

ции: высокая вовлеченность и выраженность феномена микротромбообразования регистрировалась в группах острых и наиболее тяжелых хронических заболеваний и закономерно приводила к нарастанию феномена и вторичной системной альтерации по принципу «обратной отрицательной связи». Впрочем, деление на первичность и вторичность вовлечения данных феноменов в развитие СВ довольно условно.

Дистресс-реакция является характерным проявлением дисфункции нейроэндокринной системы и может проявляться в виде патологической гиперпродукции кортизола или, напротив, надпочечниковой недостаточности. Этот феномен проявляется у меньшей части пациентов с СВ, но, как правило, у наиболее тяжелых из них. Необходимо отметить, что при острых и хронических заболеваниях дистресс ГГНС проявляется по-разному. Если при острых критических состояниях критерием этого феномена является повышение сывороточных уровней кортизола более 1380 нмоль/л, то при хронических процессах он часто проявляется в субнормальных уровнях кортизола (менее 100 нмоль/л), что в последнем случае связано с длительной системной глюкокортикоидной терапией. При этом частота развития феномена дистресса ГГНС сопоставима при остром и хроническом СВ.

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что процесс СВ является типовым и включает в себя единые патогенетические механизмы как при остром, так и хроническом варианте, сценарий его развития (феноменологическая структура, динамика процесса, критичность состояния) может различаться в зависимости от природы, длительности и интенсивности действия повреждающего фактора, компенсаторных возможностей организма и адекватности и своевременности проводимой патогенетической терапии. Кроме того, наличие отдельных феноменов не всегда свидетельствует о развитии СВ как общепатологического процесса.

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (№ гос. регистрации 122020900136-4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gusev E., Zhuravleva Y. Inflammation: A New Look at an Old Problem. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 4596. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23094596>.
2. Zotova N.V., Chereshev V.A., Gusev E.Y. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process. *PLoS One*. 2016; 11: e0155138. doi:10.1371/journal.pone.0155138.
3. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление. 2008; 7(1): 15-23.
4. Черешнев В.А., Зотова Н.В., Гусев Е.Ю. Идентификация критических фаз системного воспаления при сепсисе. *Клиническая патофизиология*. 2016; 22(4): 73-78.
5. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M. et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
6. Chan H.C., Ke L.Y., Chang L.L., Liu C.C., Hung Y.H., Lin C.H., Li R.N., Tsai W.C., Liu H.W., Yen J.H. Suppressor of cytokine signaling 1 gene expression and polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010; 19(6): 696–702. doi: 10.1177/0961203309357437.
7. Liang Y., Xu W.D., Peng H., Pan H.F., Ye D.Q. SOCS signaling in autoimmune diseases: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Eur. J. Immunol.* 2014; 44(5): 1265–1275. doi: 10.1002/eji.201344369.
8. Aderka D., Engelmann H., Maor Y., Brakebusch C., Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J. Exp. Med.* 1992; 175(2): 323–329. doi: 10.1084/jem.175.2.323.
9. Salazar-Camarena D.C., Palafox-Sánchez C.A., Cruz A., Marín-Rosales M., Muñoz-Valle J.F. Analysis of the receptor BCMA as a biomarker in systemic lupus erythematosus patients. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 6236. doi: 10.1038/s41598-020-63390-0.
10. Zheng C.Z., Yan W.W., Luo Y.L., Wang T.L., Shu Y.B. Value of sTNF-R1 and linc0597 as indicators for disease activity and diagnosis of lupus nephritis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24(10): 5582–5591. doi: 10.26355/eurrev_202005_21344.

11. Zotova N.V., Zhuravleva Y.A., Zubova T.E., Gusev E.Y. Integral Estimation of Systemic Inflammatory Response under Sepsis. *Gen. Physiol. Biophys.* 2020; 39(1): 13–26. doi: 10.4149/gpb_2019043.

Авторы

Журавлева Юлия Александровна

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории иммунологии воспаления
jazhur@mail.ru

Зотова Наталья Владимировна

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории иммунологии воспаления
Соломатина Лилия Владимировна

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Лаборатории иммунологии воспаления

Гусев Евгений Юрьевич

Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий Лабораторией иммунологии воспаления

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук
(ИИФ УрО РАН)

620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Yu. A. Zhuravleva, N. V. Zotova, L. V. Solomatina, E. Yu. Gusev

ACUTE AND CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION: AN ANALYSIS OF THE PHENOMENOLOGICAL STRUCTURE

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
(IIP UB RAS), Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. The paper presents the analysis of acute and chronic variants of systemic inflammation (SI) as a general pathological process, analyzes the frequency of occurrence and severity of its main phenomena in various acute and chronic pathologies. Study goal: to carry out a comparative analysis of the phenomenological structure of acute and chronic variants of systemic inflammation in different nosologies. We examined patients with acute critical conditions of infectious and non-infectious genesis to study acute SI, and patients with autoimmune diseases, chronic organ failure and other chronic destructive diseases (18 groups of patients in total) to study chronic SI. We studied molecular markers of the following phenomena: systemic inflammatory response, systemic alteration, distress response of hypothalamic-pituitary-adrenal system, systemic microthrombosis. The results of the study showed a fundamental similarity between acute and chronic SI in terms of the phenomenological structure, which indicates the presence of a common pathogenetic mechanism at the basis of these processes. However, the scenario of SI development can differ depending on the nature, duration and intensity of the damaging factor, compensatory possibilities of the organism and the adequacy and timeliness of the pathogenetic therapy performed. In addition, the presence of individual phenomena does not always indicate the development of SI as a general pathological process.

Keywords: systemic inflammation, sepsis, trauma, autoimmune diseases, end-stage renal disease, chronic limb threatening ischaemia

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Yulia A. Zhuravleva

jazhur@mail.ru

Received 12.09.2022

For citation:

Zhuravleva Yu.A., Zotova N.V., Solomatina L.V., Gusev E.V. Acute and chronic systemic inflammation: an analysis of the phenomenological structure. [Online] *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2022, Vol. 19, no. 4, pp. 365–378. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-365-378 (In Russ)

REFERENCES

1. Gusev E., Zhuravleva Y. Inflammation: A New Look at an Old Problem. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 4596. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23094596>.
2. Zotova N.V., Chereshev V.A., Gusev E.Y. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process. *PLoS One*. 2016; 11: e0155138. doi:10.1371/journal.pone.0155138.
3. Gusev E.Y., Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Zotova N.V. Methodology of research in systemic inflammation. *Cytokines and inflammation*. 2008; 7(1): 15-23. (in Russ)
4. Chereshev V. A., Zotova N. V., Gusev E. Yu. Identification of critical phases of systemic inflammation in sepsis. *Clinical pathophysiology*. 2016; 22(4): 73-78. (in Russ)
5. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M. et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
6. Chan H.C., Ke L.Y., Chang L.L., Liu C.C., Hung Y.H., Lin C.H., Li R.N., Tsai W.C., Liu H.W., Yen J.H. Suppressor of cytokine signaling 1 gene expression and polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010; 19(6): 696–702. doi: 10.1177/0961203309357437.
7. Liang Y., Xu W.D., Peng H., Pan H.F., Ye D.Q. SOCS signaling in autoimmune diseases: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Eur. J. Immunol.* 2014; 44(5): 1265–1275. doi: 10.1002/eji.201344369.
8. Aderka D., Engelmann H., Maor Y., Brakebusch C., Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J. Exp. Med.* 1992; 175(2): 323–329. doi: 10.1084/jem.175.2.323.
9. Salazar-Camarena D.C., Palafox-Sánchez C.A., Cruz A., Marín-Rosales M., Muñoz-Valle J.F. Analysis of the receptor BCMA as a biomarker in systemic lupus erythematosus patients. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 6236. doi: 10.1038/s41598-020-63390-0.
10. Zheng C.Z., Yan W.W., Luo Y.L., Wang T.L., Shu Y.B. Value of sTNF-R1 and linc0597 as indicators for disease activity and diagnosis of lupus nephritis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24(10): 5582–5591. doi: 10.26355/eurrev_202005_21344.
11. Zotova N.V., Zhuravleva Y.A., Zubova T.E., Gusev E.Y. Integral Estimation of Systemic Inflammatory Response under Sepsis. *Gen. Physiol. Biophys.* 2020; 39(1): 13–26. doi: 10.4149/gpb_2019043.

