентабельно из-за огромных накладных расходов, как для профильных институтов, так и для Центров гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. Тем не менее, актуальность подобных исследований в появлениях мутагенных химических веществ в объектах непищевой продукции заставляют задуматься об ущербе здоровью взрослому и детскому населению, а также экологической безопасности в регионах.

Материалы и Методы

Эксперименты проводились на беспородных белых крысах линии Wistar, массой 200-240 г. Лабораторные животные были разделены на группы: опытные и контрольные. Содержание, питание, уход за животными вивария из эксперимента проводили в соответствии с международными и санитарными требованиями [16, 17].

Периферическую кровь, брали через сутки из хвоста, отрезая кончик хвоста глазами ножницами. Готовят препараты и окрашивают по

Паппенгейму, используя стандартные методы [18, С. 112]. От каждого животного было взято по 2 препарата, то есть опыт и контроль проводился в двух повторностях. Препараты анализировали с помощью светового микроскопа Биолам Р-12 под масляной иммерсией при увеличении $90 \times 1,5 \times 10$. На каждом препарате было просмотрено не менее 3000 эритроцитов и вычислена частота встречаемости эритроцитов с микроядрами как отношение числа клеток с микроядрами к общему числу проанализированных клеток (в %) [19]. На основании лейкоцитарной формулы был рассчитан гематологический лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) Кальф-Калифа [20, 21]. Результаты исследований обработаны статистически при помощи программы MS Excel.

Результаты исследований и их обсуждение

1. Область определения химического фактора для средств индивидуальной защиты

Для определения мутагенного действия не пищевой продукции была исследована водная вытяжка специальной одежды для защиты от общих производственных загрязнений (СИЗ), соотношение материал/дистиллированная вода 1 г/10 см³ [22]. ПДК формальдегида 0,003 мг/м³, по токсичности 2 класс опасности [1]. При хроническом воздействии на организм формальдегид, вызывает заболевание органов дыхания, глаз, иммунитета. По этой причине условия моделирования водных вытяжек проводилось в соответствии с [22]: пробу в соотношении (1,0±0,1) г на 100 мл дистиллированной воды выдерживали в термостате 1 ч при температуре 40±1 °С. Определение проводилось на хроматомасс-спектрометре Trace-DSQ-TM Focus DSO. Содержание формальдегида в СИЗ (состав ткани: хлопок 35 %, ПЭ 65 %) составило 2,0±0,5 мг/л при норме не более 0,1 мг/л [23], что составляет превышение в 20 раз. Общеизвестно, что формальдегид хорошо растворяется в воде и спирте. Поэтому водная вытяжка СИЗ была введена *per os* внутрижелудочно крысам (n=6) дозой близкой к LD50. Контрольной группе вводилась дистиллированная вода (n=6).

Микроядерный тест (МЯ) на млекопитающих *in vivo* [24] используют для выявления индукции исследуемым веществом нарушений хромосом или митотического аппарата эритробластов при анализе эритроцитов в костном мозге или периферической крови животных, обычно грызунов. Обычно МЯ тест проводят на белых беспородных мышах (*Mus musculus*), но нами исследования проводились на крысах (*Rattus norvegicus*). Общее количество просмотренных эритроцитов периферической крови крыс данной серии опытов - 104900 шт.

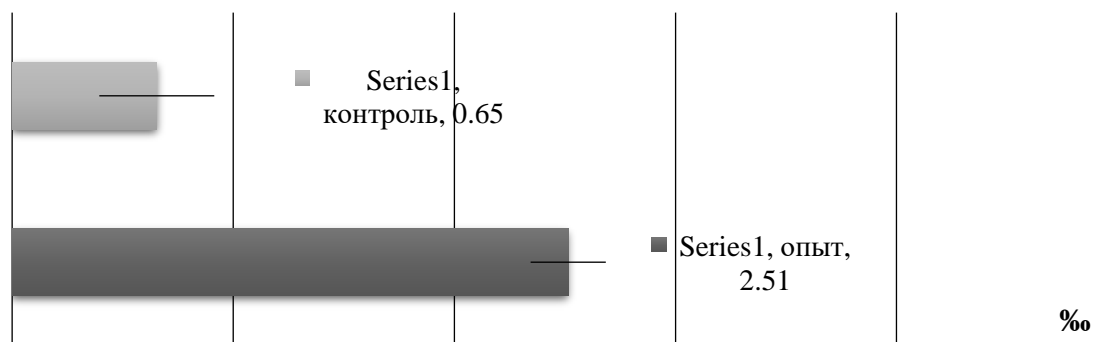


Рис. 1. Микроядерный анализ клеточного состава периферической крови белых крыс после воздействия формальдегида СИЗ через 24 часа

Было установлено, что формальдегид из СИЗ оказывает выраженное мутагенное воздействие на генотип крыс. Средняя частота МЯ в эритроцитах периферической крови крыс составляет $2,51 \pm 0,17$ ‰, что статистически значимо ($p=0,0002$) выше, чем в группе контроля – $0,65 \pm 0,26$ ‰ (рис. 1). Следует отметить, что в работе А.Ю. Юркина [15], было определено фоновое число эритроцитов с микроядрами в периферической крови интактных половозрелых крыс (*Rattus norvegicus albus*) которое составляет – $1,5 \pm 0,6$ ‰, что близко к нашему «контролю».

Для установления влияния формальдегида из СИЗ на иммунитет была проанализирована лейкоцитарная формула периферической крови крыс. Не были выявлены существенные изменения в картине белой крови подопытных животных (рис. 2). Напротив, по интегральному показателю состояния иммунного статуса – лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ) Кальф-Калифа [20, 21] видим иную картину. ЛИИ клеточного состава белой крови крыс после воздействия формальдегида из СИЗ через сутки показан на рис.3.

