

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№ 1

*Я направлю
режим больных
им на пользу,
сообразно моим
силам и
разумению,
воздерживаясь от
причинения
какого-либо вреда
или
несправедливости.*

Гиппократ

16+

ISSN 1609-2163



9 771609 216000 >

*Март, 2025
March, 2025*



К статье авторов: Н.О. Кузнецова, А.А. Нартова, Н.К. Курбаналиева, Д.Ш. Адуева, Е.Ю. Чурсина, Р.Э. Жвания, Д.И. Устинова, А.С. Костинова, М.В. Казакова, Л.А. Тарнаева, П.Ш. Чомахидзе, Ф.Ю. Копылов.
«Результаты скрининга нарушений сердечного ритма по одноканальной электрокардиограмме без участия медицинского персонала»
(С. 56–60)



Рис. 1. Общий вид электрокардиографа CardioQVARK



Рис. 2. Дизайн исследования.

Примечание: ЭКГ– электрокардиограмма, ФП – фибрилляция предсердий

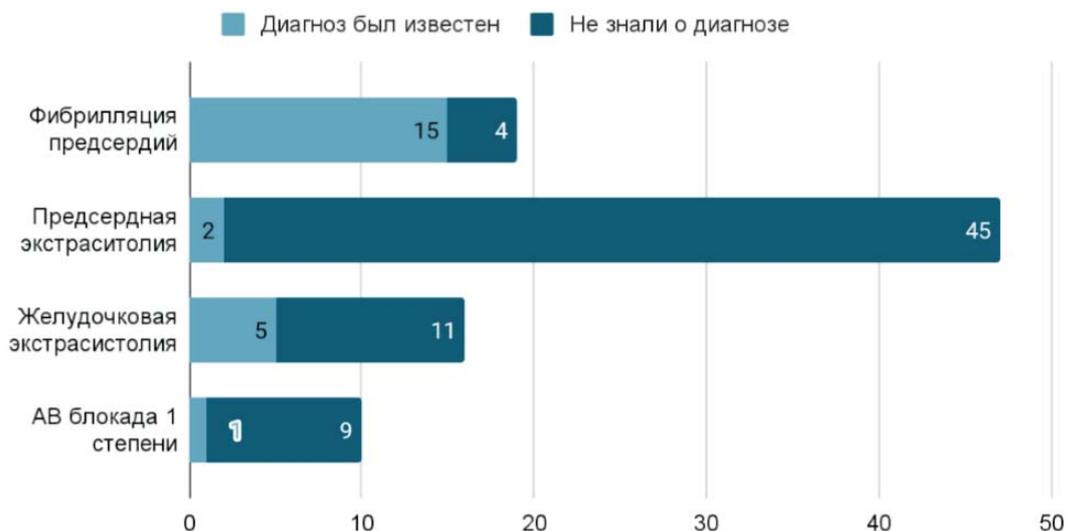


Диаграмма 1. Выявленная патология и доля пациентов, не знавших о своем диагнозе

Том 32, № 1, 2025
**Периодический
теоретический и
научно-практический
журнал**

Постановлением № 227 Правительства РФ от 20 апреля 2006 г. журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований (докторских и кандидатских) по медицинским и биологическим наукам. Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ от 05.02.2025 г. п. 626. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор 2023 – 1,661; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников 2023 – 2,000, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (США), Semantic Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».

Журнал основан в июле 1994 года в г. Туле.

Выходит 4 раза в год

(Реестровая запись ПИ № ФС77-76897 от 11 октября 2019 г., зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций)

УЧРЕДИТЕЛИ ЖУРНАЛА:

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», ТРОО «Академии медико-технических наук».

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:

Российская академия наук, Европейская академия естественных наук, Российская академия естественных наук, Международная академия наук, Международная академия информатизации, Петровская академия наук и искусств, Академия инженерных наук, Российская академия естествознания.

Главный редактор:

Хадарцев Александр Агубечирович – д.м.н., проф. (Тула)

Зам. главного редактора:

Еськов Валерий Матвеевич – д.б.н., д.ф.-м.н., проф. (Сургут);

Яшин Алексей Афанасьевич – д.б.н., д.т.н., проф. (Тула).

Общественный совет:

Фролов Вадим Николаевич – д.т.н., проф. (Воронеж);

Цкипури Юрий Иванович – д.м.н, проф. (Тула);

Tuminsky Vladimir – проф., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Германия).

Ответственный секретарь: Е.В. Дронова

Компьютерный дизайн, верстка и правка:

Е.В. Дронова

Перевод: К.И. Данилов

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300012, г. Тула, ул. Болдина, д. 128;

ТулГУ, медицинский институт,

тел.: (4872) 73-44-73,

e-mail: vnmt@yandex.ru,

website: <http://vnmt.ru> (англ.), <http://medtsu.tula.ru> (рус.).

Адрес издательства и типографии ТулГУ

300012, г. Тула, пр. Ленина, д. 95

Подписано в печать 27.03.2025.

Дата выхода в свет 31.03.2025.

Формат бумаги 70/100 1/16

Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6

Тираж 1000 Заказ 068у

Цена свободная.

Редакционная коллегия:

Агасаров Лев Георгиевич – д.м.н., проф. (Москва);

Атлас Елена Ефимовна – д.м.н., доцент (Тула);

Бадтиева Виктория Асланбековна – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Беличенко Олег Игоревич – д.м.н., проф. (Москва);

Беляева Елена Александровна – д.м.н. (Тула);

Борисова Ольга Николаевна – д.м.н., доцент (Тула);

Борсуков Алексей Васильевич – д.м.н., проф. (Смоленск);

Брин Вадим Борисович – д.м.н., проф. (Владикавказ);

Булгаков Сергей Александрович – д.м.н., профессор (Москва);

Веневцева Юлия Львовна – д.м.н. (Тула);

Волков Валерий Георгиевич – д.м.н., проф. (Тула);

Воронцова Зоя Афанасьевна – д.б.н., проф. (Воронеж);

Гонтарев Сергей Николаевич – д.м.н., проф. (Белгород);

Гусейнов Ариф Зияд оглы – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Есауленко Игорь Эдуардович – д.м.н., проф. (Воронеж);

Зилов Вадим Георгиевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Иванов Денис Викторович – д.м.н. (Москва);

Иорданишвили Андрей Константинович – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Киреев Семен Семенович – д.м.н., проф. (Тула);

Китишвили Иракий Зурабович – д.м.н., проф. (Астрахань);

Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., проф. (Смоленск);

Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Купеев Владимир Георгиевич – д.м.н. (Москва);

Ластовецкий Альберт Генрихович – д.м.н., проф. (Москва);

Лишук Александр Николаевич – д.м.н., проф. (Москва);

Мальгин Владимир Леонидович – д.м.н., проф. (Москва);

Марийко Владимир Алексеевич – д.м.н., доцент (Тула);

Мирошников Александр Борисович – д.б.н., доцент (Москва);

Наумова Эльвина Муратовна – д.б.н., (Тула);

Несмеянов Анатолий Александрович – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Никитюк Дмитрий Борисович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Сапожников Владимир Григорьевич – д.м.н., проф. (Тула);

Сороцкая Валентина Николаевна – д.м.н. (Тула);

Субботина Татьяна Игоревна – д.м.н., доцент (Тула);

Сухих Геннадий Тихонович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Теодорович Олег Валентинович – д.м.н., проф. (Москва);

Тутельян Виктор Александрович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Фудин Николай Андреевич – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Москва);

Хабаров Сергей Вячеславович – член-корр. РАН, д.м.н., проф., (Тула);

Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна – д.м.н., проф. (Тула);

Хритинин Дмитрий Федорович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Цыганков Борис Дмитриевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Честнова Татьяна Викторовна – д.б.н., доцент (Тула);

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва).

Редакционный совет:

Айламазян Эдуард Карпович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Жеребцова Валентина Александровна – д.б.н. (Тула);

Зарубина Татьяна Васильевна – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович – д.м.н., проф. (Астрахань);

Качурин Николай Михайлович – д.т.н., проф. (Тула);

Минаков Евгений Иванович – д.т.н., доцент (Тула);

Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., проф. (Астрахань);

Смоленский Андрей Вадимович – д.м.н., проф. (Москва);

Филатова Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф. (Сургут);

Чамсутдинов Наби Уматович – д.м.н., проф. (Махачкала);

Чемерис Николай Константинович – д.б.н. (Москва);

Kofler Walter Wolgan – д.м.н., проф. (Австрия);

Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (Китай).

Volume 32, № 1, 2025
**Periodic Theoretical and Scientific –
 Practical Journal**

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency – PI FS77-77-76897 from 11.10.2019. The journal is included in the new edition of the List of leading peer-reviewed scientific journals and publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation from 05.02.2025. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index: the two-year impact factor of 2023 is 1,661; The two-year impact factor, citing from all sources 2023, is 2,000, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (USA), Semantic Scholar and Scientific electronic library «CyberLeninka».

The journal was founded in July, 1994 in Tula.
 The journal is issued 4 times a year.

FOUNDERS OF THE JOURNAL:

Tula State University,
 Tula regional branch of the Academy of Medical and
 Technical Sciences.