Auhtors

Yulia A. Zhuravleva

PhD, senior researcher (Laboratory for Inflammation Immunology)

jazhur@mail.ru

Natalia V. Zotova

PhD, senior researcher (Laboratory for Inflammation Immunology)

Liliya V. Solomatina

PhD, senior researcher (Laboratory for Inflammation Immunology)

Evgenii Yu. Gusev

Professor, head of Laboratory for Inflammation Immunology

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
106 Pervomayskaya str. Yekaterinburg Russian Federation 620049

УДК: 616.225.6-002.155:577.125

М. А. Ковалев¹, Е. В. Давыдова², А. В. Зурочка^{3,4}

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОДУКТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ В ТКАНЯХ ЭКССУДАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРОСТРАНСТВА РЕЙНКЕ

¹ Филиал №3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий (НМИЦ ВМТ) им. А. А. Вишневого» Минобороны РФ, г. Одинцово, Московская обл., Российская Федерация;

² ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Российская Федерация;

³ ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

⁴ ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет), Челябинск, Российская Федерация

Резюме. Экссудативные поражения пространства Рейнке (ЭППР) включают полипы, узелки голосовых складок, собственно отек Рейнке и занимают высокое место в рейтинге доброкачественной продуктивной невоспалительной патологии гортани. Профессиональная фонотравма слизистой голосовых складок, нередко в сочетании с воздействием токсических факторов, способствуют изменению тканевого и иммунного гомеостаза с последующим ремоделированием, элементами хронического воспаления, гипоксически-ишемическими изменениями и развитием окислительного клеточного стресса. **Целью** работы явилась сравнительная оценка содержания продуктов окислительной модификации липидов и белков в биоптатах новообразований голосовых складок. **Материалы и методы:** продукты окислительной модификации липидов в биоптатах определяли с помощью экстракционно-спектрофотометрического метода в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта, концентрацию модифицированных белков по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином. Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ «Statistica 10.0 for Windows». **Результаты:** Полученные данные свидетельствуют о преобладании накопления в тканях «мягких» ЭППР (полипов миксоидного типа и отека Рейнке) продуктов окислительной модификации липидов и белков, в сравнении с «потными» (полипами агниоматозного типа и голосовых узелков), что отражает степень выраженности гипоксически-ишемических изменений.

Ключевые слова: экссудативные поражения пространства Рейнке, окислительная модификация липидов и белков

Конфликт интересов отсутствует

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Давыдова Евгения Валерьевна
davidova-ev.med@yandex.ru

Дата поступления 13.10.2022 г.

Образец цитирования:

Ковалев М.А., Давыдова Е.В., Зурочка А.В. Сравнительная оценка продуктов окислительной модификации липидов и белков в тканях экссудативных поражений пространства Рейнке. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №4, с. 379–385, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-379-385

Введение

Экссудативные поражения пространства Рейнке (ЭППР) занимают довольно высокое место в рей-

тинге доброкачественной продуктивной патологии гортани и составляют по данным разных авторов от 50 до 80% [1, 2]. К ЭППР принято относить собственно отек Рейнке, полипы голосовых складок и голосовые узелки. Несмотря на разнообразие клинических форм патологии, все они объединены общей патогенетической основой, включающей увеличение проницаемости сосудистой стенки, скопление отечной жидкости в интерстициальной ткани пространства Рейнке на фоне анатомически обусловленного недостаточного отведения лимфы по регионарным лимфоколлекторам [1, 3].

Хроническая профессиональная фонотравма слизистой голосовых складок и воздействие токсических факторов способствуют изменению тканевого гомеостаза данного региона с наличием признаков хронического воспаления, с последующим ремоделированием и дегенерацией тканей голосовых складок [4]. Развитие хронического воспалительного процесса в тканях голосовых складок происходит на фоне гипоксически-ишемических изменений, сопровождающихся накоплением продуктов свободно-радикального окисления и развитием окислительного клеточного стресса. В то же время, имеются данные, постулирующие о сигнальной роли АФК, способных принимать и транслировать внутриклеточные транскрипционные сигналы [5, 6].

Целью исследования явилась сравнительная оценка содержания продуктов окислительной модификации липидов и белков в тканях голосовых складок при разных формах ЭППР.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 72 пациента, представители голосо-речевых профессий разного пола от 25 до 55 лет (средний возраст $43,6 \pm 2,5$) с диагнозом по МКБ-10 J38.1. Полип голосовой складки и гортани. Верификацию различных форм ЭППР проводили на основании данных видеофибrolарингоскопии и гистологического исследования биопсийного материала: полипы голосовых складок диагностированы у 40 чел. (55,5%), голосовые узелки у 13 чел. (18,05%), отек Рейнке у 19 пациентов (26,3%). При поступлении преобладали жалобы на охриплость голоса, сухость в горле, ощущение «кома в горле», профессиональные фонаторные трудности. Удаление новообразований проводилось с помощью фибробронхоскопа Olympus TYPЕ150 (Германия) с применением интегрированного углекислотного высокоинтенсивного лазера Lumenis Acu Pulse (Израиль). Полипы голосовых складок имели характерные морфологические особенности, позволяющие отнести 22 образца к группе полипов ангиоматозного типа, 18 — к группе миксоидного типа. Третью группу составили 13 образцов тканей узелков голосовых складок, четвертую группу — ткани с диффузным отеком Рейнке ($n=19$). Материал забирали интраоперационно, фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина. Для исследований отбирали 0,1 мл гомогената тканей. Содержание продуктов ПОЛ в тканях ЭППР определяли с помощью экстрационно-спектрофотометрического метода в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта, результат выражали в единицах индексов окисления (ЕИО) [7]. Концентрацию продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) в биоптатах по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином с последующей спектрофотометрической регистрацией продуктов взаимодействия — динитрофенилгидразонов (ДНФГ), в у. е. [5].

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ «Statistica 10.0 for Windows». Значения показателей представлены в виде $Me (Q25; Q75)$, где Me — медиана, $Q25$ и $Q75$ — интерквартильный интервал. Сравнение групп производили, используя непараметрический критерий Манна–Уитни, с учетом поправки Бонферрони, значимыми считали различия при $p \leq 0,02$.

Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка содержания продуктов окислительной модификации липидов в полипах миксоидного типа и отеке Рейнке (данные новообразования за счет преобладания жидкостного компонента в строме относят к «мягким») показала значимое увеличение количества диеновых конъюгатов в гептановой и изопропанольной фазе липидного экстракта плазмы и оснований Шиффа в гептановой фазе в сравнении с тканями полипов ангиоматозного типа и голосовых узелков, в строме которых преобладает фиброзный компонент («плотные» новообразования). Подобное различие в накоплении продуктов ПОЛ может свидетельствовать об усилении продукции АФК в тканях «мягких» новообразований, излишнее скопление отечной жидкости в которых способствует развитию гипоксически-ишемических изменений, нарушению равновесного баланса про- и антиоксидантных компо-

нентов клетки с последующей активацией процессов окисления (таблица 1)

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ в биоптатах голосовых складок при различных ЭППР (Ме ($Q_{25}; Q_{75}$))

Table 1

The content of lipid peroxidation products in biopsy specimens of the vocal folds in various exudative lesions of Reinke's space (Ме ($Q_{25}; Q_{75}$))

Группы Groups	ЭППР/ Exudative lesions of Reinke's space			
	Полипы голосовых складок		Узелки голосовых складок/ Nodules of the vocal folds (n=13) (3)	Отек Рейнке/ Reinke's edema (n=19) (4)
	Ангиоматозный тип/ Angiomatous type (n=22) (1)	Миксоидный тип/ Mucoid type (n=18) (2)		
ДК (г), ЕИО/ Diene conjugates (g), e.i.o.	0,68 (0,54; 0,72)	0,82 (0,70; 0,86)*	0,61 (0,58; 0,66)	0,79 (0,72; 0,88)*
КДиСТ (г), ЕИО/ Ketodienes and conjugated trienes (g), e.i.o.	0,24 (0,22; 0,34)	0,32 (0,28; 0,36)	0,26 (0,23; 0,30)	0,25 (0,22; 0,32)
ШО (г), ЕИО/ Schiff's bases (g), e.i.o.	0,03 (0,01; 0,04)	0,2 (0,08; 0,22)*	0,04 (0,02; 0,08)	0,3 (0,13; 0,35)*
ДК (и), ЕИО/ Diene conjugates (s), e.i.o.	0,56 (0,48; 0,62)	0,78 (0,64; 0,81)*	0,60 (0,52; 0,63)	0,84 (0,69; 0,92)*
КДиСТ (и), ЕИО/ Ketodienes and conjugated trienes (i), e.i.o.	0,24 (0,23; 0,34)	0,28 (0,22; 0,32)	0,32 (0,28; 0,36)	0,28 (0,30; 0,36)
ШО (и), ЕИО/ Schiff's bases (s), e.i.o.	0,05 (0,02; 0,08)	0,12 (0,07; 0,21)	0,06 (0,02; 0,2)	0,14 (0,06; 0,19)

Примечание: * — значимые, согласно критерия Манна-Уитни ($p \leq 0,02$) различия с (1) и (3); ЕИО — единицы индексов окисления, (г) — гептановая фаза, (и) — изопропанольная фаза, ДК — диеновые конъюгаты, КДиСТ — кетодиены и сопряженные триены, ШО — Шиффовы основания

Note: * — significant, according to the Mann-Whitney test ($p \leq 0,02$) differences with (1) and (3); e.i.o. — units of oxidation indices, (d) — heptane phase, (i) — isopropanol phase, DC — diene conjugates, KDIST — ketodienes and conjugated trienes, SHO — Schiff bases

Перекисное окисление липидов мембран неизбежно приводит к снижению текучести мембран, облегчению транспозиции фосфолипидов относительно бислоистой структуры, изменению ионной конъюнктуры [6]. Кроме того, ряд продуктов ПОЛ, в частности, 4-гидрокси-2-транснореналь, продукт перекисного окисления полиеновых жирных кислот, оказывают выраженное цитотоксическое действие и способны ингибировать специфическую активность ферментов, рецепторов и индуцировать мутагенные эффекты [8].

Оценка показателей окислительной модификации белков, регистрируемых в спонтанном режиме в области видимого и ультрафиолетового спектра также показала ряд различий между гистоморфологическими типами ЭППР (таблица 2). Ткани «мягких» новообразований, в сравнении с «плотными», содержали повышенное суммарное количество карбонильных производных белков — необратимых продуктов окислительного стресса, формирующихся за счет окисления нескольких аминокислотных остатков, а также взаимодействия с продуктами перекисного окисления липидов и редуцирующими сахарами [5]. Среди продуктов ОМБ зафиксировано преимущественное накопление альдегидов, регистрируемых как в области УФ-света, так и в области видимого света в тканях «мягких» новообразований, что привело к увеличению суммарного количества динитрофенилгидразонов, регистрируемых в области ультрафиолетового спектра нейтрального характера. Известно, что область УФ-спектра отражает накопление карбонильных производных нейтрального характера, а видимая — основного характера, т. е. оценка суммарного содержания карбонильных производных в области УФ-света и в области видимого света позволяет оценить природу динитрофенилгидразонов. Известно, что свободные радикалы могут нарушать структурную конформацию белковых биомолекул, приводя к функци-

ональной непригодности последних.

Свободные радикалы способны атаковать белки в различных участках, приводя к нарушениям не только первичной, но и вторичной и третичной структур белков, что приводит к агрегации или фрагментации, обуславливающей дальнейшую потерю функциональной активности биомолекулы. Диальдегиды, взаимодействуя с N-концевыми остатками аминокислот, белков и аминокетонами фосфолипидов, образуют конъюгированные флуоресцирующие соединения типа оснований Шиффа, утилизация которых происходит с очень низкой скоростью, в результате чего они накапливаются в тканях [8, 9].

Таблица 2

Показатели ОМБ в спонтанном режиме в биоптатах голосовых складок при ЭППР (Me (Q₂₅; Q₇₅))

Table 2

Indicators of oxidative modification of proteins in spontaneous mode in biopsy specimens of the vocal folds with exudative lesions of Reinke's space (Me (Q₂₅; Q₇₅))

Группы Groups	ЭППР/ Exudative lesions of Reinke's space			
	Полипы голосовых складок/ Vocal cord polyps		Узелки голосовых складок/ Nodules of the vocal folds (n=13) (3)	Отек Рейнке/ Reinke's edema (n=19) (4)
	Ангиоматозный тип/ Angiomatous type (n=22) (1)	Миксоидный тип/ Muxoid type (n=18) (2)		
S АДНФГ uv, y.e./мг белка/ S ADNFG uv, c.u./mg protein	278,3 (259,3; 286,8)	316,3 (304,2; 322,5)*	266,5 (228,4; 278,6)	318,4 (312,2; 329,8)*
S АДНФГ vs, y.e./мг белка/ S ADNFG vs, c.u./mg protein	29,6 (24,4; 31,6)	34,6 (32,4; 48,5)*	24,6 (21,8; 29,2)	36,6 (32,4; 46,4)*
S КДНФГ uv, y.e./мг белка/ S KDNFG uv, c.u./mg protein	56,7 (52,4; 62,1)	60,4 (58,9; 64,1)	62,7 (54,7; 66,1)	63,2 (55,9; 67,8)
S КДНФГ vs, y.e./мг белка/ S KDNFG vs, c.u./mg protein	8,6 (7,2; 9,4)	9,2 (7,3; 10,1)	6,8 (4,7; 8,2)	6,9 (5,6; 8,4)
S ОМБ спонт., y.e./мг белка/ S OMB spont., c.u./mg of protein	396,6 (352,1; 406,6)	421,7 (410,1; 458,7)*	372,8 (321,5; 388,5)	430,1 (412,5; 454,21)*
S АДНФГ, y.e./мг белка/ S ADNFG, c.u./mg of protein	309,8 (280,1; 321,2)	347,8 (332,1; 382,1)*	290,8 (260,1; 310,2)	350,8 (348,1; 382,1)*
S КДНФГ, y.e./мг белка/ S KDNFG, c.u./mg of protein	63,7 (58,2; 71,6)	69,6 (64,3; 74,8)	67,2 (62,3; 74,5)	68,4 (60,1; 74,2)
S ДНФГ uv, y.e./мг белка/ S DNFG uv, c.u./mg protein	332,4 (309,2; 346,8)	362,5 (346,1; 389,6)	328,5 (280,2; 342,6)	384,1 (366,2; 398,4)*
S ДНФГ vs, y.e./мг белка/ S DNFG vs, c.u./mg protein	36,4 (28,9; 41,1)	44,1 (39,1; 58,2)	31,6 (26,1; 37,4)	42,1 (37,8; 55,1)