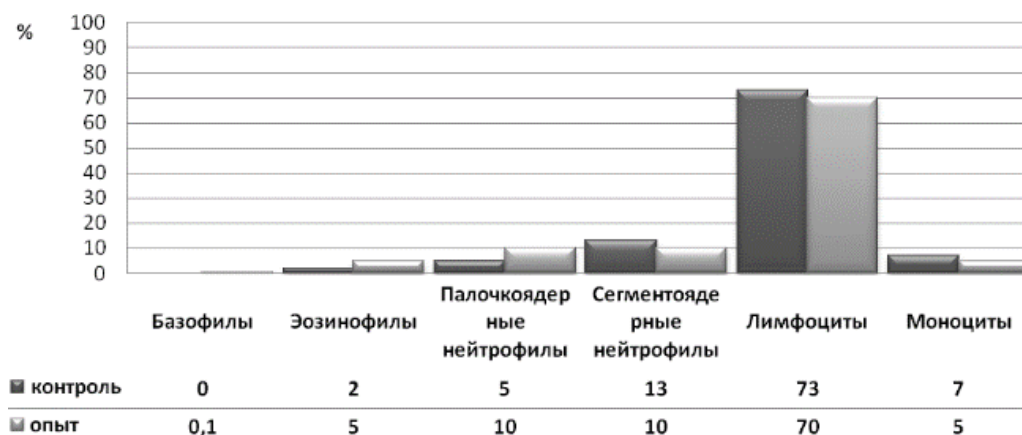


Рис. 2. Лейкоцитарная формула клеточного состава периферической крови белых крыс после воздействия формальдегида СИЗ через 24 часа

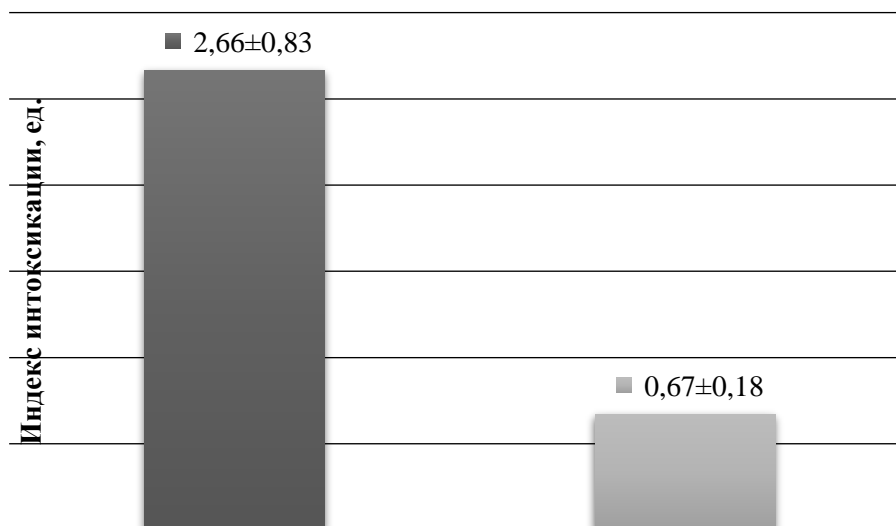


Рис. 3. Лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа клеточного состава периферической крови белых крыс после воздействия формальдегида СИЗ через 24 часа.

Отклонение его от иммунологической нормы (0,5-1,5 ед.) отмечается только в опытной группе животных, где наблюдается – легкая степень интоксикации (1,5 – 5,0 ед.) от влияния формальдегида из пищевой продукции на состояние белой крови крыс.

Содержание МЯ в эритроцитах периферической крови является достоверным критерием токсического действия. Такой МЯ анализ *in vivo* может быть интегративным тестом для оценки мутагенной опасности. Например, в отделе генетической токсикологии ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана было показано, что мутагенный эффект в микроядерном тесте дал положительный эффект только у одного образца глифосата (из трех изученных), вероятно связанный с наличием в образце именно формальдегида, известного мутагена [25].

2. Область определения химического фактора для продукции, предназначенной для детей и подростков

Содержание формальдегида в водной вытяжке гуаши (Арт. МСГ006) игрушки-краски для детского творчества, для детей старше трех лет, составило $0,32 \pm 0,08$ мг/л [23] при норме содержания не более 0,1 мг/л, что составляет

превышение ≈ 3 раза. В водной вытяжке было соотношение материал/дистиллированная вода 1 г/10 см³, температура 37 ± 1 °С при времени экспозиции 3 часа. Для количественного определения миграции элементов соответствии с [26] в гуаши. Вытяжка в соляную кислоту была в соотношении материал/раствор соляной кислоты с концентрацией 0,07 моль/л – 1 г/50 см³, время экспозиции – 2 часа, температура 37 ± 1 °С. Превышение содержания элементов по [27] не было выявлено для Sb, As, Ba, Cd, Cr, Pb, Se, Hg.

Гуашь в виде водной суспензии вводили опытной группе крыс весом 220-240 г *per os* внутривенно в дозе 5,1 г/кг (n=5 шт.). Контрольной группе вводилось дистиллированная вода (n=5 шт.). МЯ тест на млекопитающих *in vivo* [24] проводили на эритроцитах периферической крови крыс, так как было описано нами ранее. Общее количество просмотренных клеток периферической крови крыс 66000 шт.

Было установлено, что формальдегид из гуаши оказывает слабое мутагенное воздействие на генотип крыс. Средняя частота МЯ в эритроцитах периферической крови крыс составляет $3,56 \pm 0,40$ %, что статистически значимо различается с группой контроля $2,06 \pm 0,29$ % (p = 0,003) (рис. 4).