SCIENTIFIC SUPPORT:

The Russian Academy of Sciences, The European Academy of Natural Sciences, Russian Academy of Natural Sciences, The International Academy of Sciences, The International Informatization Academy, Petrovskaya Academy of Arts and Sciences, The International Academy of ecology and personal and social safety, The Academy of Engineering Sciences, The Russian Academy of Natural History.

Editor-in-Chief:

Khadartsev A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).

Deputy Editor-in-Chief:

Es'kov V.M. – Doctor of Physics and Mathematical Sciences, prof. (Surgut);
 Iashin A.A. – Doctor of Biological Sciences, Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula).

Public council:

Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh);
 Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Tyminsky Vladimir – prof., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Germany).

Executive Secretary E.V. Dronova**Translation** K.I. Danilov.

Computer make-up and production of original cover
 E.V. Dronova

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

128 Boldina Street, Tula, 300012, Russia;
 Tula State University, phone: +7 (4872) 73-44-73,
 e-mail: vnmt@yandex.ru,
 website: <http://vnmt.ru> (english),
<http://medtsu.tula.ru> (russian).

Editorial Board:

Agasarov L.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Atlas E.E. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Badtjeva V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belichenko O.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belyaeva E.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Borisova O.N. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Borsukov A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
 Brin V.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);
 Bulgakov S.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Venevtseva Yu.L. – Doctor of Medical Science (Tula);
 Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh);
 Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod);
 Guseinov A.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Esaulenko I.E. – Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh);
 Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Ivanov D.V. – Doctor of Medical Science, Sc.D. (Moscow);
 Jordanishvili A.K. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg)
 Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Kitiashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kozlyev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
 Kolesnikov S.I. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Kupeev V.G. – Doctor of Medical Science, (Moscow);
 Lastoveckiy A.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Lishchuk A.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Malygin V.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Mariyko V.A. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Miroshnikov A.B. – Doctor of Biological Sciences, associate prof. (Moscow);
 Naumova E.M. – Doctor of Biological Sciences (Tula);
 Nesmeianov A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Nikityuk D.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Sapozhnikov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Sorotskaya V.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Subbotina T.I. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Sukhikh G.T. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof., (Moscow);
 Teodorovich O.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Tutel'ian V.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Fudin N.A. – Corr. Member of RAS, Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
 Khabarov S.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Khadartseva K.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Khritinin D.F. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Tsygankov B.D. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Chestnova T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Chuchalin A.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow).

Editorial Council:

Ailamazyan E.K. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Zherebtsova V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Zurnadzhyantch V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kachurin N.M. – Doctor of Technical Science, Prof. (Tula);
 Minakov E.I. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula);
 Polunina O.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Smolenskii A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Filatova O.E. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Surgut);
 Chamsutdinov N.U. – Doctor of Medical Science, prof. (Makhachkala);
 Chemeris N.K. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
 Kofler Walter Wolgan – Doctor of Medical Science, prof. (Austria);
 Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (China).

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В.М. Водолацкий, А.А. Долгалева, А.М. Угримова, Н.С. Турсунова, А.А. Кузнецова, М.Ю. Наже. Изучение длины бокового сегмента зубной дуги у детей с временным прикусом

6

Е.А. Такоева, А.К. Дзлиева, Ж.В. Дзампаева, О.М. Мрикаева, А.Р. Пагаева. Метаболический синдром как фактор риска хронического генерализованного пародонтита

9

О.В. Селезнёва, Т.А. Кузнецова, М.А. Комаров. Клиническое значение ферритина слюны для диагностики железодефицитной анемии у детей в амбулаторных условиях

13

Е.В. Живчикова, Е.А. Полунина, О.С. Полунина, Т.В. Прокофьева. Уровень фактора роста соединительной ткани (*CTGF*) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от наличия факторов и кардиоваскулярного риска

18

К.В. Котралева, Е.А. Попов, О.С. Полунина, Е.А. Полунина. Зависимость уровня белка теплового шока 70 от клинико-anamnestической характеристики пациентов с артериальной гипертензией на фоне астраханской риккетсиозной лихорадки

22

О.С. Охотникова, А.Е. Дорофеев, А.В. Севбитов, М.Ю. Кузнецова, К.А. Ершов. Электромиографическое исследование жевательных мышц у легкоатлето-марафонцев

27

А.К. Бадтиева, Е.Г. Пухаева, Ф.К. Руруа, Ф.Э. Батагова, Ж.Г. Фарниева. Корректирующее действие мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека в модели адьювант-индуцированного ревматоидного артрита

31

М.О. Пятченков, Е.В. Щербаков, О.И. Рябова, А.Е. Грандина, К.А. Леонов, П.Д. Соболев, М.В. Захаров. Значение уремиических токсинов микробного происхождения в ремоделировании сердца у больных на программном гемодиализе

37

А.З. Гусейнов, В.И. Федорищев. Патологические выделения из сосков (обзор литературы)

42

А.А. Несмеянов, Н.Н. Беделов, А.К. Иорданишвили. Синдром «сухого рта»: роль рациональной индивидуальной гигиены в обеспечении психического здоровья

51

Н.О. Кузнецова, А.А. Нартова, Н.К. Курбаналиева, Д.Ш. Адуева, Е.Ю. Чурсина, Р.Э. Жвания, Д.И. Устинова, А.С. Костинова, М.В. Казакова, Л.А. Тарнаева, П.Ш. Чомахидзе, Ф.Ю. Копылов. Результаты скрининга нарушений сердечного ритма по одноканальной электрокардиограмме без участия медицинского персонала

56

Е.А. Рокотянская, Г.Н. Кузьменко, Т.В. Бичагова, М.М. Клычева, С.Б. Назаров. Особенности микроциркуляции крови у беременных женщин с ранней и поздней задержкой роста плода

61

К.О. Нечай, С.В. Хабаров. Определение уровня витамина *D* у женщин в программе эко: есть ли смысл? (обзор литературы)

67

А.А. Савищева, Г.С. Маль, В.А. Хачатрян. Гипертриглицеридемия – современное состояние вопроса: эпидемиология, современный взгляд на проблему лечения (обзор литературы)

74

А.Х. Мнойн, С.В. Жуков, А.М. Морозов, Я.Р. Минаева, Ю.А. Голубева. Современные тенденции в изучении качества жизни больных, перенесших хирургическое вмешательство на основании субъективного подхода (обзор литературы)

83

М.В. Паньшина, К.А. Хадарцева, С.В. Хабаров. Мио-инозитол, фолиевая кислота и транскраниальная электростимуляция: новые горизонты в лечении нарушений менструальной функции у подростков

92

С.Т. Гусейнова, А.М. Гитинова, Х.А. Алиева, П.Д. Алиева, Г.М.-А. Будайчиев. Микроанатомические аспекты височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с хронической болью

98

А.Н. Лысова, М.Б. Хамошина, Е.Г. Зарубина. Генетические аспекты ановуляторного бесплодия

102

И.П. Ястребцева, Э.Т. Кюрюглиева. Значимость методов традиционной китайской медицины в реабилитации пациентов с вертебральной патологией

107

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ	CONTENTS	Page
SECTION I. CLINICAL MEDICINE		
Т.В. Честнова, Т.Ю. Ермаченко, И.А. Логвинова, Т.К. Малютина. Влияние замораживания плазмы на результаты протромбиновых показателей коагулограммы 116	V.M. Vodolatskiy, A.A. Dolgalev, A.M. Ugri-mova, N.S. Tursunova, A.A. Kuznetsova, M.Yu. Nazhe. Study of the length of the lateral segment of the dental arch in children with deciduous occlusion 6	
Н.А. Корсиков, И.П. Бобров, А.Ю. Долгатов, А.В. Лепилов, Е.Л. Лушникова, М.Г. Клиникова, М.А. Бакарев. Ядрышко и значение нуклеолярного стресса при сердечной патологии (краткий обзор литературы) 119	E.A. Takoeva, A.K. Dzlieva, Zh.V. Dzampae-va, O.M. Mrikaeva, A.R. Pagaeva. Metabolic syndrome as risk factors for chronic generalized periodontitis 9	
И.И. Мальшев, О.В. Альпидовская, Л.П. Романова. Влияние милдроната на пролиферацию гепатоцитов и на активность ферментов печени крыс при физической нагрузке различной интенсивности 126	O.V. Seleznova, T.A. Kuznetsova, M.A. Komarov. Clinical significance of salivary ferritin for diagnosis of iron deficiency anemia in children in ambulatory settings 13	
Т.А. Румянцева, В.Е. Варенцов, Р.О. Пугачев, Д.И. Курицын. Влияние смены механизмов миграции прогениторов на интенсивность пролиферации в ростральном потоке у крыс 130	E.V. Zhivchikova, E.A. Polunina, O.S. Polunina, T.V. Prokofyeva. Level of connective tissue growth factor (CTGF) in patients with essential hypertension depending on the presence of risk factors and cardiovascular risk 18	
В.П. Федоров, Н.В. Сгибнева, О.М. Холодов. Морфологическая верификация пирамидных нарушений при аварийно-повышенном радиационном фоне 134	K.V. Kotraleva, E.A. Popov, O.S. Polunina, E.A. Polunina. Dependence of heat shock protein 70 level on clinical and anamnestic characteristics of patients with arterial hypertension against the background of astrakhan rickettsial fever 22	
РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ		
Н.Д. Козулин, А.А. Мигулина, А.Р. Биктимиров. Создание сверточной нейронной сети для обнаружения и классификации лейкоцитов в периферической крови 139	O.S. Okhotnikova, A.E. Dorofeev, A.V. Sevbitov, M.Yu. Kuznetsova, K.A. Ershov. Electromyographic study of the masticatory muscles in marathon runners 27	
Н.Ф. Газя, А.Ю. Кухарева, И.Ю. Добрынина, В.М. Еськов. Неопределенности первого типа у работниц нефтегазовой сферы на Севере РФ 145	A.K. Badtiev, E.G. Pukhaeva, F.K. Rurua, F.E. Batagova, Z.G. Farnieva. Corrective action of mononuclear cells of human umbilical-cord placental blood in a model of adjuvant-induced rheumatoid arthritis 31	
РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ, ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ		
Список статей опубликованных в журнале «Вестник новых медицинских технологий» в 2024 г. 150	M.O. Pyatchenkov, E.V. Shcherbakov, O.I. Ryabova, A.E. Trandina, K.A. Leonov, P.D. Sobolev, M.V. Zakharov. The role of microbial derived uremic toxins in heart remodeling in patients on hemodialysis 37	
	A.Z. Guseinov, V.I. Fedorishchev. Pathological nipple discharge (a literature review) 42	
	A.A. Nesmeyanov, N.N. Bedelov, A.K. Iordanishvili. Dry mouth syndrome: the role of rational individual hygiene in ensuring mental health 51	