Примечание: * — значимые, согласно критерия Манна-Уитни ($p \leq 0,02$) различия с (1) и (3); vs — видимый спектр, uv — ультрафиолетовый спектр, S — количество, ДНФГ — динитрофенилгидразоны, АДНФГ — альдегиддинитрофенилгидразоны, КДНФГ — кетондинитрофенилгидразоны

Note: * — significant, according to the Mann-Whitney test ($p \leq 0,02$) differences with (1) and (3); vs — visible spectrum, uv — ultraviolet spectrum, S — amount, DNFG — dinitrophenylhydrazones, ADNFG — aldehydedinitrophenylhydrazones, KDNFG — ketonedinitrophenylhydrazones

Таким образом, биохимическими исследованиями показано преобладание накопления в тканях «мягких» ЭППР продуктов окислительной модификации липидов и белков, в сравнении с «плотными», что может отражать выраженность гипоксически-ишемических изменений, связанных со сдавлением тканевых компонентов отечной жидкостью в условиях ее недостаточного отведения. В то же время, в тканях «плотных» ЭППР, с преобладанием фиброзного компонента в силу структурных ремоделирующих изменений активность процессов СРО менее выражена, что находит свое отражение в более низкой концентрации ПОЛ и ОМБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дайхес Н.А., Быкова В.П., Пономарев А.Б., Давудов Х.Ш. Клиническая патология гортани. Руководство-атлас. М.: Медицинское информационное агентство. 2009. 160 с.
2. Bohlender J. Diagnostic and therapeutic pitfalls in benign vocal fold diseases. *Laryngorhinootologie*, 2013, Vol. 92, no. 1, pp.239-57. PMID: 23625715 DOI: 10.1055/s-0032-1333304
3. Vasconcelos D., Gomes A., Araújo C. Vocal Fold Polyps: Literature Review. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2019, Vol.23, no.1, pp. 116- 124. PMID: PMC6331298 DOI: 10.1055/s-0038-1675391
4. Salmen T., Ermakova T., Schindler A., Ko S.R., Göktas Ö., Gross M., Nawka T., Caffier P.P. Efficacy of microsurgery in Reinke's oedema evaluated by traditional voice assessment integrated with the Vocal Extent Measure. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018. Vol.38, no.3. pp.194-203. doi: 10.14639/0392-100X-1544. PMID: 29984795; PMID: PMC6036954.
5. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование бити-розина в очищенных белках с использованием системы Фентона. *Биохимия*. 2002. Т. 67, вып. 3. С. 413-421.
6. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/svobodnoradikalnoe-okislenie-vzglyad-patofiziologa>).
7. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. *Вопросы медицинской химии*. 1991. Т.37 (4). С.92-93
8. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П. Свободно-радикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма. *Успехи современного естествознания*. 2014. № 12 (1). С.24-28; URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34480>.
9. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-респонсивный элемент. *Биохимия*. 2006. № 71 (9). С.1183-1198.

Авторы

Ковалев Михаил Александрович

Филиал №3 «ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий (НМИЦ ВМТ) им. А. А. Вишневого» Минобороны РФ

Заведующий отделением оториноларингологии

Российская Федерация, Московская обл., 143000, г. Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, д. 1
lor.kovalev@mail.ru

Давыдова Евгения Валерьевна

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины

Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
davidova-ev.med@yandex.ru

Зурочка Александр Владимирович

ФГБУН ИИиФ УрО РАН (г. Екатеринбург)

Доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления

Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет)

Профессор кафедры пищевых и биотехнологий, заведующий лабораторией молекулярной генетики и биотехнологии

Российская Федерация, 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76
av_zurochka@mail.ru

M. A. Kovalev¹, E. V. Davydova², A. V. Zurochka^{3,4}

COMPARATIVE EVALUATION OF PRODUCTS OF OXIDATIVE MODIFICATION OF LIPIDS AND PROTEINS IN TISSUES OF EXUDATIVE LESIONS OF REINKE'S SPACE

¹ Branch No. 3, Federal State Budgetary Institution “3, National Medical Research Center for High Medical Technologies named after A. A. Vishnevsky” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Odintsovo, Russian Federation;

² South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russian Federation;

³ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation;

⁴ South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Exudative lesions of Reinke's space (EPPR) include polyps, vocal cord nodules, Reinke's edema itself and rank high in the ranking of benign productive non-inflammatory pathology of the larynx. Occupational phonotrauma of the vocal fold mucosa, often in combination with exposure to toxic factors, contributes to a change in tissue and immune homeostasis with subsequent remodeling, elements of chronic inflammation, hypoxic-ischemic changes and the development of oxidative cellular stress. **The aim** of the work was a comparative assessment of the content of products of oxidative modification of lipids and proteins in biopsy specimens of neoplasms of the vocal folds. **Materials and methods:** products of oxidative modification of lipids in biopsy samples were determined using the extraction-spectrophotometric method in the heptane and isopropanol phases of the lipid extract, the concentration of modified proteins by reaction with 2,4-dinitrophenylhydrazine. Statistical processing of the material was carried out using the Statistica 10.0 for Windows. **Results:** The data obtained indicate the predominance of accumulation in the tissues of «soft» EPPR (myxoid-type polyps and Reinke's edema) of products of oxidative modification of lipids and proteins, in comparison with «sweaty» ones (agnomatous-type polyps and vocal nodules), which reflects the severity of hypoxic- ischemic changes.

Keywords: exudative lesions of Reinke's space, oxidative modification of lipids and proteins

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Evgeniya V. Davydova

davidova-ev.med@yandex.ru

Received 13.10.2022

For citation:

Kovalev M.A., Davydova E.V., Zurochka A.V. Comparative evaluation of products of oxidative modification of lipids and proteins in tissues of exudative lesions of reinke's space. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 4, pp. 379–385. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-379-385 (In Russ)

REFERENCES

1. Daihes N.A., Bykova V.P., Ponomarev A.B. etc. Clinical pathology of the larynx. Atlas guide. Medical news agency. M., 2009. 160 s.