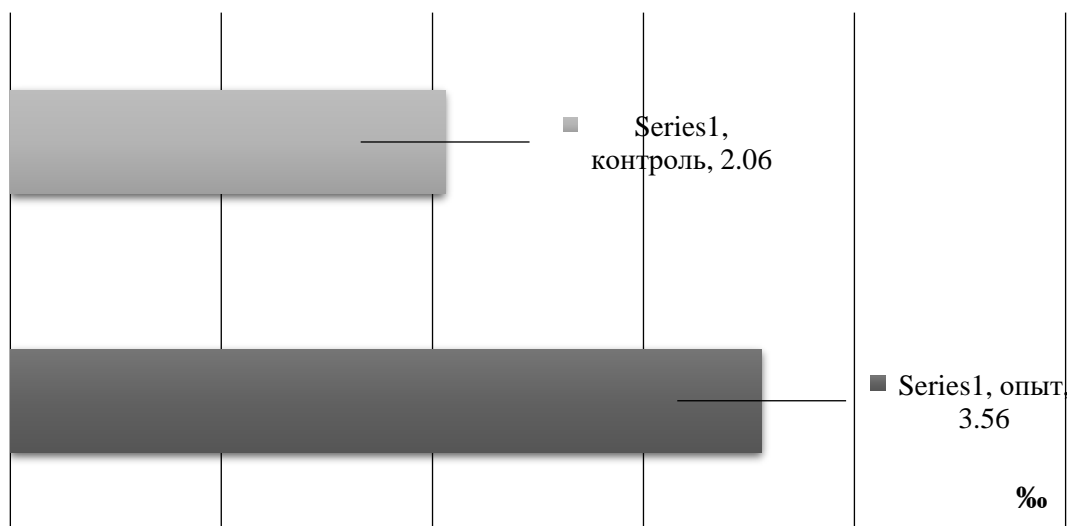


Рис. 4. Микроядерный анализ клеточного состава периферической крови белых крыс после воздействия формальдегида гуаши через 24 часа

Для установления влияния формальдегида из гуаши на иммунитет лабораторных животных была проанализирована лейкограмма периферической

крови. Не были выявлены существенные изменения в лейкограмме опытных и контрольных животных (рис. 5).

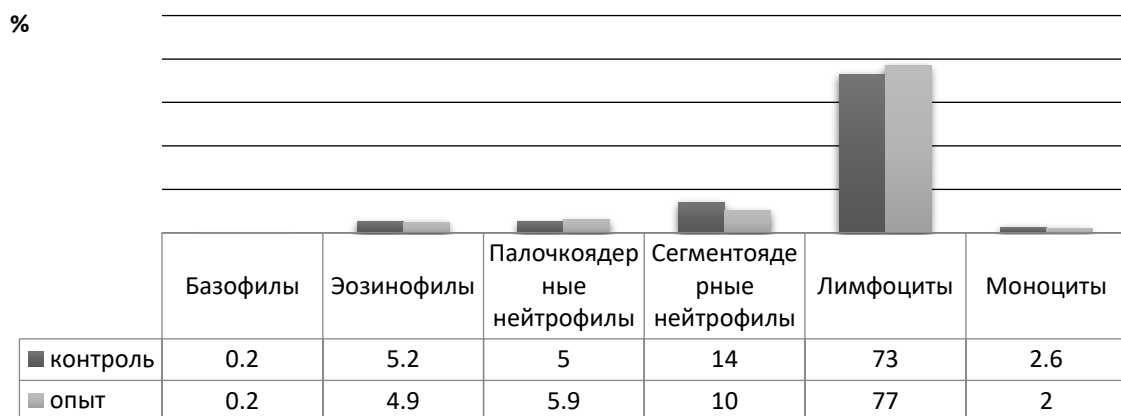


Рис. 5. Лейкоцитарная формула клеточного состава периферической крови белых крыс после воздействия формальдегида гуаши через 24 часа

ЛИИ клеточного состава белой крови крыс после воздействия формальдегида гуаши через

сутки показан на рис. Отклонение от нормы наблюдается, как и в предыдущем случае (рис. 3, 6).

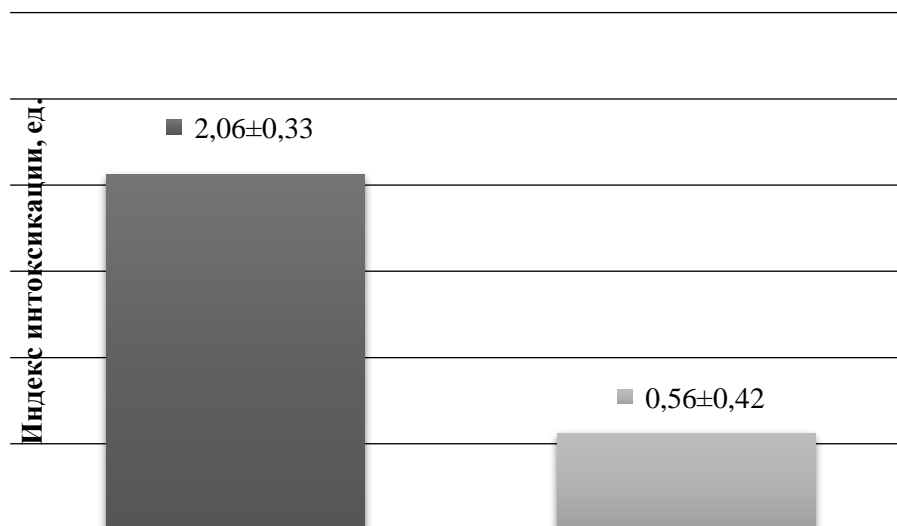


Рис. 6. Лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа клеточного состава периферической крови белых крыс после воздействия формальдегида гуаши через 24 часа.

Для формальдегида непищевой продукции были найдены так называемые парадоксальные эффекты для животных. По литературным данным подобное явление было обнаружено и для растений [28, 29]. Известно, что проявление парадоксальных эффектов сводится к следующему: по мере уменьшении дозы или концентрации воздействующего яда токсичность его

увеличивается, и наоборот: при увеличении «дозы-эффект» уменьшается [30]. Парадоксальные эффекты выглядят провалами на кривых «доза-эффект» [31]. В нашем случае формальдегид в небольших дозах оказывал увеличение количества МЯ в эритроцитах периферической крови крыс (лабораторных животных) (табл. 1).

Таблица 1

Парадоксальные эффекты воздействия формальдегида на частоту микроядер в эритроцитах периферической крови лабораторных животных

Непищевая продукция	Показатели	
	Формальдегид, мг/л	Количество МЯ, ‰
СИЗ	2,0 ± 0,5	2,51 ± 0,17
Гуашь	0,32 ± 0,08	3,56 ± 0,40

Как отмечает, Е. А. Ерофеева [28] для растений формальдегид в небольших дозах оказывает токсическое действие и приводит к увеличению флуктуирующей асимметрии листьев, в диапазоне средних доз токсичность не проявляется и стабильность развития морфологических структур листьев растений в опытных группах даже превышает контрольный уровень.