- N.O. Kuznetsova, A.A. Nartova, N.K. Kurbanalieva, D.Sh. Adueva, E.Yu. Chursina, R.E. Zhvaniya, D.I. Ustinova, A.S. Kostikova, M.V. Kazakova, L.A. Tarnaeva, P.Sh. Chomakhidze, F.Yu. Kopylov.** Results of heart rhythm disturbance screening using single-channel electrocardiogram without medical personnel involvement 56
- E.A. Rokotyanskaya, G.N. Kuzmenko, T.V. Bichagova, M.M. Klycheva, S.B. Nazarov.** Features of blood microcirculation in pregnant women with early and late fetal growth retardation 61
- K.O. Nechay, S.V. Khabarov.** Determination of vitamin D level in women undergoing IVF: is it worth it? (a literature review) 67
- A.A. Savishcheva, G.S. Mal', V.A. Khachatryan.** Hypertriglyceridemia – current state of the issue: epidemiology, modern approach to treatment (literature review) 74
- A.Kh. Mnoyan, S.V. Zhukov, A.M. Morozov, Ya.R. Minaeva, Y.A. Golubyeva.** Current trends in the study of quality of life in patients who have undergone surgical intervention based on a subjective approach (literature review) 83
- M.V. Panshina, K.A. Khadartseva, S.V. Khabarov.** Myo-inositol, folic acid, and transcranial electrostimulation: new horizons in the treatment of menstrual function disorders in adolescents 92
- S.T. Guseinova, A.M. Gitinova, K.A. Alieva, P.D. Alieva, G.M-A. Budaichiev.** Microanatomical aspects of the temporomandibular joint in patients with chronic pain 98
- A.N. Lysova, M.B. Khamoshina, E.G. Zarubina.** Genetic aspects of anovulatory infertility 102
- I.P. Yastrebtseva, E.T. Kyuryuglieva.** Significance of traditional chinese medicine methods in the rehabilitation of patients with vertebral pathology 107
- SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES**
- T.V. Chestnova, T.Yu. Yermatchenko, I.A. Logvinova, T.K. Malyutina.** The effect of plasma freezing on the results of prothrombin indicators of coagulogram 116
- N.A. Korsikov, I.P. Bobrov, A.Yu. Dolgatov, A.V. Lepilov, E.L. Lushnikova, M.G. Klinnikova, M.A. Bakarev.** Nucleus and the role of nucleolar stress in cardiac pathology (a brief literature review) 119
- I.I. Malyshev, O.V. Al'pidovskaya, L.P. Romanova.** Influence of mildronate on hepatocyte proliferation and liver enzyme activity in rats under physical load of different intensities 126
- T.A. Rummyantseva, V.E. Varentsov, R.O. Pugachev, D.I. Kuritsyn.** the effect of changes in migration mechanisms of progenitors on the proliferation intensity in the rostral flow in rats 130
- V.P. Fedorov, N.V. Sgibneva, O.M. Kholodov.** morphological verification of pyramidal disorders under emergency elevated radiation background 134
- SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY**
- N.D. Kozulin, A.A. Migulina, A.R. Biktimirov.** Creation of a convolutional neural network for detection and classification of leukocytes in peripheral blood 139
- N.F. Gazya, A.Yu. Kukhareva, I.Yu. Dobrynina, V.M. Es'kov.** Uncertainties of the first type among workers in the oil and gas sector in Northern Russia 145
- SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES, LETTERS TO THE EDITOR**
- List of articles published in the «Journal of new medical technologies» for 2024 150**

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Section I

CLINICAL MEDICINE

УДК: 616.314-089.23 (075.8)+
616.716.1-053.31/5-071.33 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-6-8 EDN DNGWOR



ИЗУЧЕНИЕ ДЛИНЫ БОКОВОГО СЕГМЕНТА ЗУБНОЙ ДУГИ У ДЕТЕЙ С ВРЕМЕННЫМ ПРИКУСОМ

В.М. ВОДОЛАЦКИЙ, А.А. ДОЛГАЛЕВ, А.М. УГРИМОВА, Н.С. ТУРСУНОВА, А.А. КУЗНЕЦОВА, М.Ю. НАЖЕ

*ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет,
ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия*

Аннотация. Целью исследования являлось изучение длины бокового сегмента зубной дуги у детей с временным прикусом. **Материал и методы исследования.** После обследования 82 детей в возрасте 5–6 лет, имеющих временный прикус в полости рта и на гипсовых моделях челюстей с помощью электронного штангенциркуля проводилось изучение длины бокового сегмента зубной дуги. Исследуемые разделены на три группы, в зависимости от изменения длины бокового сегмента: 1 группу составили 17 обследуемых детей с нормальной длиной бокового сегмента (20,73 %); во 2 группу вошли 49 детей с уменьшенной длиной бокового сегмента (59,76 %); 3 группа сформирована 16 детьми, у которых отмечалось увеличение длины бокового сегмента – (19,51 %). **Результаты и их обсуждение.** Количество обследованных детей в 5–6 летнем возрасте с нормальной длиной бокового сегмента составило 1/5 от всех обследованных детей (20,73 %). Дети, входящие во 2 группу с уменьшенной длиной бокового сегмента (59,76 %), встречались чаще (49). Увеличение длины бокового сегмента у 16 детей 3 группы происходило во всех случаях из-за наличия трем в области клыков, 1 и 2 временных моляров. **Выводы.** Средние значения длины бокового сегмента у детей 5–6 лет с временным прикусом показывают, что на верхней челюсти часто превалирует нехватка места из-за раннего удаления временных зубов с осложненными формами кариеса, тогда как на нижней челюсти, чаще имеется избыток места в боковом отделе зубной дуги, продиктованный увеличением длины бокового сегмента в основном из-за наличия трем.

Ключевые слова: боковой сегмент зубной дуги, дети, временный прикус.

STUDY OF THE LENGTH OF THE LATERAL SEGMENT OF THE DENTAL ARCH IN CHILDREN WITH DECIDUOUS OCCLUSION

V.M. VODOLATSKIY, A.A. DOLGALEV, A.M. UGRIMOVA, N.S. TURSUNOVA, A.A. KUZNETSOVA, M.YU. NAZHE

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University," 310 Mira Street,
Stavropol, 355017, Russia*

Abstract. Purpose of the study was to examine the length of the lateral segment of the dental arch in children with deciduous dentition. **Materials and Methods.** After examining 82 children aged 5–6 years with deciduous dentition, the length of the lateral segment of the dental arch was measured using an electronic caliper both in the oral cavity and on gypsum jaw models. The participants were divided into three groups based on changes in the lateral segment length: Group 1 included 17 children with normal lateral segment length (20.73%); Group 2 consisted of 49 children with reduced lateral segment length (59.76%); Group 3 included 16 children with increased lateral segment length (19.51%). **Results and Discussion.** The proportion of children aged 5–6 years with normal lateral segment length was one-fifth of all participants (20.73%). Children in Group 2 with reduced lateral segment length (59.76%) were the most frequent (49 participants). The increased lateral segment length in the 16 children in Group 3 was due to the presence of interdental spaces (diastemas) in the canine, first, and second primary molar regions in all cases. **Conclusions.** The average length of the lateral segment in 5–6-year-old children with deciduous dentition indicates that the maxilla often exhibits space deficiency due to the early removal of primary teeth affected by complicated caries. In contrast, the mandible more frequently shows excess space in the lateral segment of the dental arch, primarily due to the presence of interdental spaces (diastemas) that increase the segment length.