2. Bohlender J. Diagnostic and therapeutic pitfalls in benign vocal fold diseases. Laryngorhinootologie, 2013, Vol. 92, no. 1, pp.239-57. PMID: 23625715 DOI: 10.1055/s-0032-1333304

3. Vasconcelos D., Gomes A., Araújo C. Vocal Fold Polyps: Literature Review. Int Arch Otorhinolaryngol, 2019, Vol.23, no.1, pp. 116- 124. PMID: PMC6331298 DOI: 10.1055/s-0038-1675391

4.Salmen T., Ermakova T., Schindler A., Ko S.R., Göktas Ö., Gross M., Nawka T., Caffier P.P. Efficacy of microsurgery in Reinke's oedema evaluated by traditional voice assessment integrated with the Vocal Extent Measure. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018.

5.Dubinina E.E. Oxidative modification of proteins: tryptophan oxidation and bityrosine formation in purified proteins using the Fenton system. *Biochemistry.* 2002. Vol. 67, no. 3. S. 413-421

6.Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: a pathophysiologist's view. *Bulletin of Siberian medicine.* 2017. No. 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/svobodnoradikalnoe-okislenie-vzglyad-patofiziologa>]

7.Lvovskaya E.I., Volchegorsky I.A., Shemyakov S.E., Lifshits R.I. Spectrophotometric determination of end products of lipid peroxidation. *Questions of medical chemistry.* 1991. V.37 (4). S.92-93.]

8.Lutsky M.A., Kuksova T.V., Smelyanets M.A., Lushnikova Yu.P. Free-radical oxidation of lipids and proteins is a universal process of vital activity of an organism. *Successes of modern natural science.* 2014. No. 12 (1). S.24-28; URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34480>.]

9.Lyakhovich V.V., Vavilin V.A., Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Active protection against oxidative stress. Antioxidant responsive element. *Biochemistry.* 2006. No. 71 (9). S.1183-1198

Authors

Mikhail A. Kovalev

Branch No. 3, Federal State Budgetary Institution "3, National Medical Research Center for High Medical Technologies named after V.I. A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation

Head of the Department of Otorhinolaryngology,

1 st. Marshal Biryuzov Odintsovo Moscow region Russian Federation 143000

lor.kovalev@mail.ru

ORCID: 0000-0002-3084-2765

Evgeniya V. Davydova

South Ural State Medical University

MD, Head of the Rehabilitation Department,

70 Vorovskyi st. Chelyabinsk Russian Federation 454048

davidova-ev.med@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-6392-8971

Alexander V. Zurochka

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Leading Researcher, Laboratory of Inflammation Immunology,

South Ural State University (National Research University)

MD, Professor, Professor of the Department of Food and Biotechnology, Head of the Laboratory of Immunobiotechnology

106 st. Pervomaiskaya Yekaterinburg Russian Federation 620049

av_zurochka@mail.ru

ORCID 0000-0003-4371-4161

УДК 616-092, 591,1

*Н. Л. Коломеец, О. В. Сулонова, С. Л. Смирнова, И. М. Рощевская***БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ИМПЕДАНС ЛЕГКОГО У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ДОКСОРУБИЦИНА**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», Сыктывкар, Российская Федерация

Резюме. *Цель:* выявить изменения биоэлектрического импеданса легкого у самцов крыс линии Вистар при хроническом воздействии доксорубицина. *Материалы и методы:* Крысам вводили доксорубицин в кумулятивной дозе 10 мг/кг, разделенной на 4 инъекции в течение 4 недель, или физиологический раствор. Многочастотные биоимпедансные исследования у крыс проведены спустя два месяца после первой инъекции доксорубицина. *Результаты:* Значимо меньшие абсолютные значения реактивного сопротивления и фазового угла биоэлектрического импеданса миокарда, печени (отмеченные нами ранее) и легкого у крыс, получавших доксорубицин, в сравнении с контрольными животными указывают на токсическое повреждение органов. Статистически значимо большее значение амплитуды биоэлектрического импеданса легкого при 70 кГц электрического тока у крыс опытной группы в сравнении с контрольными животными может быть связано с эмфизематозными изменениями и воспалительным процессом.

Ключевые слова: доксорубицин; биоэлектрический импеданс легкого

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Коломеец Наталия Леонидовна

kolomeec@frc.komisc.ru

Дата поступления: 14.10.2022 г.

Образец цитирования:

Коломеец Н.Л., Сулонова О.В., Смирнова С.Л., Рощевская И.М. Биоэлектрический импеданс легкого у крыс при хроническом воздействии доксорубицина. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №4, с. 386–392, DOI: 10,22138/2500-0918-2022-19-4-386-392

Введение

Антрациклины, такие как доксорубицин, являются наиболее сильнодействующими и широко используемыми химиотерапевтическими препаратами для лечения онкологических заболеваний, однако их применение может приводить к развитию у пациентов дилатационной кардиомиопатии [1, 2], легочных заболеваний [3, 4]. Механизмы развития неблагоприятных эффектов антрациклинов остаются неясными [5, 4].

У пациентов с сердечной недостаточностью [6, 7] по показателям биоэлектрического импеданса тела отслеживают накопление жидкости, при хронической обструктивной болезни легких — выявлена связь между показателями легочной функции, оцениваемыми спирометрией, и биоимпедансными характеристиками перераспределения жидкости [8].

Неинвазивное измерение биоэлектрического импеданса тела человека и животных имеет ограничения в диагнозе патологических изменений. Прямое измерение электрического сопротивления легочной ткани поможет оценить морфофункциональные изменения при развитии патологического процесса, связанного с токсическим действием доксорубицина.

Цель работы — исследование биоэлектрического импеданса легкого крыс при хроническом воздействии доксорубицина.

Материалы и методы

Исследования проведены на самцах крыс линии Вистар (14 особей) массой тела $335,6 \pm 21,6$ г, возрастом 4 месяца, полученных из питомника лабораторных животных (ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия). Животных содержали в условиях свободного доступа к водопроводной питьевой воде и корму в помещении с естественно-искусственным освещением. Крысы находились в вентилируемых клетках группами по 2–3 особи при температуре $20\text{--}22^\circ\text{C}$ на подстилке из древесных стружек.

Первую группу (опытную) составили 9 животных, которым внутрибрюшинно вводили доксорубин (Teva, Россия) в кумулятивной дозе 10 мг/кг, разделенной на 4 инъекции в течение 4 недель. Крысам второй группы (контрольной, $n=5$) вводили внутрибрюшинно сопоставимую дозу физиологического раствора (0,9% NaCl).

При проведении острого эксперимента со вскрытием грудной клетки животного спустя два месяца после первой инъекции доксорубина использовали наркоз: золетил ($3,5$ мг/100 г веса тела, внутримышечно) и уретан (650 мг/кг веса тела, внутрибрюшинно). У крыс перед вскрытием грудной клетки проводили трахеотомию и переводили животных на искусственное дыхание с использованием аппарата SAR-830/AP (CWE Inc., США). Частота дыханий — 60 в мин, дыхательный объем подбирали индивидуально.

Массу тела крыс определяли с помощью лабораторных электронных весов EK 2000i (AND, Япония, точность 0,1 г).

Многочастотный биоэлектрический импеданс легкого измеряли при помощи анализатора физических свойств материалов и веществ 126094W (Solartron Analytical, Великобритания). Полученные измерения отражали усредненную во времени (в течение четырех секунд) характеристику электрического сопротивления.

Измерение электрического импеданса проводили на поверхности правого легкого. Использовали датчик с медными электродами (диаметр 0,1 мм, длина контакта ~ 1 мм), расстояние между измеряющими электродами 1,5 мм, токовыми — 4,5 мм.