В качестве объяснения наблюдаемых явлений парадоксального эффекта воздействия формальдегида, мы видим проявление фенотипической адаптации, характерной, как для животных, так и для растений. Следует также учитывать, что в настоящее время механизмы, лежащие в основе немонотонных зависимостей «доза-эффект» при действии различных токсикантов, неизвестны [30]. Напротив, другие исследователи Белоусова с соавт. [31] при хроническом пероральном воздействии токсикантом (пропизохлор) в меньшей дозе показали проявления компенсаторных (резервных) реакций у белых крыс, а максимальные дозы приводили к декомпенсаторным реакциям через 12 месяцев. Авторы, наблюдали «эффект привыкания» (реакция компенсации) особенно

ярко со стороны системы красной крови в ответ на раздражитель (токсикант), когда со временем «чувствительность» отклика уменьшается, то есть ответ вызывает только всё большая концентрация исследуемого вещества. Таким образом, при хроническом воздействии токсиканта может наблюдаться действие его минимальной дозы.

Таким образом, в результате наших исследований было выявлено с использованием микроядерного теста на эритроцитах периферической крови белых крыс мутагенное действие формальдегида из непищевой продукции и парадоксальные эффекты его воздействия на млекопитающих *in vivo*.

Заключение

Актуальность развития генетической токсикологии и экотоксикологии в настоящее время обусловлена тем, что в среде обитания человека существует достаточно большое количество веществ различной природы, которые требуют оценки на наличие мутагенных свойств тестом *in vivo*. Оценке наличия мутагенных свойств непищевой продукции *in vivo* способствуют интегральные показатели МЯ и ЛИИ которые должны использоваться одновременно, т.к.

тождественно и независимо показывают степень воздействия поллютанта на лабораторное животное и отражают состояние его генетической и иммунной систем.

Очевидно, что МЯ анализ оперативно может быть использован для санитарно-гигиенических и эпидемиологических исследований, таких как воздействие образа жизни, профессионального воздействия, питание, развитие хронических заболеваний, рак, старение и воздействие лекарств. Не менее важно, что процедуры испытаний и требований к протоколу исследований, изучение мутагенной активности по методам ОЭСР № 473, № 474 и № 475 [33] в тест-системах *in vitro* и на млекопитающих *in vivo*, позволит классифицировать любое изучаемое химическое вещество, в том числе в пищевой продукции легкой промышленности, в соответствии с международными требованиями и нормами экологической безопасности регионов.

Список литературы

1. Вредные химические вещества в промышленности: справочник: в 3 т. – Т. 3. Неорганические и элементоорганические соединения / Под ред. Н.В. Лазарева, И.Д. Гадаскиной. Л.: Химия, 1977. – 608 с.
2. Addendum to the toxicological profile for formaldehyde / Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine. – Atlanta, 2010. – 142 p.
3. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. – WHO, 2006. – Vol. 88. – 478 pp.
4. Correa-Villasean A., Wilson P.D., Loffredo C. [et al.]. Cardiovascular malformation and prenatal environmental exposures // *Pediatr. Res.* – 1991. – Vol. 29 (4 Pt 2). – P. 17A.
5. Dimich-Ward H., Hertzman C., Teschke K., Hershler R., Marion S.A., Ostry A. [et al.]. Reproductive effects of paternal exposure to chlorophenol wood preservatives in the sawmill industry // *Scand. J. Work Environ. Health.* – 1996. – Vol. 22 (4). – P. 267–273.
6. Bell E., Hertz-Picciotto I., Beuamont J. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies // *Epidemiology.* – 2001. – Vol. 12 (2). – P. 148–156.
7. Shaffer L.G., Tommerup N. An international system cytogenetic nomenclature. – Basel, 2005. – 130 p.
8. Yang Y., Xi Z., Chao F. [et al.]. Effects of formaldehyde inhalation on lung of rats // *Biomed. Environ. Sci.* – 2005. – Vol. 18 (3). – P. 164–168.
9. Burgaz S., Cakmak G., Erdem O., Yilmaz M., Karakaya A.E. Micronuclei frequencies in exfoliated nasal mucosa cells from pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde // *Neoplasma.* – 2001. – Vol. 48 (2). – P. 144–147.
10. Burgaz S., Erdem O., Cakmak G. [et al.]. Cytogenetic analysis of buccal cells from shoe-workers and pathology and anatomy laboratory workers exposed to n-hexane, toluene, methyl ethyl ketone and formaldehyde // *Biomarkers.* – 2002. – Vol. 7 (2). – P. 151–161.
11. Orsiere T., Sari-Minodier I., Iarmarcovai G., Bolta A. Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes // *Mutat. Res.* – 2006. – Vol. 605 (1–2). – P. 30–41.
12. Цитогенетические маркеры и гигиенические критерии оценки хромосомных нарушений у населения и работников в условиях воздействия химических факторов с мутагенной активностью (на примере металлов, ароматических углеводородов, формальдегида) / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Б. Алексеев, С.Г. Щербина. – Пермь: Книжный формат, 2013. – 222 с.
13. Китаева Л.В., Михеева Е.А., Шеломова Л.Ф., Шварцман П.Я. Генотоксический эффект формальдегида в соматических клетках человека *in vivo* // *Генетика*, 1996. – Т. 32. – № 9. – С. 1287–1290.
14. Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Бочаров Е.Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. – Новосибирск: Наука, 1986. – 254 с.
15. Юркин А.Ю. Методические особенности анализа микроядер в клетках человека и животных при скрининге и мониторинге кластогенных факторов в окружающей среде: дис. канд. мед. наук / А.Ю. Юркин. – Томск, 2002. – 183 с.
16. 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.
17. ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организация процедур. – М.: Стандартинформ, 2016. – 13 с.
18. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. [и др.] Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
19. Ильинских Н.Н., Ксенц А.С., Ильинских Е.Н. [и др.] Микроядерный анализ в оценке цитогенетической нестабильности / Под ред. Н.Н. Ильинских. – Томск: Изд-во ТГПУ, 2011 – 312 с.
20. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическое значение // *Врачебное дело*, 1941. – № 1. – С. 31–33.
21. Агеева Т.С., Мишустина Е.Л., Тетенев Ф.Ф. [и др.] Клиническая интерпретация анализа периферической крови: Учебное пособие / Под ред. Т.С. Агеевой. – Томск: СибГМУ, 2014 – 72 с.
22. МУК 4.1/4.3.1485—03. Гигиеническая оценка одежды для детей, подростков и взрослых. Методические указания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 15 с.
23. ГОСТ Р 55227—2012. Вода. Методы определения содержания формальдегида. – М.: Стандартинформ, 2013. – 20 с.