Keywords: lateral segment of the dental arch, children, deciduous dentition.

Введение. Увеличение частоты зубочелюстных аномалий и деформаций у детей с временным прикусом диктует необходимость детального изучения основных параметров сегментов зубных дуг [4, 7, 10]. Длина бокового сегмента зубной дуги у детей с вре-

менным прикусом имеет большую вариабельность, связанную с тем, что в процессе эксплуатации временных зубов, они часто поражаются кариозным процессом, и в результате осложнений кариозного процесса, удаляются [2, 5, 6]. Из-за этого длина бо-

кового сегмента у детей с временным прикусом часто уменьшается [1, 3, 9]. Частота встречаемости временных зубов в боковых отделах, которые являются сверхкомплектными, очень мала. Основным изменением бокового сегмента у детей с временным прикусом является именно уменьшение длины бокового сегмента [8].

Целью исследования являлось изучение длины бокового сегмента зубной дуги у детей с временным прикусом.

Задачи исследования:

1. Провести измерения длины бокового сегмента у детей с временным прикусом.

2. Изучить полученные измерения и сравнить их со средней шириной временных зубов.

3. Рассчитать и проанализировать статистику удлинения и укорочения бокового сегмента у детей с временным прикусом.

Материал и методы исследования. Обследовано 82 ребенка в возрасте 5-6 лет, имеющих временный прикус. Исследование проводилось на базе кафедры ортодонтии СтГМУ, а также в г. Пятигорск в АНО ДО «Детский сад № 12 «Калинка»», с предварительного согласия родителей.

Изучение длины бокового сегмента зубной дуги у детей проводилось в полости рта, а также с использованием гипсовых моделей челюстей, которые измерялись с помощью электронного штангенциркуля. Замеры длины бокового сегмента у детей с временным прикусом проводились на верхней и нижней челюстях с правой и левой стороны зубного ряда от мезиальной точки временного клыка до дистального края второго временного моляра. Все данные записывались и обрабатывались в программе *Microsoft Office Excel*.

Сравнение размеров боковых сегментов зубных дуг проводилось со средней шириной боковых временных зубов в норме у пациентов с ортогнатическим прикусом по данным Ветцеля, представленным в табл. 1.

Таблица 1

Средняя ширина (мм) временных зубов (по Ветцелю)

Челюсть	Клыки	Моляры		Сумма зубов
		первый	второй	
Верхняя	7,1	7,2	8,0	22,3
Нижняя	6,1	6,0	10,75	22,85

Длина боковых сегментов верхней и нижней челюстей у обследованных детей с временным прикусом представлена в табл. 2.

По результатам данных, представленных в табл. 2 обследуемые были разделены на три группы, в зависимости от изменения длины бокового сегмента:

1 группу составили 17 обследуемых детей с нормальной длиной бокового сегмента (20,73 %);

Во 2 группу вошли 49 детей с уменьшенной длиной бокового сегмента (59,76 %);

3 группа сформирована 16 детьми, у которых отмечалось увеличение длины бокового сегмента) – (19,51 %) (рис.).

Таблица 2

Длина боковых сегментов верхней и нижней челюстей у 3 групп обследованных детей с временным прикусом

Группа	Верхняя челюсть/боковой сегмент, мм		Нижняя челюсть/боковой сегмент, мм	
	Правая сторона <i>M ± m</i>	Левая сторона <i>M ± m</i>	Правая сторона <i>M ± m</i>	Левая сторона <i>M ± m</i>
1 группа	22,28 ± 3,9	22,26 ± 4,1	22,83 ± 3,4	22,81 ± 3,4
2 группа	22,14 ± 3,8	22,12 ± 3,6	22,72 ± 3,2	22,68 ± 3,6
3 группа	22,37 ± 3,7	22,36 ± 3,9	22,91 ± 3,1	22,90 ± 2,9
Среднее значение	22,26 ± 3,2	22,25 ± 3,6	23,82 ± 2,8	22,79 ± 3,0
Сумма ширины клыка, 1 и 2 временных моляров по Ветцелю	22,3 ± 4,2		22,85 ± 4,8	

Детей

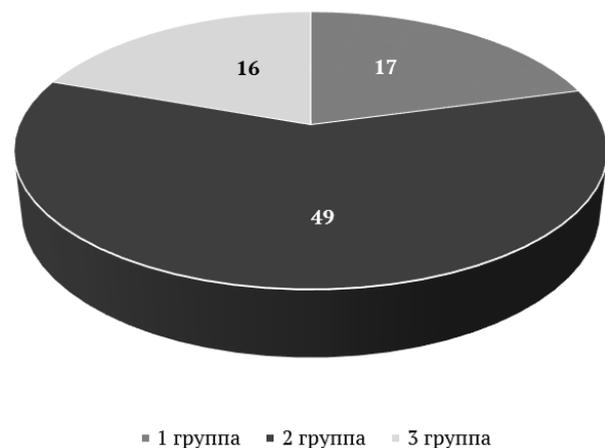


Рис. Группы обследуемых детей с временным прикусом, разделенные в зависимости от изменения длины бокового сегмента

Результаты и их обсуждение. Количество обследованных детей в 5-6 летнем возрасте с нормальной длиной бокового сегмента составило 1/5 от всех обследованных детей (20,73 %).

Количество детей, входящих во 2 группу с уменьшенной длиной бокового сегмента (59,76 %), было самым многочисленным (49). Уменьшение длины бокового сегмента в основном происходило из-за первичной или вторичной адентии у 46 детей (93,88 %). Скученное положение зубов в боковом сегменте отмечалось только у 3 обследуемых, что составило 6,12 % от 49 детей 2 группы (3,66 % от 82 обследованных детей).

Увеличение длины бокового сегмента у 16 детей 3 группы происходило во всех случаях из-за наличия

трём в области клыков, 1 и 2 временных моляров.

Выводы. Средние значения длины бокового сегмента у детей 5-6 лет с временным прикусом показывают, что на верхней челюсти часто превалирует нехватка места из-за раннего удаления временных зубов с осложненными формами кариеса, тогда как на нижней челюсти, чаще имеется избыток места в боковом отделе зубной дуги, продиктованный увеличением длины бокового сегмента в основном из-за наличия трем.

Литература / References

1. Бавлакова В.В., Файзулина Р.А., Мамхатова М.М. Раннее ортодонтическое лечение пациентов с частичной первичной адентией // Главный врач Юга России. 2019. № 3. С. 21–22 / Bavlakova VV, Fayzulina RA, Mamkhagova MM. Ranneye ortodonticheskoe lechenie patsientov s chasticheskoy pervichnoy adentiyey [Early orthodontic treatment of patients with partial primary adentia]. Glavnyy vrach Yuga Rossii. 2019;3:21-2. Russian.

2. Бавлакова В.В., Тюнин С.Д., Литвинова А.А., Зонина А.Д. Своевременное удаление временных зубов как профилактика зубочелюстных аномалий в постоянном прикусе // Главный врач Юга России. 2019. № 3. С. 46–47 / Bavlakova VV, Tyunin SD, Litvinova AA, Zonina AD. Svoevremennoye udaleniye vremennykh zubov kak profilaktika zubochelestnykh anomalii v postoyannom prikuse [Timely extraction of temporary teeth as a prevention of dental-jaw anomalies in permanent occlusion]. Glavnyy vrach Yuga Rossii. 2019;3:46-7. Russian.

3. Мехмани И.Г., Мехмани В.Р., Велиханова Н.А. Целесообразность методов восстановления зубного ряда при адентии после ортодонтического лечения в разных возрастных группах // Sciences of Europe. 2022. № 92. С. 32–40 / Mekhmani IG, Mekhmani VR, Velikhanova NA. Tselesoobraznost' metodov vosstanovleniya zubnogo ryada pri adentii posle ortodonticheskogo lecheniya v raznykh vozrastnykh gruppakh [The Feasibility of Methods for Restoring the Dental Arch in Edentia After Orthodontic Treatment in Different Age Groups]. Sciences of Europe. 2022;92:32-40. Russian.

4. Миллер О.В., Бакшеева С.Л., Майгуров А.А., Галонский В.Г. Влияние медико-биологических факторов риска и показателей здоровья детей раннего возраста на формирование временного прикуса // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2022. № 3. С. 29–34 / Miller OV, Bakshyeva SL, Maygurov AA, Galonskiy VG. Vliyaniye mediko-biologicheskikh faktorov riska i pokazateley zdorov'ya detey ranne-go vozrasta na formirovaniye vremennogo prikusa [The Influence of Medical and Biological Risk Factors and Health Indicators of Young Children

on the Formation of Temporary Occlusion]. Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M. K. Ammosova. Seriya: Meditsinskiye nauki. 2022;3:29-34. Russian.

5. Сайидов А.А. Проблема скученности передних зубов // Достижения науки и образования. 2018. № 17. С. 106–108 / Saidov AA. Problema skuchennosti perednykh zubov [The Problem of Crowding of Anterior Teeth]. Dostiizheniya nauki i obrazovaniya. 2018;17:106-8. Russian.