Сравнивали значения компонентов биоэлектрического импеданса легкого крыс опытной и контрольной групп при частотах 10, 30, 70 кГц и 150 кГц электрического тока.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ статистического анализа Statistica 10.0. Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовали критерий Шапиро-Уилка. Равенство дисперсий распределений признаков в группах проверяли по критерию Левена. Нормально распределенные количественные признаки представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение. При распределении, не соответствующем нормальному, величины описаны при помощи медианы Me и межквартильного размаха ($Q1\text{--}Q3$). Уровень значимости различий принимали равным 0,05. Сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью дисперсионного анализа (для измерений биоэлектрического импеданса при разных частотах тока) с последующей процедурой апостериорного сравнения средних по критерию Тьюки, отличающихся от нормального распределения — по критерию Манна-Уитни. Корреляционный анализ (для всей выборки крыс) проводили критерием Пирсона.

Результаты и обсуждение

Многомерный дисперсионный анализ реактивного сопротивления биоэлектрического импеданса легкого при частотах тока 10, 30 и 70 кГц показал статистически значимое межгрупповое (критерий Пиллая, $F_{3,10}=5,7$, $p=0,016$) различие. Наблюдали статистически значимо меньшее абсолютное значение реактивного сопротивления биоэлектрического импеданса легкого у опытных крыс в сравнении с контрольными (Табл. 1) при 10 кГц ($307,0 \pm 230,9$ Ом и $735,0 \pm 328,3$ Ом соответственно, критерий Тьюки, $p=0,02$), 30 кГц ($416,8 \pm 264,8$ Ом и $850,8 \pm 335,2$ Ом соответственно, критерий Тьюки, $p=0,026$) электрического тока.

Многомерный дисперсионный анализ фазового угла биоэлектрического импеданса легкого при частотах тока 10, 30, 70 и 150 кГц показал статистически значимое межгрупповое различие (критерий Пиллая, $F_{4,8}=4,4$, $p=0,037$). Абсолютное значение фазового угла биоэлектрического импеданса легкого было статистически значимо меньше у опытных крыс при 10 кГц ($10,8 \pm 8,3^\circ$ и $25,4 \pm 5,6^\circ$, критерий Тьюки, $p=0,01$), 30 кГц ($19,0 \pm 13,6^\circ$ и $41,7 \pm 4,7^\circ$, критерий Тьюки, $p=0,009$), 70 кГц ($30,7 \pm 17,6^\circ$ и $53,8 \pm 7,9^\circ$, критерий Тьюки, $p=0,031$) электрического тока в сравнении с контрольными животными (Табл. 1).

Таблица 1
Компоненты биоэлектрического импеданса легкого у крыс линии Вистар в опытной (ОГ) и контрольной (КГ) группах

Наименование компонента биоэлектрического импеданса легочной ткани	Частота тока, кГц	Значение показателя		Значение достигнутого уровня статистической значимости
		ОГ	КГ	
Абсолютное значение реактивного сопротивления, Ом	10	307,0±230,9	735,0±328,3	$\rho=0,02$ (критерий Тьюки) $\rho=0,015$ (критерий Манна-Уитни)
	30	416,8±264,8	850,8±335,2	$\rho=0,026$ (критерий Тьюки) $\rho=0,023$ (критерий Манна-Уитни)
	70	568,3±209,6	670,6±248,7	$\rho>0,05$ (критерий Тьюки) $\rho>0,05$ (критерий Манна-Уитни)
Абсолютное значение фазового угла, °	10	10,8±8,3	25,4±5,6	$\rho=0,01$ (критерий Тьюки) $\rho=0,008$ (критерий Манна-Уитни)
	30	19,0±13,6	41,7±4,7	$\rho=0,009$ (критерий Тьюки) $\rho=0,005$ (критерий Манна-Уитни)
	70	30,7±17,6	53,8±7,9	$\rho=0,031$ (критерий Тьюки) $\rho=0,019$ (критерий Манна-Уитни)
	150	40,9±18	59,8±12,5	$\rho>0,05$ (критерий Тьюки) $\rho=0,025$ (критерий Манна-Уитни)
Амплитуда биоэлектрического импеданса легочной ткани, Ом	30	1308,9±300,1	1205,3±473,2	$\rho>0,05$ (критерий Тьюки) $\rho>0,05$ (критерий Манна-Уитни)
	70	1218,4±331,1	825,1±309,1	$\rho=0,037$ (критерий Тьюки) $\rho>0,05$ (критерий Манна-Уитни)
	150	1039,6 (472,7, 1151,5)	441,1 (372,5, 548,9)	$\rho=0,035$ (критерий Манна-Уитни)

Table 1
Bioelectrical impedance of the lung in Wistar rats in experimental (EG) and control (CG) groups

The component of bioelectrical impedance of the lung tissue	The frequency of a current, kHz	The value of the parameter		The value of the achieved level of statistical significance
		EG	CG	
Absolute value of the reactive resistance, Ohm	10	307.0±230.9	735.0±328.3	$\rho=0.02$ (Tukey's criterion) $\rho=0.015$ (the Mann-Whitney criterion)
	30	416.8±264.8	850.8±335.2	$\rho=0.026$ (Tukey's criterion) $\rho=0.023$ (the Mann-Whitney criterion)
	70	568.3±209.6	670.6±248.7	$\rho>0.05$ (Tukey's criterion) $\rho>0.05$ (the Mann-Whitney criterion)
Absolute value of the phase angle, °	10	10.8±8.3	25.4±5.6	$\rho=0.01$ (Tukey's criterion) $\rho=0.008$ (the Mann-Whitney criterion)
	30	19.0±13.6	41.7±4.7	$\rho=0.009$ (Tukey's criterion) $\rho=0.005$ (the Mann-Whitney criterion)
	70	30.7±17.6	53.8±7.9	$\rho=0.031$ (Tukey's criterion) $\rho=0.019$ (the Mann-Whitney criterion)
	150	40.9±18	59.8±12.5	$\rho>0.05$ (Tukey's criterion) $\rho=0.025$ (the Mann-Whitney criterion)
Amplitude, Ohm	30	1308.9±300.1	1205.3±473.2	$\rho>0.05$ (Tukey's criterion) $\rho>0.05$ (the Mann-Whitney criterion)
	70	1218.4±331.1	825.1±309.1	$\rho=0.037$ (Tukey's criterion) $\rho>0.05$ (the Mann-Whitney criterion)
	150	1039.6 (472.7, 1151.5)	441.1 (372.5, 548.9)	$\rho=0.035$ (the Mann-Whitney criterion)

Многомерный дисперсионный анализ амплитуды биоэлектрического импеданса легкого при ча-

стотах тока 30 и 70 кГц показал статистически значимое межгрупповое различие (критерий Пиллая, $F_{2,15}=6,7$, $p=0,008$) у животных опытной и контрольной групп. Амплитуда биоэлектрического импеданса легкого у опытных крыс в сравнении с контрольными была статистически значимо выше при 70 кГц ($1218,4\pm 331,1$ Ом и $825,1\pm 309,1$ Ом; критерий Тьюки, $p=0,037$).