24. Метод OECD TG № 474 «Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test» (ОЭСР Руководство № 474 «Микроядерный тест на эритроцитах млекопитающих»): междунар. документ: разработан Организацией Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР/OECD): принят 21 июня 1997 г. — 10 с.
25. Илюшина Н.А., Аверьянова Н.С., Масальцев Г.В., Ревазова Ю.А. Сравнительное исследование генотоксической активности технических продуктов глифосата в микроядерном тесте *in vivo* // Токсикологический вестник, 2018. — №4 (151). — С. 24-28.
26. ГОСТ ISO 8124—3—2014. Безопасность игрушек. Часть 3. Миграции некоторых элементов. — М.: Стандартинформ, 2019. — 20 с.
27. ГОСТ 31870—2012. Вода питьевая. Определение содержания элементов методами атомной спектроскопии. — М.: Стандартинформ, 2013. — 20 с.
28. Ерофеева Е.А. Стабильность развития листа *Pisum sativum* L. при действии формальдегида в широком диапазоне доз // Онтогенез, 2012а. — Т. 43. — № 5. — С. 320-324.
29. Ерофеева Е.А. Устойчивость проростков пшеницы к действию меди и формальдегида в широком диапазоне доз // Поволжский экологический журнал, 2012б. — № 2. — С. 187-195.
30. Батян А.Н., Фруммин Г.Т., Базылев В.Н. Основы общей и экологической токсикологии. — СПб.: СпецЛит., 2009. — 352 с.
31. Булатов В.В., Хахаев Т.Х., Дикий В.В. [и др.] Проблема малых и сверхмалых доз в токсикологии. Фундаментальные и прикладные аспекты // Российский химический журнал, 2002. — Т. XLVI. — № 6. — С. 58–62.
32. Белоусова Н.С., Синицкая Т.А., Порошин М.А. [и др.] Характеристика пропизохлора в хроническом пероральном санитарно-токсикологическом исследовании на крысах // Токсикологический вестник, 2023. — Т. 31. — № 1. — С. 37–46.
33. ГОСТ Р 57454—2017. Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Мутагенность. — М.: Стандартинформ, 2019. — 11 с.

ВЕТЕРИНАРНЫЕ НАУКИ**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЬВЕОЛИТА***Каттоев Б.Б., Исаков Б.Э., Исакулов И.У., Курамаева У.К.**КГМИПуПК им. С. Б. Даниярова,**КГМА им. И.К. Ахунбаева,**МЦ КГМА им. И.К. Ахунбаева,**Бишкек, Кыргызская Республика***RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF ALVEOLITIS***Kattoev B.B., Isakov B.E., Isakulov I.U., Kuramaeva U.K.**S. B. Daniyarov KSMIR and AQ**I.K. Akhunbaev KSMA,**I.K. Akhunbaev MC KSMA,**Bishkek, Kyrgyz Republic***АННОТАЦИЯ**

В статье приведены факторы, приводящие к развитию альвеолита. Альвеолит является одним из наиболее распространенных и часто встречающихся осложнений после операции удаления зуба. По данным авторов частота возникновения альвеолита составляет от 3,4 до 42,8% от всех постэкстракционных осложнений. Ряд исследователей выделяют в этиологии развития альвеолита инфекционный и травматический факторы. Развитию альвеолита способствует также высокая фибринолитическая активность тканей лунки, слюны, иммунологические сдвиги, сопутствующие заболевания.

ANNOTATION

The article describes the factors leading to the development of alveolitis. Alveolitis is one of the most common and common complications after tooth extraction surgery. According to the authors, the incidence of alveolitis ranges from 3.4 to 42.8% of all post-extraction complications. A number of researchers identify infectious and traumatic factors in the etiology of the development of alveolitis. The development of alveolitis is also facilitated by the high fibrinolytic activity of the socket tissue, saliva, immunological changes, and concomitant diseases.

Ключевые слова: альвеолит, нижняя челюсть, моляр, фибриноген, экстракция.

Key words: alveolitis, lower jaw, molar, fibrinogen, extraction.

Альвеолит является наиболее частым осложнением после удаления зуба. Частота возникновения альвеолита отображена во многих источниках как отечественной, так зарубежной литературы и составляет 2,38% – 25% от всех случаев экстракции зуба [1,2,5]. Наибольший процент случаев возникновения альвеолита приходится на удаление третьих нижних моляров нижней челюсти и варьируется по данным от 1-37,5% [3,4]. Известно большое количество работ, посвященных обсуждению факторов риска развития альвеолита.

- Одним из факторов принято считать возраст пациента. Ряд авторов отмечает, что в возрасте 20 – 30 лет альвеолит возникает у 21,2% – 46,8% пациентов, от 30 до 40 лет – 17,7%, от 40 и старше – 28,8% [1,6,7]. Другие литературные источники отмечают наиболее высокую частоту альвеолита (до 45%) в возрастной группе от 50 лет и старше, что обусловлено снижением сопротивляемости организма в пожилом возрасте, а также наличием общих заболеваний [1,3,5].

- Пол пациента также относят к факторам риска. По данным источников, у женщин альвеолит встречается в 51,7% – 57% случаев, а у мужчин – в 39% – 42,9%, что обусловлено влиянием женских половых гормонов на фибринолиз сгустка крови

[2,3]. Также известно, что прием оральных контрацептивов увеличивает риск развития альвеолита. Эстроген способствует непрямому пути активации фибринолитической системы (увеличение факторов II, VII, VIII, X и плазминогена) и, следовательно, увеличивает лизис сгустка крови в лунке.