6. Токарев И.В., Рублевский Д.В. Изучение мезиодистального размера временных моляров нижней челюсти, как этиологического фактора тесного положения постоянных нижних резцов у детей в период смешанного прикуса // Стоматологический журнал. 2011. № 2. / Tokarevich IV, Rublevskiy DV. Izucheniye meziodistal'nogo razmera vremennykh molyarov nizhney chelyusti, kak etiologicheskogo faktora tesnogo polozheniya postoyannykh nizhnikh reztsov u detey v period smeshannogo prikusa [Study of the mesiodistal size of temporary molars in the lower jaw as an etiological factor of the close positioning of permanent lower incisors in children during the mixed dentition period]. Stomatologicheskii zhurnal. 2011;2. Russian.

7. Чуйкин С.В., Мухаметова Е.Ш., Акатьева Г.Г., Аверьянов С.В., Мухаметова Л.Р. Морфология временных и постоянных зубов. Методы обследования детей у стоматолога: учебное пособие. Уфа: ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», 2011. 144 с. / Chuykin SV, Mukhametova ESh, Akatyeva GG, Averyanov SV, Mukhametova LR. Morfologiya vremennykh i postoyannykh zubov. Metody obsledovaniya detey u stomatologa: uchebnoye posobiye [Morphology of temporary and permanent teeth. Methods of examination of children by a dentist: a textbook]. Ufa: GOOU VPO "Bashkirsky gosudarstvennyy meditsinskiy universitet Rozzdava"; 2011. Russian.

8. Lucas G.A. Orthodontics in Children and Impact of Malocclusion on Adolescents' Quality of Life // Pediatric Clinics of North America. 2018. Vol. 65, № 5. P. 995–1006 / Lucas GA. Orthodontics in Children and Impact of Malocclusion on Adolescents' Quality of Life. Pediatric Clinics of North America. 2018;65(5):995-1006.

9. Paglia L. Interceptive orthodontics: awareness and prevention is the first cure // European Journal of Paediatric Dentistry. 2023. Vol. 24, N 1. P. 5 / Paglia L. Interceptive orthodontics: awareness and prevention is the first cure. European Journal of Paediatric Dentistry. 2023;24(1):5.

10. Saccomanno S., Saran S., De Luca M., Fioretti P., Gallusi G. Prevention of malocclusion and the importance of early diagnosis in the Italian young population // European Journal of Paediatric Dentistry. 2022. Vol. 23, N 3. P. 178–182 / Saccomanno S, Saran S, De Luca M, Fioretti P, Gallusi G. Prevention of malocclusion and the importance of early diagnosis in the Italian young population. European Journal of Paediatric Dentistry. 2022;23(3):178-182.

Библиографическая ссылка:

Водолацкий В.М., Долгалев А.А., Угримова А.М., Турсунова Н.С., Кузнецова А.А., Наже М.Ю. Изучение длины бокового сегмента зубной дуги у детей с временным прикусом // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 6–8. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-6-8. EDN DNGWOR.

Bibliographic reference:

Vodolatskiy VM, Dolgalev AA, Ugrimova AM, Tursunova NS, Kuznetsova NS, Nazhe MYu. Izuchenie dliny bokovogo segmenta zubnoy dugi u detey s vremennym prikusom [Study of the length of the lateral segment of the dental arch in children with deciduous occlusion]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:6-8. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-6-8. EDN DNGWOR. Russian.



МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ФАКТОР РИСКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Е.А. ТАКОЕВА^{*,**,*}, А.К. ДЗЛИЕВА^{*}, Ж.В. ДЗАМПАЕВА^{**,*}, О.М. МРИКАЕВА^{***}, А.Р. ПАГАЕВА^{***}

^{*}Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, Респ. Северная Осетия-Алания, 362025, Россия

^{**}Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», ул. Вильямса, д. 1, с. Михайловское, Пригородный район, РСО-Алания, 363110, Россия

^{***}Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинский Государственный Университет» им. К.Л. Хетагурова, ул. Ватутина, д. 44-46, г. Владикавказ, Респ. Северная Осетия-Алания, 362025, Россия

Аннотация. Введение. Ожирение является очень распространенным заболеванием во всем мире. Ряд исследований доказали, что оно повышает восприимчивость к хроническому генерализованному пародонтиту. **Цель исследования** – провести сравнительный анализ состояния микроциркуляторного русла интактного пародонта у лиц с нормальным и повышенным индексом массы тела для выявления связи между ожирением и пародонтитом. **Материалы и методы исследования.** Всех обследованных разделили на 2 группы по индексу массы тела: 1 группа (контрольная) – ИМТ ≤ 25 (средний возраст $19,9 \pm 1,8$, средний вес $54,34 \pm 4,7$); 2 группа – ИМТ ≥ 25 ($n = 25$) (средний возраст $20,8 \pm 2,1$, средний вес $92,4 \pm 5,6$). УЗ-доплерографией оценивали параметры микроциркуляции. Анализировали данные с использованием GrafPad Prism 8.03 (США). **Результаты и обсуждение.** При сравнении параметров микроциркуляции в пародонте обнаружены различия систолической (Vas) ($p = 0,004$) скорости кровотока между 1 и 2 группами. При повышенном ИМТ наряду со снижением систолической скорости кровотока (Vas) ($p = 0,003$) во 2 группе снижалась и объемная систолическая скорость кровотока (Qas) ($p = 0,018$). Повышенный индекс массы тела изменяет и упруго-эластические свойства сосудов микроциркуляторного русла, а именно: достоверно повышается пульсационный индекс (индекс Гослинга) (PI) ($p = 0,03$). **Заключение.** На основании полученных результатов можно сделать вывод, что даже у здоровой молодежи отмечаются нарушения микрогемодинамики в интактном пародонте, что говорит о повышенном риске развития пародонтита у лиц с избыточным весом или ожирением как следствие хронического низкоинтенсивного воспаления и окислительного стресса. Соответственно, необходимо разрабатывать меры профилактики нарушений микрогемодинамики в пародонте для предотвращения возникновения и тяжелого течения хронического пародонтита при ожирении.

Ключевые слова: гипертензия, инсулинорезистентность, метаболический синдром, микроциркуляция, ожирение, пародонтит, грелин.

METABOLIC SYNDROME AS RISK FACTORS FOR CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Е.А. ТАКОЕВА^{*,**,*}, А.К. DZLIEVA^{*}, ZH.V. DZAMPAEVA^{**,*}, О.М. МРИКАЕВА^{***}, А.Р. ПАГАЕВА^{***}

^{*}Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “North-Ossetian State Medical Academy” of Ministry of Health Service of the Russian Federation, 40 Pushkinskaya str., Vladikavkaz, Republic of North Ossetia-Alania, 362025, Russia

^{**}Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Federal State Budgetary Institution of Science of Federal Scientific Centre “Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences”, 1 Wilyams str., Mikhailovskoe village, Prigorodny district, Republic of North Ossetia-Alania, 363110, Russia

^{***}Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North Ossetian State University after K.L. Khetagurov”, 44-46 Vatutina str., Vladikavkaz, Republic of North Ossetia-Alania, 362025, Russia

Abstract. Introduction. Obesity is a very common disease worldwide. It has been suggested that it increases susceptibility to chronic generalized periodontitis. **The aim of this study** was to assess the state of the microcirculatory bed of intact periodontal disease in individuals with normal and elevated body mass index to identify the relationship between obesity and periodontal disease. **Materials and methods.** All the examined were divided into 2 groups according to body mass index: group 1 (control) – BMI ≤ 25 (average age $19,9 \pm 2,1$, average weight $54,34 \pm 4,7$); Group 2 – BMI ≥ 25 ($n = 25$) (average age $20,8 \pm 2,34$, average weight $92,4 \pm 5,6$). The parameters of microcirculation were evaluated by Doppler ultrasound. Data was analyzed by GrafPad Prism 8.03 software (USA). **Results and discussion.** Comparing the parameters of microcirculation in the periodontium, differences in systolic (Vas) ($p = 0,004$) blood flow velocity between groups 1 and 2 were found. With an increased BMI, along with a decrease in systolic blood flow rate (Vas) ($p = 0,003$), the volumetric systolic blood flow rate (Qas) also decreased in group 2 ($p = 0,018$). An increased body mass index also changes the elastic properties of the vessels of the microcirculatory bed, namely: the pulsation index (Gosling index) (PI) significantly increases ($p = 0,03$). **Conclusion.** Based on the results obtained, it can be concluded that even healthy young people have disorders of microcirculation in the periodontal, which indicates an increased risk of periodontitis in overweight or obese people as a consequence of chronic inflammatory

state and oxidative stress. Accordingly, it is necessary to develop measures to prevent violations of microcirculation in the periodontal to prevent the occurrence and severe course of inflammatory periodontal diseases in obesity.

Key words: hypertension, insulin resistance, metabolic syndrome, microcirculation, obesity, periodontitis.