Применение некоторых лекарственных препаратов, в том числе доксорубицина, связано с легочными осложнениями различного типа [4]. Доксорубин вызывает зависящее от дозы повреждение легочной ткани крыс, вызванное окислительным стрессом [9, 10]; увеличение содержания коллагеновых волокон в альвеолярной стенке [11]. Гистологически в легких собак, получавших доксорубин, выявлены некроз артериального эндотелия и альвеолярного эпителия, сопровождающийся периартериальным отеком, субплевральным отеком и эмфиземой легких [12].

Ранее нами было показано статистически значимое увеличение сопротивления легочной ткани, значимое уменьшение фазового угла биоимпеданса легкого у крыс при токсическом воздействии монокроталина в сравнении с контрольными животными, связанное при низких частотах тока с эмфизематозными изменениями, а при более высоких частотах — с воспалительным процессом и сужением просвета кровеносных сосудов в легких [13]. При исследовании влияния доксорубицина на крыс выявлены похожие изменения биоимпеданса легочной ткани.

В результате токсического воздействия доксорубицина у крыс опытной группы спустя два месяца после первой инъекции лекарственного препарата нами были отмечены значимо меньший прирост массы тела (на 9 (5, 14)%) в сравнении с контрольными животными (на 20 (18, 22)%, $p=0,037$). У крыс, получавших доксорубин, была статистически значимо большей относительная масса сердца ($3,1\pm 0,1$ и $2,9\pm 0,2$, $p=0,042$) и печени ($38,6\pm 5,5$ и $27,5\pm 1,7$, $p=0,003$), чем у контрольных животных, соответственно, что связано с накоплением жидкости. Гистологически выявлены нарушения микроциркуляции, повреждения клеточных мембран в сердце и печени крыс, подверженных хроническому воздействию доксорубицина. Снижение реактивного сопротивления и фазового угла биоэлектрического импеданса сердца и печени у крыс свидетельствовало о структурно-функциональных изменениях миокарда левого желудочка сердца, отеке печени у животных, получавших доксорубин [14].

Статистически значимо меньшие абсолютные значения реактивного сопротивления и фазового угла биоэлектрического импеданса легкого крыс опытной группы в сравнении с крысами контрольной группы указывают на повреждение клеточных мембран в легочной ткани.

Нами обнаружена статистически значимая взаимосвязь между относительной массой сердца и параметрами биоэлектрического импеданса легкого крыс: реактивным сопротивлением при 10 кГц ($r=0,7$, $p=0,006$) и 30 кГц ($r=0,5$, $p=0,014$) тока, фазовым углом при 10 кГц ($r=0,7$, $p=0,002$), 30 кГц ($r=0,6$, $p=0,002$) и 70 кГц ($r=0,6$, $p=0,007$) тока.

Развитию сердечной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких сопутствует уменьшение и активного и реактивного сопротивления биоэлектрического импеданса тела, связанное с изменением статуса гидратации [6]. При интерстициальной пневмонии, вызывающей накопление жидкости в альвеолах, снижается сопротивление легочной ткани [15].

В нашей работе медиана активного сопротивления легочной ткани у крыс опытной группы была (не значимо) выше в сравнении со значениями у контрольных животных. Статистически значимо большее значение амплитуды биоэлектрического импеданса легкого может быть связано с эмфизематозными изменениями и воспалительным процессом.

Заключение

Доксорубин вызвал повреждение тканей органов (как миокарда, печени, так и легкого) у крыс, которое отразилось в значимо меньших абсолютных значениях реактивного сопротивления и фазового угла биоэлектрического импеданса органов в сравнении с крысами контрольной группы. Значимо большее значение амплитуды биоэлектрического импеданса легкого может быть связано с эмфизематозными изменениями и воспалительным процессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. Российский кардиологический журнал. 2017, 3(143): 145–154, doi: 10,15829/1560-4071-2017-3-145-154

2. Wallace K.B., Sardão V.A., Oliveira P.J. Mitochondrial Determinants of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Circulation Research*, March 2020;126:926–941, doi: 10,1161/circresaha.119,314681
3. Irfan O., Gilani J.A., Irshad A., Irfan B., Khan J.A. Pharmacological Threat to Lungs: A Case Series and Literature Review. *Cureus*. 2017, 9(5):e1232, doi: 10,7759/cureus.1232,
4. Schwaiblmair M., Behr W., Haeckel T., Märkl B., Foerg W., Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir. Med. J.* 2012, 6:63-74, doi: 10,2174/1874306401206010063,
5. Armenian S., Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. 2018, 38:3-12, doi: 10,1200/EDBK_100015,
6. Pérez García I., González Islas D., Orea Tejada A., Sánchez Santillan R., Verdeja Vendrell L., Hernández Centeno R., et al. Bioelectrical impedance vector analysis in COPD patients with right heart failure. ERS International Congress abstract. *European Respiratory Journal* 2020; 56: Suppl. 64, 1258, doi: 10,1183/13993003,congress-2020,1258
7. Zink M.D., König F., Weyer S., Willmes K., Leonhardt S., Marx N. et al. Segmental Bioelectrical Impedance Spectroscopy to Monitor Fluid Status in Heart Failure. *Sci. Rep.* 2020, 10: 3577, doi: 10,1038/s41598-020-60358-y.
8. Orea-Tejada A., Gómez-Martínez M., González-Islas D., Flores-Cisneros L., Keirns-Davis C., Sánchez-Santillán R., Pérez-García I., Martínez-Luna N., Robles-Hernández R., Sánchez-Moreno C., Orozco-Gutierrez J.J. The impact of hydration status and fluid distribution on pulmonary function in COPD patients. *Sci. Rep.* 2022, 12(1):1216, doi: 10,1038/s41598-022-05192-0,
9. Injac R., Radic N., Govedarica B., Perse M., Cerar A., Djordjevic A., et al. Acute doxorubicin pulmototoxicity in rats with malignant neoplasm is effectively treated with fulleranol C60(OH)24 through inhibition of oxidative stress. *Pharmacol. Rep.* 2009, 61(2):335-42, doi: 10,1016/s1734-1140(09)70041-6
10. Machado N.G., Baldeiras I., Pereira G.C., Pereira S.P., Oliveira P.J. Sub-chronic administration of doxorubicin to Wistar rats results in oxidative stress and unaltered apoptotic signaling in the lung. *Chemico-Biological Interactions*. 2010, 188(3): 478-486, doi: 10,1016/j.cbi.2010,09,027,
11. Take G., Yamaç D., Ozoğul C., Erdogan D. Ultrastructural Damage in Lung Tissues in Rats Treated with Doxorubicin and Paclitaxel. *Adv. Ther.* 2008, 25(2): 115-122, doi: 10,1007/s12325-008-0015-0,
12. Minchin R.F., Johnston M.R., Schuller H.M., Aiken M.A., Boyd M.R. Pulmonary toxicity of doxorubicin administered by in situ isolated lung perfusion in dogs. *Cancer*. 1988, 61(7):1320-5, doi: 10,1002/1097-0142(19880401)61:7<1320::aid-cnrcr2820610708>3,0.co;2-j
13. Коломеец Н.Л., Сулонова О.В., Смирнова С.Л., Гуляева А.С., Рощевская И.М. Параметры биоэлектрического импеданса легких у самок крыс линии Вистар при экспериментальной легочной гипертензии. *Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова*. 2019, 105 (8): 1041-1053, doi: 10,1134/S0869813919080089
14. Коломеец Н.Л., Сулонова О.В., Смирнова С.Л., Пешкин Е.А., Рощевская И.М. Биоэлектрический импеданс миокарда и печени у крыс при хроническом воздействии доксорубицина. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2021, 107(11): 1344-1358, doi: 10,31857/S0869813921110054,
15. Nopp P., Rapp E., Pftzner H., Nakesch H., Ruhsam C. Dielectric properties of lung tissue as a function of air content. *Phys. Med. Biol.* 1993, 38: 699-716, doi: 10,1088/0031-9155/38/6/005,