- Известно несколько исследований о связи между курением и развитием альвеолита. Рядом авторов определяется зависимость между возникновением альвеолярного остеита и количеством сигарет в день. Заболеваемость альвеолитом увеличивается более чем на 20% среди пациентов, которые курили пачку сигарет в день, и на 40% – среди пациентов, которые курили в день операции [3,4]. Является ли причиной развития альвеолита системный механизм или прямое локальное воздействие (тепло или всасывания) при курении, остается неизученным; предполагается, что развитию альвеолита может способствовать внедрение посторонних веществ, которые могут выступать в качестве загрязняющего фактора лунки удаленного зуба.

- Системные заболевания пациентов также относят к факторам, способствующим развитию альвеолита [1,2]. В сообщении D. Torres Lagares (2005) предполагалось, что пациенты со

сниженным иммунитетом или диабетом более склонны к развитию альвеолярного остеоита из-за замедленных процессов заживления [6]. Кроме того, некоторые авторы сообщают, что сахарный диабет усугубляет течение альвеолита. Альвеолит у таких больных протекает с более резкой выраженной местной воспалительной реакцией и характеризуется «заторможенностью» репаративных процессов в области осложненных ран [5].

- Г.Н. Беланов (2009) сообщает, что у 1,68% пациентов альвеолит развился при удалении зубов на фоне инфекционных заболеваний (вирусные инфекции), что связано с иммунодефицитным состоянием и снижением защитных сил организма больных в этот период [2,3]. Общие заболевания, которые способствуют нарушению процесса свертывания крови (гемофилия, псевдогемофилия, болезнь Шенлейна-Геноха), а также требующие постоянного применения антикоагулянтов, также способствуют развитию альвеолита [2,3].

Исходя из статистических данных, мы можем предположить, что такие факторы риска, как возраст, пол пациента и такие вредные привычки, как курение, плохая гигиена полости рта, а также системные заболевания оказывают определенное действие на возникновение альвеолита и относятся к относительным факторам. Более того, имеется ряд местных факторов в развитии данной патологии:

- использование анестезии с вазоконстрикторами. Так, некоторые авторы считают, что использование сосудосуживающих препаратов, вводимых совместно с местными анестетиками, ведет к длительному спазму сосудов и препятствует образованию в лунке зуба кровяного сгустка [1,2].

- Известно, что травматичное, длительное и сложное удаление зуба увеличивает риск развития альвеолита [1,2]. При сложном удалении происходит травмирование кости альвеолы и слизистой оболочки лунки.

- Несколько авторов обнаружили, что хирургические вмешательства с удалением компактной пластинки лунки и удалением кости с большей вероятностью приводит к альвеолиту. По статистическим данным, более 35% от всех случаев развития осложнения приходится на удаление нижних третьих моляров. Существует предположение, что более плотная костная ткань, сниженное кровоснабжение и пониженная способность производить грануляционную ткань в области лунки третьих моляров определяют специфичность при удалении третьих моляров на нижней челюсти [1,3].

- Многие авторы предполагают, что одним из факторов риска может быть опыт врача стоматолога-хирурга. Считается, что неопытность хирурга может увеличивать травматичность удаления зуба, особенно при удалении третьих моляров нижней челюсти. Поэтому, мастерство и опыт врача должны быть приняты во внимание [1,2,4].

- Считается, что послеоперационное ведение лунки может способствовать возникновению альвеолита. Так, чрезмерная ирригация лунки может препятствовать образованию сгустка, а насильственный кюретаж приводит к травме кости альвеолы [6]. Кроме того, нарушением пациентом послеоперационного режима: полоскание полости рта, травма кровяного сгустка пищевым комком, недостаточная гигиена полости рта могут также привести к развитию альвеолита [4,6].

- Кроме того, некоторые авторы утверждают, что состав слюны является одним из факторов риска [1,6]. Слюна обладает защитными свойствами, что обусловлено ее составом. При воспалительных заболеваниях полости рта определяется снижение уровня неспецифических факторов защиты. Наиболее важным фактором при этом является содержание иммуноглобулинов класса А (SIgA), которые уменьшают способность патогенной микрофлоры к прикреплению к эпителиальным клеткам, кроме того, способствуют агглютинации бактерий за счёт связывания с бактериальными антигенами [3,5].

- Считается, что в развитии альвеолита существенную роль играет инфицирование лунки, чему способствует неудовлетворительный уровень гигиены полости рта. Было доказано, что частота альвеолита увеличивается у пациентов с плохой гигиеной полости рта [1-6]. Результаты микробиологических исследований говорят о полимикробном составе микрофлоры лунки. И.И. Бородулина и др. (2008) при исследовании микрофлоры выделяли от 2 до 5 видов микроорганизмов. По частоте выявления преобладали условно патогенные дрожжевые грибы *Candida albicans*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus haemolyticus*. Микроорганизмы могут проникать в постэкстракционную рану из одонтогенных и неодонтогенных очагов хронической инфекции.

- Существовавшие ранее местные инфекции – такие, как перикорониты и распространенные заболевания пародонта, также увеличивают риск развития данного осложнения. Г.А. Житковой (1988) была установлена зависимость видового состава стафилококковой микрофлоры, выделенной из постэкстракционной лунки, а также слизистой оболочки полости носа, и тяжестью течения альвеолита. При гнойных формах чаще высевали золотистый стафилококк в ассоциации с другими микроорганизмами [2,4]. Catenalli, изучил бактериальные пирогены в естественных условиях и предположил, что они являются непрямыми активаторами фибринолиза [1,2].

Исходя из описанных фактов, видно, что местные факторы – такие, как травматичное удаление зуба, ведение послеоперационного периода, состав ротовой жидкости, а также опыт врача оказывают непосредственное влияние на развитие альвеолита. Кроме того, одной из важнейших ролей в возникновении осложнения принадлежит микробной обсемененности, что

лишний раз доказывает значимость гигиены полости рта.

Список литературы:

1. Андрищев, А.Р. Осложнения, связанные с нижними третьими молярами (патогенез, клиника, лечение): автореф. дис. ...канд.мед.наук.- СПб., 2005.-25с.

2. Беланов, Г.Н. Комплексное лечение больных альвеолитами с использованием биогенных материалов с антимикробным эффектом: автореф. дис. ... канд.мед.наук. –Самара, 2009.-24с.