Введение. *Метаболический синдром* (МС) – быстро распространяющаяся эпидемия XXI века [17]. МС повышает риск возникновения сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, атеросклероза [3-6, 8, 9]. Кроме того, было высказано предположение, что ожирение является фактором риска развития и тяжелого течения хронического пародонтита [20] – воспалительно-деструктивное заболевание, при котором активация иммунной системы, в первую очередь в защитных целях, в конечном итоге приводит к деструкции пародонта за счет синтеза и высвобождения цитокинов, провоспалительных медиаторов и металлопротеиназ [9, 16]. Ряд исследований выявили патогенетические механизмы, посредством которых метаболический синдром и хронический генерализованный пародонтит негативно влияют друг на друга [12, 18]. Метаболический синдром сопровождается изменением метаболизма, в частности, липидного, митохондриальной дисфункцией, низкоинтенсивным воспалением, окислительным стрессом, которые способствуют возникновению системной дисфункции эндотелия [13]. Поэтому актуальным является выявление доклинических нарушений микрогемодинамики в пародонте у лиц с ожирением для разработки методов лечения и профилактики.

Цель исследования – изучение особенностей микроциркуляции интактного и при хроническом генерализованном пародонтите пародонта у лиц с нормальным и повышенным индексом массы тела, ожирением.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено при участии студентов-медиков ФГБОУ ВПО СОГМА. Критерии включения: лица мужского и женского пола 18-25 лет; отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний. В исследование не включались участники в возрасте меньше 18 и старше 25 лет. После получения информированного согласия оценивали микроциркуляцию тканей пародонта ультразвуковой доплерографией (Минимакс-доплер-К, датчик 25 МГц, Санкт-Петербург, Россия). Оцениваемые параметры: *Vas* – систолическая скорость кровотока; *Vam* – средняя скорость кровотока; *Vakd* – диастолическая скорость кровотока; *Qas* – систолическая объемная скорость кровотока; *Qam* – средняя объемная скорость кровотока; *PI* – индекс пульсации (индекс Гослинга); *RI* – индекс периферического сопротивления (индекс Пурселло). Микроциркуляцию пародонта оценивали в 6 точках свободной десны в области 15-16, 21, 25-26, 36-35, 41, 45-46.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²), затем студентов делили на 2 группы по индексу массы тела и окружности талии (ОТ):

1. контрольная группа – ИМТ ≤ 25 (*n* = 25) (средний возраст 19,9 ± 1,8, средний вес 54,34 ± 4,7); окружность талии девушек ≤ 88, юношей ≤ 102 (согласно рекомендациям ВОЗ).

2. основная группа – ИМТ ≥ 25 (*n* = 25) (средний возраст 20,8 ± 2,1, средний вес 92,4 ± 5,6); окружность талии девушек ≥ 88, юношей ≥ 102 (согласно рекомендациям ВОЗ).

Анализ данных проводили программой *Statistica 10.0* («StatSoft, Inc», Россия). Независимые группы сравнивали с применением критерия Крускала-Уоллиса. Данные представлены в виде *Me(Q1;Q3)*. *p* < 0,05 – статистически значимые отличия.

Результаты и их обсуждение. В исследуемых группах выявлены статистически значимые различия систолической (*Vas*) (*p* = 0,004) скорости кровотока между контрольной и основной группами (табл. 1).

Таблица 1

Динамика *Vas*, *Vam*, *Vakd* в группах обследованных

Параметры	Контроль (1 группа) ИМТ ≤ 25	ИМТ ≥ 25
<i>Vas</i>	0,84 (0,79; 0,96)	0,62 (0,54; 0,63)*
<i>Vam</i>	0,16 (0,15; 0,19)	0,14 (0,16; 0,18)
<i>Vakd</i>	0,08 (0,06; 0,09)	0,06 (0,04; 0,07)

Примечание: систолическая (*Vas*), средняя (*Vam*), диастолическая (*Vakd*) скорости кровотока; результаты представлены в *Me(Q1;Q3)*, *p* < 0,05; * – к контролю

При ИМТ ≥ 25 снижались объемные скорости кровотока: *Qas* (*P* = 0,018) и *Qam* на 19,47 % и 9,5 % соответственно (рис. 1).

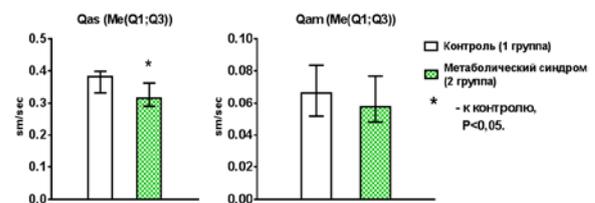


Рис. 1. Динамика *Qas*, *Qam* во всех группах обследованных, МС – метаболический синдром, систолическая объемная (*Qas*), средняя объемная (*Qam*) скорости кровотока; результаты представлены в *Me(Q1;Q3)*, *p* < 0,05; * – к контролю

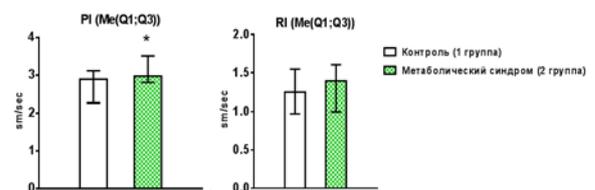


Рис. 2. Динамика *PI*, *RI* во всех группах обследованных, *PI* – индекс пульсации (индекс Гослинга), *RI* – индекс периферического сопротивления (индекс Пурселло); результаты представлены в *Me(Q1;Q3)*, *p* < 0,05; * – к контролю

Отмечалось повышение сосудистого сопротивления, а именно, увеличивались *PI* (пульсационный индекс Гослинга) ($p = 0,03$), а также тенденция к повышению индекса периферического сопротивления (индекс Пурселло) (*RI*) (рис. 2).

Полученные результаты можно объяснить следующим образом. Жировая ткань является источником адипокинов – фактора некроза опухоли- α (*TNF- α*), *IL-1 β* , *IL-6* [11, 14], которые способствуют развитию окислительного стресса в пародонте с потенциалом уменьшения антиоксидантной способности его тканей и рекрутированию иммуновоспалительных клеток, выработке протеаз и резорбции кости [10]. Соответственно повышается риск возникновения и тяжелого течения хронического генерализованного пародонтита [11]. Более того в клетках и межклеточном матриксе соединительной ткани пародонта низкое содержание ферментов антиоксидантной защиты, поэтому они не устойчивы к избытку продуктов свободнорадикального окисления, подавляющих синтез коллагена. Активированные бактериями зубной бляшки макрофаги выделяют противовоспалительные цитокины интерлейкин- 1β (*IL-1 β*) и фактор некроза опухолей (*TNF- α*) [7, 19]. Соответственно, потенцирование выработки провоспалительных интерлейкинов (*IL-1 β* и *TNF- α*) при ожирении и хроническом пародонте ведет к более тяжелому течению последнего. Более того, *TNF- α* повышает экспрессию молекул адгезии (*ICAM-1* и *VCAM-1*), стимулирующих синтез матриксных металлопротеиназ, активирует остеокласты, в результате, разрушается соединительная и костная ткань пародонта [2].

Возможно, еще одним возможным патофизиологическим механизмом, связывающим две патологии, являются гормоны, регулирующие аппетит. Аппетит регулируется адипокином лептином, а также противовоспалительным гормоном грелином, который его стимулирует. Грелин, который первоначально был идентифицирован как гормон, секретлируемый главным образом клетками желудочно-кишечного тракта, играет решающую роль в регуляции нескольких физиологических процессов, таких как потребление пищи, энергетический баланс и масса тела, а также сон и память [15]. До настоящего времени лишь несколько исследований были сосредоточены на роли грелина при пародонтите и изучали, может ли он участвовать в регуляции его воспалительных реакций. Недавно доказали, что уровень грелина в сыворотке крови снижается при ожирении, что может привести к усилению воспаления и разрушения пародонта у лиц с ожирением [20].

Выводы. Низкоинтенсивное хроническое воспаление, окислительный стресс и системная дисфункция эндотелия – ключевые патогенетические звенья изменений микроциркуляции, которые усиливают воспалительные и деструктивные процессы в пародонте. Результаты исследования позволяют сделать вывод, что даже у здоровой молодежи с

повышенным индексом массы тела без патологии пародонта отмечаются нарушения микроциркуляции в пародонте, соответственно, необходимо разрабатывать меры профилактики данных нарушений для предотвращения возникновения и тяжелого течения хронического генерализованного пародонтита.