Авторы

Коломеец Наталия Леонидовна

Кандидат физико-математических наук, научный сотрудник

kolomeec@frc.komisc.ru

Сулонова Ольга Владимировна

Научный сотрудник

evgeniu2006@inbox.ru

Смирнова Светлана Леонидовна

Кандидат биологических наук, заведующая отделом

smirnova.sl@mail.ru

Рощевская Ирина Михайловна

Доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник
compcard@mail.ru

Отдел сравнительной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской
академии наук»

Российская Федерация, 167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 24

N. L. Kolomeyets, O. V. Syslonova, S. L. Smirnova, I. M. Roshchevskaya

BIOELECTRICAL IMPEDANCE OF THE LUNG IN RATS UNDER CHRONIC EXPOSURE TO DOXORUBICIN

Federal Research Centre “Komi Science Centre of the Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences”, Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation

Abstract. Changes in lung bioelectric impedance were revealed in male Wistar rats exposed chronically to doxorubicin. Bioimpedance measurements were performed in rats two months after the first injection of doxorubicin (a cumulative dose of 10 mg/kg divided into 4 injections for 4 weeks) or saline. Bioimpedance was analysed at multiple frequencies (10, 30, 70 and 150 kHz) of electric current. Electrodes were placed on the surface of the lung. Significantly lower absolute values of the reactance and phase angle of bioelectrical impedance of the myocardium, liver (noted by us earlier) and lung in rats treated with doxorubicin compared with control animals indicated toxic damage to organs. Significantly higher amplitude (at a frequency of 70 kHz) of bioelectrical impedance of the rat’s lung may be associated with emphysematous changes and inflammation in the lung in the group with chronic exposure to doxorubicin compared to the rats in the control group.

Keywords: doxorubicin, bioelectrical impedance of the lung

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Nataliya L. Kolomeyets

smirnova.sl@mail.ru

Received 14.10.2022

For citation:

Kolomeyets N.L., Syslonova O.V., Smirnova S.L., Roshchevskaya I.M. Bioelectrical impedance of the lung in rats under chronic exposure to doxorubicin. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 4, pp. 386–392. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-386-392 (In Russ)

REFERENCES

1. Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. Russian Journal of Cardiology. 2017, (3): 145-154, doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154. (In Russ.)
2. Wallace K.B., Sardão V.A., Oliveira P.J. Mitochondrial Determinants of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. Circulation Research, 2020, 126: 926–941. doi: 10.1161/circresaha.119.314681
3. Irfan O., Gilani J.A., Irshad A., Irfan B., Khan J.A. Pharmacological Threat to Lungs: A Case Series and Literature Review. Cureus. 2017, 9(5): e1232. doi: 10.7759/cureus.1232.
4. Schwaiblmair M., Behr W., Haeckel T., Märkl B., Foerg W., Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. Open Respir. Med. J. 2012, 6: 63-74. doi: 10.2174/1874306401206010063.
5. Armenian S., Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. Am. Soc. Clin.

Oncol. Educ. Book. 2018, 38: 3-12. doi: 10.1200/EDBK_100015.

6. Pérez García I., González Islas D., Orea Tejada A., Sánchez Santillan R., Verdeja Vendrell L., Hernández Centeno R., et al. Bioelectrical impedance vector analysis in COPD patients with right heart failure. *European Respiratory Journal* 2020; 56: Suppl. 64. 1258. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1258

7. Zink M.D., König F., Weyer S., Willmes K., Leonhardt S., Marx N. et al. Segmental Bioelectrical Impedance Spectroscopy to Monitor Fluid Status in Heart Failure. *Sci. Rep.* 2020, 10: 3577. doi: 10.1038/s41598-020-60358-y.

8. Orea-Tejada A., Gómez-Martínez M., González-Islas D., Flores-Cisneros L., Keirns-Davis C., Sánchez-Santillán R., Pérez-García I., Martínez-Luna N., Robles-Hernández R., Sánchez-Moreno C., Orozco-Gutiérrez J.J. The impact of hydration status and fluid distribution on pulmonary function in COPD patients. *Sci. Rep.* 2022, 12(1):1216. doi: 10.1038/s41598-022-05192-0.

9. Injac R., Radic N., Govedarica B., Perse M., Cerar A., Djordjevic A., et al. Acute doxorubicin pulmototoxicity in rats with malignant neoplasm is effectively treated with fullereneol C60(OH)24 through inhibition of oxidative stress. *Pharmacol. Rep.* 2009, 61(2): 335-42. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70041-6

10. Machado N.G., Baldeiras I., Pereira G.C., Pereira S.P., Oliveira P.J. Sub-chronic administration of doxorubicin to Wistar rats results in oxidative stress and unaltered apoptotic signaling in the lung. *Chemico-Biological Interactions.* 2010, 188(3): 478-486. doi: 10.1016/j.cbi.2010.09.027.

11. Take G., Yamaç D., Ozoğul C., Erdogan D. Ultrastructural Damage in Lung Tissues in Rats Treated with Doxorubicin and Paclitaxel. *Adv. Ther.* 2008, 25(2): 115-122. doi: 10.1007/s12325-008-0015-0.

12. Minchin R.F., Johnston M.R., Schuller H.M., Aiken M.A., Boyd M.R. Pulmonary toxicity of doxorubicin administered by in situ isolated lung perfusion in dogs. *Cancer.* 1988, 61(7):1320-5. doi: 10.1002/1097-0142(19880401)61:7<1320::aid-cnrcr2820610708>3.0.co;2-j

13. Kolomeyets N.L., Syslonova O.V., Smirnova S.L., Gulyaeva A.S., Roshchevskaya I.M. Bioelectrical impedance parameters of the lung in female Wistar rats with experimental pulmonary hypertension. *Russian Journal of Physiology.* 2019, 105 (8): 1041-1053. doi: 10.1134/S0869813919080089. (in Russian)

14. Kolomeyets N.L., Syslonova O.V., Smirnova S.L., Peshkin E.A., Roshchevskaya I.M. Bioelectrical Impedance of the Rat Myocardium and Liver under Chronic Exposure to Doxorubicin. *J Evol. Biochem. Phys.* 2021, 57: 1351–1362. doi: 10.1134/S0022093021060144. (in Russian)

15. Nopp P., Rapp E., Pfutzner H., Nakesch H., Ruhsam C. Dielectric properties of lung tissue as a function of air content. *Phys. Med. Biol.* 1993, 38:699-716. doi: 10.1088/0031-9155/38/6/005.

Authors

Nataliya L. Kolomeyets

PhD, Researcher

kolomeec@frc.komisc.

Olga V. Suslonova

Researcher

evgeniu2006@inbox.ru

Svetlana L. Smirnova

PhD, head of the Department of Comparative Cardiology

smirnova.sl@mail.ru

Irina M. Roshchevskaya

MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher

compcard@mail.ru

Department of Comparative Cardiology, Federal Research Centre “Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences”

24 Kommunisticheskaya str., Syktyvkar Komi Republic Russian Federation 167982