3. Измайлова З.М., Сёмкин В.А., Вагнер В.Д. Современные подходы к экспертизе при проведении операции удаления зуба / З.М.Измайлова, В.А. Сёмкин, В.Д. Вагнер // Клиническая стоматология.-2017.- №2.- С. 40-43.

4. Родионов, Н.Т., Андреева, Е.П., Доброродова, С.В., Столетняя, Т.П. Профилактика лечения альвеолита [Электронный ресурс] / Н.Т. Родионов, Е.П. Андреева, С.В. Доброродова, Т.П. Столетняя // Вестник Смоленский медицинской академии.- 2010.-№2-Режим доступа:

5. Сирак, С.В., Слетов, А.А., Карданова, К.Х. Лечение альвеолита с использованием антибактериальных и гемостатических средств

[Электронный ресурс] / С.В. Сирак, А.А. Слетов, К.Х. Карданова // Медицинский вестник Северного Кавказа.- 2011.-№2 - Режим доступа:

6. Трифонов, Б.В., Овчинников, И.В. Эволюция методов лечения альвеолитов челюстей [Электронный ресурс] / Б.В. Трифонов, И.В. Овчинников // Научные ведомости.-2011.-№16

Данные об авторах:

1. Каттоев Бакай Бактыбекович - аспирант третьего года обучения КГМИПиПК им. С. Б. Даниярова, meloman545@gmail.com, +79991649498

Научный руководитель: д.м.н., профессор Мамытова А.Б.

2. Исаков Бакыт Эркинбекович – ассистент кафедры детской стоматологии КГМА им. И.К. Ахунбаева, bakyt.isakov.00@mail.ru, +996559922277;

3. Исакулов Ильхом Улугбекович – хирург-стоматолог МЦ КГМА им. И.К. Ахунбаева, isakulov77@gmail.com, +996551010020.

4. Курамаева Ульяна Кудайкуловна – к.м.н., и.о. доц. кафедры хирургической стоматологии и ЧЛХ КГМА им. И.К. Ахунбаева, Ulyana312@list.ru, +996555375157.

ЛЕЧЕНИЕ АЛЬВЕОЛИТА НАСТОЙКОЙ ПРОПОЛИСА

*Каттоев Б.Б., Исаков Б.Э., Исакулов И.У., Курамаева У.К.
КГМИПиПК им. С. Б. Даниярова,
КГМА им. И.К. Ахунбаева,
МЦ КГМА им. И.К. Ахунбаева,
Бишкек, Кыргызская Республика*

TREATMENT OF ALVEOLITIS WITH PROPOLIS TINCTURE

*Kattoev B.B., Isakov B.E., Isakulov I.U., Kuramaeva U.K.
S. B. Daniyarov KSMIR and AQ
I.K. Akhunbaev KSMA,
I.K. Akhunbaev MC KSMA,
Bishkek, Kyrgyz Republic*

АННОТАЦИЯ

В статье отражены результаты проведенного исследования степени развития и лечения альвеолитов на примере 60 пациентов, получивших комплексное лечение с применением настойки прополиса. Описаны результаты по различным стадиям альвеолита.

ANNOTATION

The article reflects the results of a study of the degree of development and treatment of alveolitis using the example of 60 patients who received complex treatment using propolis tincture. The results for various stages of alveolitis are described.

Ключевые слова: Альвеолит, настойка прополиса, фурациллин, лунка, турунда.

Key words: Alveolitis, propolis tincture, furacillin, lunula, turunda.

Альвеолит является самым распространенным осложнением после операции удаления зуба. Его частота составляет 1,5- 35% от общего числа удалений [5,6]. Лечение альвеолита и в настоящее время представляет большую сложность. С каждым годом на рынке появляются всё новые препараты, направленные на устранение воспалительных явлений и болевого синдрома в лунки зуба. Каждый из изученных препаратов имеет как свои

преимущества, так и недостатки. Применяются всё новые их комбинации и модификации, но ни одно из всех этих средств не является широкоуниверсальным.

Большинство из предложенных способов лечения, как правило, направлено на быструю ликвидацию воспалительных явлений в лунке удаленного зуба при помощи антибактериальных и противовоспалительных средств и быстрое

купирование болевого симптома [3,4]. До настоящего времени многие исследователи занимались и занимаются вопросами разработки методик, которые позволяют уменьшить резорбцию костной ткани молярной части после операции удаления зуба. Исследователи работают в нескольких направлениях: одни используют различные методы действия на процессы регенерации кости с применением физиотерапевтических методов, другая группа считает важным уменьшить атрофические процессы челюстей после удаления зубов своевременным протезированием, третья группа особое внимание уделяет пломбированию лунок различными трансплантационными материалами, что способствует сохранению достаточно высокого альвеолярного гребня и создаются оптимальные условия для репаративной регенерации в области лунок удалённых зубов.

Цель исследования. Определить эффективность комплексного лечения альвеолита с использованием настойки прополиса.

Уникальность прополиса в том, что он содержит 16 классов органических веществ. На сегодня выявлено более 100 биологически активных соединений в составе этого продукта. Из них наиболее важными считаются низкомолекулярные циклические вещества: полифенолы, спирты, альдегиды и другие. Считается, что защитная функция прополиса эффективно выполняется именно благодаря множественности веществ и их совместному действию.

Среди важных для человеческого организма минералов в прополисе доминирует кальций. А содержание микроэлементов в веществе покрывает практически все наши потребности: магний, калий, натрий, железо, цинк, марганец, медь, кобальт, фосфор, сера, алюминий, хром, селен, кремний, фтор и др. Из витаминов в прополисе содержатся А, С, Е, Н и Р [5,6] и витамины группы В (В1, В2, В6). Вещество также богато ценными аминокислотами.

Полезные свойства прополиса:

- противомикробное (относится к природным антибиотикам) и противовирусное;
- антиоксидантное;
- противовоспалительное;
- ранозаживляющее;
- иммуномодулирующее;
- обезболивающее.