Литература / References

1. Лепеева Н.А., Ермолаева А.Н., Шишкин Л.А. Состояние тканей пародонта у больных метаболическим синдромом // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2012. № 3. С. 145–152 / Lepeyeva NA, Ermolaeva AN, Shishkin LA. Sostoyaniye tkanei parodonta u bol'nykh metabolicheskim sindromom [Condition of periodontal tissues in patients with metabolic syndrome]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina. 2012;3:145-52. Russian.
2. Сабирова А.И. Цитокиновый статус у больных генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2016. Т. 16, № 7. С. 102–105 / Sabirova AI. Tsitokinovyy status u bol'nykh generalizovannym parodontitom i metabolicheskim sindromom [Cytokine status in patients with generalized periodontitis and metabolic syndrome]. Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta. 2016;16(7):102-5. Russian.
3. Токарева С.В., Токарев А.Р., Панышина М.В. Способы выявления кардиометаболического риска у людей с висцеральным ожирением и возможности его комплексной коррекции методами лазерного излучения и транскраниальной электростимуляции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf> (дата обращения 23.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16496 / Tokareva SV, Tokarev AR, Panshina MV. Sposoby vyjavleniya kardiometabolicheskogo riska u ludej s visceral'nym ozhireniem i vozmozhnosti ego kompleksnoj korrekcii metodami lazernogo izlucheniya i transkraniyal'noj jelektrostimuljacji (obzor literatury) [Methods to identify cardiometabolic risk in people with visceral obesity and the possibilities of its complex correction by methods of laser radiation and transcranial electrostimulation (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 23];4 [about 16 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16496.
4. Хадарцев А.А., Токарева С.В. Бурый жир в жизнедеятельности человека (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №2. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/3-4.pdf> (дата обращения 19.04.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-3-4 / Khadartsev AA, Tokareva SV. Buryj zhir v zhiznedejatel'nosti cheloveka (obzor literatury) [Brown fat in human life (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Apr 19];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/3-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-3-4.
5. Хадарцев А.А., Токарева С.В., Константинова Д.А. К патогенезу ожирения и обоснованию его немедикаментозной коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №5. Публикация 1-15. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-15.pdf> (дата обращения 23.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16749 / Khadartsev AA, Tokareva SV, Konstantinova DA. K patogenezu ozhireniya i obosnovaniyu ego nemedikamentoznoj korrekcii (obzor literatury) [On the pathogenesis of obesity and the justification of its non-drug correction (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Oct 23];5 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-15.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16749.
6. Bui F.Q., Almeida-da-Silva C.L., Huynh B. Association between periodontal pathogens and systemic disease // Biomed J. 2019. Vol. 42, N 1. P. 27–35 / Bui FQ, Almeida-da-Silva CL, Huynh B. Association between periodontal pathogens and systemic disease. Biomed J. 2019;42(1):27-35.
7. Gonçalves T.E., Zimmermann G.S., Figueiredo L.C. Local and serum levels of adipokines in patients with obesity after periodontal therapy: one-year follow-up // J Clin Periodontol. 2015. Vol. 42. P. 431–439 /

Gonçalves TE, Zimmermann GS, Figueiredo LC, et al. Local and serum levels of adipokines in patients with obesity after periodontal therapy: one-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 2015;42:431-9.

8. Gueembe M.J., Fernandez-Lazaro C.I., Sayon-Orea C. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort // *Cardiovascular Diabetology*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 195 / Gueembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;20(1):195.

9. Gurav A.N. The association of periodontitis and metabolic syndrome // *Dent Res J (Isfahan)*. 2014. N 1. P. 1–10 / Gurav AN. The association of periodontitis and metabolic syndrome. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014;1:1-10.

10. Jepsen S., Suvan J., Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity // *Periodontol 2000*. 2020. Vol. 83, N 1. P. 125–153 / Jepsen S, Suvan J, Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):125-53.

11. Lamont R.J., Koo H., Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions // *Nat Rev Microbiol*. 2018. Vol. 16, N 12. P. 745–759 / Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(12):745-59.

12. Li J.S., Fan L.Y., Yuan M.D., Xing M.Y. Salidroside Inhibits Lipopolysaccharide-ethanol-induced Activation of Proinflammatory Macrophages via Notch Signaling Pathway // *Curr Med Sci*. 2019. Vol. 39. P. 526–533 / Li JS, Fan LY, Yuan MD, Xing MY. Salidroside Inhibits Lipopolysaccharide-ethanol-induced Activation of Proinflammatory Macrophages via Notch Signaling Pathway. *Curr Med Sci*. 2019;39:526-33.

13. Lozano I., Van der Werf R., Bietiger W. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications // *Nutr Metab (Lond)*. 2016. Vol. 25, N 13. P. 15 / Lozano I, Van der Werf R, Bietiger W. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;25(13):15.

14. Ma N., Yang D., Okamura H, Teramachi J. Involvement of interleukin-23 induced by Porphyromonas endodontalis lipopolysaccharide in osteoclastogenesis // *Mol. Med. Rep*. 2017. Vol. 15, N 2. P. 559–566 / Ma N, Yang D, Okamura H, Teramachi J. Involvement of interleukin-23 induced by Porphyromonas endodontalis lipopolysaccharide in osteoclastogenesis. *Mol. Med. Rep*. 2017;15(2):559-66.

15. Mohamed H.G., Idris S.B., Mustafa M. Impact of chronic periodontitis on levels of glucoregulatory biomarkers in gingival crevicular fluid of adults with and without type 2 diabetes // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10. P. e0127660 / Mohamed HG, Idris SB, Mustafa M. Impact of chronic periodontitis on levels of glucoregulatory biomarkers in gingival crevicular fluid of adults with and without type 2 diabetes. *PLoS ONE*. 2015;10:e0127660.

16. Nazir M., Al-Ansari A., Al-Khalifa K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific World Journal*. 2020. Vol. 2020. P. 2146160 / Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific World Journal*. 2020;2020:2146160.

17. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome // *Curr Hypertens Rep*. 2018. Vol. 30, N 2. P. 12 / Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;30(2):12.

18. Suvan J.E., Finer N., D'Aiuto F. Periodontal complications with obesity // *Periodontol 2000*. 2018. Vol. 1. P. 98–128 / Suvan JE, Finer N, D'Aiuto F. Periodontal complications with obesity. *Periodontol 2000*. 2018;1:98-128.

19. Thanakun S., Pornprasertsuk-Damrongsri S., Izumi Y. Increased oral inflammation, leukocytes, and leptin, and lower adiponectin in overweight or obesity // *Oral Dis*. 2017. Vol. 23. P. 956–965 / Thanakun S, Pornprasertsuk-Damrongsri S, Izumi Y. Increased oral inflammation, leukocytes, and leptin, and lower adiponectin in overweight or obesity. *Oral Dis*. 2017;23:956-65.

20. Yılmaz G., Kirzioğlu F.Y., Doğuç D.K. Ghrelin levels in chronic periodontitis patients // *Odontology*. 2014. Vol. 102. P. 59–67 / Yılmaz G, Kirzioğlu FY, Doğuç DK, et al. Ghrelin levels in chronic periodontitis patients. *Odontology*. 2014;102:59-67.

Библиографическая ссылка:

Такоева Е.А., Дзлиева А.К., Дзампаева Ж.В., Мрикаева О.М., Пагаева А.Р. Метаболический синдром как фактор риска хронического генерализованного пародонтита // *Вестник новых медицинских технологий*. 2025. № 1. С. 9–12. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-9-12. EDN DLJUNQ.

Bibliographic reference:

Takoeva EA, Dzlueva AK, Dzampaeva ZhV, Mrikaeva OM, Pagaeva AR. Metabolicheskij sindrom kak faktor riska hronicheskogo generalizovannogo parodontita [Metabolic syndrome as risk factors for chronic generalized periodontitis]. *Journal of New Medical Technologies*. 2025;1:9-12. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-9-12. EDN DLJUNQ. Russian.

УДК: 616-037 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-13-17 EDN XVKXZO

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕРРИТИНА СЛЮНЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**О.В. СЕЛЕЗНЁВА^{*,**}, Т.А. КУЗНЕЦОВА^{**}, М.А. КОМАРОВ^{**}^{*}ООО "Идеал", пер. Рыночный, д. 5 помещ. 46, ком. 19, г. Орёл, 302001, Россия^{**}ФГБОУ ВО Орловский Государственный Университет имени И.С. Тургенева, ул. Комсомольская, д. 25, г. Орел, 302026, Россия

Аннотация. Цель исследования – определение уровня ферритина слюны у здоровых и детей с железодефицитной анемией для обоснования применения этого метода в амбулаторной педиатрической практике. **Материалы и методы исследования.** На базах двух бюджетных образовательных и лечебно-оздоровительного учреждений г. Орла стоматологом и педиатром проводилось двухэтапное обследование подростков (с 12 до 18 лет девочек; с 13 до 18 мальчиков). На первом этапе проведено сплошное обследование 510 подростков с определением гемоглобина чек-тестом и выявлением налета Пристли. На втором этапе методом пара-копий сформированы две группы: дети с налетом Пристли ($n = 106$) и группа здоровых детей ($n = 119$). Показатели гемоглобина исследовались чек-тестом и на гематологическом анализаторе, ферритин сыворотки и слюны определялись методом латексной иммунотурбидиметрии. Результаты и обсуждения. В 9,8 % случаев у обследованных выявлен налёт Пристли на фоне снижения показателей гемоглобина менее 120 г/л. Чувствительность метода составила 87 %, специфичность 88 %, что указывает на диагностическую значимость этого признака. Полученные показатели ферритина сыворотки (103–115 мкг/л; Me = 110) и ферритина слюны (97 – 110 мкг/л; Me = 105) в группе здоровых детей имеют сильную прямую корреляцию ($r = 89.05$ %), что позволяет использовать неинвазивный метод определения ферритина слюны для оценки пула железа. У детей с налётом Пристли и гемоглобином ниже 120 г/л ферритин слюны составил 145–155 мкг/л; Me = 149, что в 1,5 раза выше показателя сыворотки (95–103 мкг/л; Me = 100) и свидетельствует об атрофии эпителия слизистой полости рта, характерной для железодефицитной анемии. Выявление налёта Пристли при рутинном осмотре педиатром полости рта с последующим определением ферритина слюны, уровень которого окажется > 105 мкг/л, является обоснованием для диетической и медикаментозной коррекции железодефицитной анемии.