Прополис в качестве вспомогательного средства применяется при широком спектре недугов, причем как при проблемах внутренних органов и аутоиммунных расстройствах, так и в качестве заживляющего средства при поражениях кожи и слизистых оболочек. Важно, что в отличие от меда, прополис сохраняет свои свойства под воздействием высоких температур, даже после часового кипячения.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением 60 пациентов с различными формами альвеолита в возрасте от 16 до 65 лет, в

том числе женщин - 32 (53,3%), мужчин - 28 (46,7%). Клиническое обследование больных с различными формами альвеолита состояло из анализа жалоб, анамнеза заболевания и жизни, данных объективного осмотра. При объективном осмотре отмечали наличие отека мягких тканей, изменение окраски кожных покровов, реакцию региональных лимфоузлов, степень открывания рта. В полости рта - состояние лунки удаленного зуба - наличие кровяного сгустка в лунке, его состояние (гнойное расплавление, некротический распад), наличие визуально определяемых инородных тел, при отсутствии сгустка оценивали состояние костных стенок альвеолы. Затем определяли состояние окружающей слизистой оболочки, степень отека, гиперемии, травматические повреждения (с дефектом и без дефекта тканей), реакцию со стороны переходной складки. При оценке изменений в динамике в процессе проводимого лечения учитывали следующие данные клинических наблюдений: наличие температуры, исчезновение боли, реакции регионарных лимфоузлов. В полости рта - очищение лунки от гноя и некротических масс, гранулирование, эпителизация, отсутствие отека, гиперемии слизистой краев лунки и реакции тканей со стороны переходной складки. Всех больных (n = 60) условно разделили на две группы. В основной группе (n = 40) в лунки больных вставлялись турунды, смоченные настойкой прополиса. Сравнимая группа больных (n = 20) получала лечение полосканием раствором фурацилина 1:5000. Обеим группам назначена антибиотикотерапия – ципрофлоксацин по 0,5 2 раза в сутки в течение 7 дней.

В исследуемой группе больных лечение проводилось дифференцированно в зависимости от формы и стадии заболевания. При серьезных формах альвеолита первичная хирургическая обработка лунки не проводилась. Лечение начинали сразу с промывания лунки раствором фурацилина 1:5000 продолжительностью 1-2 мин 2 раза в день в течение 7 дней. Лечение гнойных и гнойно-некротических форм альвеолита начиналось с первичной хирургической обработки лунки, которая заключалась в ревизии и кюретаже под местным обезболиванием с целью удаления некротизированных тканей, распавшегося кровяного сгустка, инородных тел (осколков, пломбировочного материала, зубного камня, оставшихся фрагментов зуба), затем в лунку вставляли турунду, смоченную в настойке прополиса.

В контрольной группе проводилось то же лечение, но только без вставления турунд с настойкой прополиса.

Результаты исследования и их обсуждение.

На клинических исследованиях выявлено, что исчезновение боли, признаков воспаления (гиперемии, отека слизистой оболочки вокруг лунки зуба и со стороны переходной складки), а также эпителизация лунки при различных формах

альвеолита наблюдались в более ранние сроки в исследуемой группе, нежели в контрольной.

Форма альвеолита	Боль		Признаки воспаления		Эпителлизация	
	(в сутках)					
	I	II	I	II	I	II
Серозная	1	2	1,5	2-3	10	12
Гнойная	3	4	2,5	3-4	12	14
Гнойно-некротическая	4-5	6	5-6	8-10	14	16

Таким образом, у больных исследуемой группы наблюдается положительная динамика течения местного воспалительного процесса, что подтверждает противовоспалительный, антиоксидантный, противомикробный, ранозаживляющий и обезболивающий эффекты настойки прополиса в зависимости от стадии, благодаря чему сокращаются сроки заживления лунок зубов при различных формах альвеолита.

Заключение. И на современном этапе развития медицинской науки поиск всё новых методов лечения и профилактики альвеолитов является актуальным и требует дальнейшего его изучения и совершенствования.

Список литературы

- Кузнецова, Н.Н. Частота и характер возникновения альвеолита в зависимости от основной причины, возраста и пола пациентов // Тезисы докл VI научно-прак конф «Молодые ученые Западного Урала - Здравсохранению 2002» - Пермь, 2002 - С 113-114.
- Кузнецова, Н.Н. Частота развития альвеолитов в зависимости от уровня гигиены полости рта // Мат. Межрегиональной научно-прак конф (санаторий «Ключи», 17-18 марта 2004г.) «Актуальные вопросы курортологии» -Ключи - Пермь, 2004 - С 266-268.
- Родинов, Н.Т., Андреева, Е.П., Доброродова, С.В., Столетняя, Т.П. Профилактика лечения альвеолита [Электронный ресурс] / Н.Т. Родионов, Е.П. Андреева, С.В. Доброродова, Т.П. Столетняя // Вестник Смоленский медицинской академии.- 2010.-№2-Режим доступа:
- Сирак, С.В., Слетов, А.А., Карданова, К.Х. Лечение альвеолита с использованием антибактериальных и гемостатических средств [Электронный ресурс] / С.В. Сирак, А.А. Слетов, К.Х. Карданова // Медицинский вестник Северного Кавказа.- 2011.-№2 - Режим доступа:
- Трифонов, Б.В., Овчинников, И.В. Эволюция методов лечения альвеолитов челюстей [Электронный ресурс] / Б.В. Трифонов, И.В. Овчинников // Научные ведомости.-2011.-№16

Данные об авторах:

- Каттеев Бакай Бактыбекович - аспирант третьего года обучения КГМИПИПК им. С. Б. Даниярова, meloman545@gmail.com, +79991649498
Научный руководитель: д.м.н., профессор Мамытова А.Б.
- Исаков Бакыт Эркинбекович – ассистент кафедры детской стоматологии КГМА им. И.К. Ахунбаева, bakyt.isakov.00@mail.ru, +996559922277;
- Исакулов Ильхом Улугбекович – хирург-стоматолог МЦ КГМА им. И.К. Ахунбаева, isakulov77@gmail.com, +996551010020.
- Курамаева Ульяна Кудайкуловна – к.м.н., и.о. доц. кафедры хирургической стоматологии и ЧЛХ КГМА им. И.К. Ахунбаева, Ulyana312@list.ru, +996555375157.

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

Ежемесячный научный журнал

№ 9 (110)/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 ;
www.euroasia-science.ru

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