Ключевые слова: дети, железодефицитная анемия, гемоглобин, налет Пристли, или *Black Stains*, сывороточный ферритин, ферритин слюны.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF SALIVARY FERRITIN FOR DIAGNOSIS OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN IN AMBULATORY SETTINGSO.V. SELEZNOVA^{*,**}, T.A. KUZNETSOVA^{**}, M.A. KOMAROV^{**}^{*}LLC "Ideal", 5 Market lane. room. 46, room 19, region Orlovskaya, Orel, 302001, Russia^{**}Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Oryol State University named after I.S. Turgenev", Komsomolskaya St., 25, Oryol, 302026, Russia

Abstract. Purpose of the study was to determine the level of salivary ferritin in healthy children and children with iron deficiency anemia (IDA) to justify the use of this method in outpatient pediatric practice. **Materials and methods.** In two public educational and health institutions in Oryol, a two-step examination of adolescents (girls aged 12–18; boys aged 13–18) was conducted by a dentist and a pediatrician. At the first stage, a comprehensive examination of 510 adolescents was carried out, with hemoglobin levels determined by a check-test and the detection of Priestly plaque. At the second stage, two groups were formed using the para-copies method: children with Priestly plaque ($n = 106$) and a group of healthy children ($n = 119$). Hemoglobin levels were measured using a check-test and a hematological analyzer, while serum and salivary ferritin levels were determined using latex immunoturbidimetry. **Results and discussion.** Priestly plaque was found in 9.8 % of the examined children with reduced hemoglobin levels below 120 g/L. The sensitivity of the method was 87 %, and specificity was 88 %, indicating the diagnostic significance of this sign. Serum ferritin levels (103–115 µg/L; $M = 110$) and salivary ferritin levels (97–110 µg/L; $M = 105$) in the group of healthy children showed a strong direct correlation ($r = 89.05$ %), allowing the use of the non-invasive salivary ferritin determination method to assess iron stores. In children with Priestly plaque and hemoglobin levels below 120 g/L, salivary ferritin levels ranged from 145–155 µg/L; $Me = 149$, which was 1.5 times higher than serum ferritin (95–103 µg/L; $Me = 100$), indicating atrophy of the oral mucosal epithelium characteristic of IDA. Detection of Priestly plaque during routine pediatric oral examination followed by salivary ferritin determination (with levels > 105 µg/L) justifies dietary and pharmacological correction of IDA.

Keywords: children, iron deficiency anemia, hemoglobin, Priestly plaque or Black Stains, serum ferritin, salivary ferritin.

Введение. Железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из наиболее распространенных видов анемии как самостоятельное заболевание, и как значимое коморбидное состояние. В детской популяции

пики ЖДА приходится на ранний и подростковый возраст. По данным ВОЗ, 2016 г., глобальная распространенность анемии среди детей в возрасте до 5 лет составляет 42 % [7]. В РФ, по данным разных авторов,

показатель распространенности ЖДА среди детского населения варьирует в интервале 6-40 % [8]. По данным Фисюна И.В. с соавт., в Орловской области на ЖДА приходится более 90 % случаев анемии с преобладанием легкой степени (*Hb*-119-90 г/л) [9].

Участковый педиатр первый сталкивается с проблемой выявления ЖДА, особенно в отсутствии четких признаков анемического и/или сидеропенического синдромов, что характерно для легкой степени ЖДА. Для подтверждения диагноза анемии, выявляемой по сниженному уровню *Hb*, а именно ЖДА, необходимо исследование сывороточного ферритина, что связано с инвазивностью манипуляции и трудностями забора венозной крови. В этой связи для постановки ЖДА актуальным является поиск специфичных и малоинвазивных методик, в частности, исследование ферритина слюны.

Цель работы – определение уровня ферритина слюны у здоровых и детей с железодефицитной анемией для обоснования применения этого метода в амбулаторной педиатрической практике.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе следующих учреждений: Бюджетное профессиональное образовательное учреждение Орловской области «Мезенский педагогический колледж» № 2; Муниципальное бюджетное общеобразовательное учреждение, средняя общеобразовательная школа № 17 г. Орла; Бюджетное учреждение Орловской области «Детский санаторий «Орловчанка».

На I этапе проводилось сплошное обследование 510 детей (от 12 лет – девочки, 13 – мальчики до 17 лет 11 месяцев 29 дней) с постоянным зубным рядом при получении информированного согласия на обследование, подписанного законным представителем ребенка или самим пациентом в возрасте старше 15 лет. Задача этого этапа исследования – выявить изменения со стороны полости рта, свидетельствующие о *железодефицитном состоянии* (ЖДС), доступные педиатру при рутинном осмотре. Основываясь на ряде зарубежных исследований, в качестве такого признака нами определен налет Пристли, или *Black Stains* (BS) – точечные или сливающиеся в полосу отложения сульфида железа черного цвета на вестибулярной поверхности в области цервикальной эмали, чаще моляров и премоляров [5, 6]. Для оценки BS как диагностического критерия ЖДС использовались стандартные формулы для расчёта чувствительности и специфичности теста.

Стоматологический статус подростков определялся специалистом стоматологом с использованием стоматологического зеркала, индивидуального для каждого ребенка; соматический статус (сбор анамнеза, физикальное обследование и анализ амбулаторных карт (Ф.112/у) – педиатром. У всех детей определялся гемоглобин *капиллярной крови* (*Hb*) на биохимическом анализаторе крови *EasyTouchGCHb* с

помощью тест-полосок (производитель Биоптик Технолоджи, Инк).

Критерии включения и исключения для I этапа приведены в табл. 1.

Таблица 1

Критерии включения и исключения на I этапе

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст: 12-17 лет 11 мес. 29 дней для девочек; 13-17 лет 11 мес. 29 дней для мальчиков	Невозможность наблюдения в катанезе
Постоянное проживание на территории Орловской области	Зубочелюстно-лицевые аномалии и наличие металлоконструкций
Информированное согласие на использование результатов обследования с научной целью, подписанное законным представителем или ребенком старше 15 лет	Дети с особыми потребностями в медицинской помощи или ограниченными возможностями по здоровью
	Несоответствие критериям включения

На II этапе в тех же, как и на I этапе исследования, образовательных и оздоровительных учреждениях проводилось выборочное обследование 225 детей с формированием методом пара-копий двух групп: в группу «А» вошло 106 детей с BS; в группу «Б» – 119 здоровых детей. Стоматологический статус подростков определялся специалистом стоматологом с использованием стоматологического зеркала, индивидуального для каждого ребенка; соматический статус (сбор анамнеза, физикальное обследование и анализ амбулаторных карт (Ф112/у) – педиатром.

Определялся *Hb* капиллярной крови (на биохимическом анализаторе крови *EasyTouchGCHb* с помощью тест-полосок, производитель Биоптик Технолоджи, Инк) и *Hb* венозной крови (на автоматическом гематологическом анализаторе); показатели ферритина сыворотки и слюны исследовались методом латексной иммунотурбидиметрии с использованием поликлональных антител против ферритина человека (на биохимическом анализаторе *XL-640*, страна – производитель Китай). Слюна собиралась стоматологическим слюноотсосом из полимерного материала в стерильную пробирку с конусным дном (объем 5 мл). Перед сбором слюны участников просили не употреблять пищу, не пить, не курить, не чистить зубы как минимум за 1 час до сбора слюны. При сборе анамнеза выяснялся факт использования цельного молока (≥ 500 мл/сут.) или молочных продуктов (сыр, творог > 100 г/сут.) в рационе питания. Данные о пациентах (переменные) подлежали регистрации непосредственно после получения в электронной таблице-регистре формата *Microsoft EXEL*.

Критерии включения и исключения для II этапа приведены в табл. 2, 3.

Таблица 2

Критерии включения и исключения II этапа, группа «А»

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст: 12-17 лет 11 мес. 29 дней для девочек; 13-17 лет 11 мес. 29 дней для мальчиков	Невозможность наблюдения в анамнезе
Постоянное проживание на территории Орловской области	Симптомы острого воспалительного процесса или обострения хронического
Информированное согласие на использование результатов обследования с научной целью, подписанное законным представителем или ребенком старше 15 лет	Зубочелюстно-лицевые аномалии и наличие металлоконструкций
Показатель $Hb < 120$ г/л	Дети с особыми потребностями в медицинской помощи или ограниченными возможностями по здоровью
Наличие Black Stains	Несоответствие критериям включения

Таблица 3

Критерии включения и исключения II этапа, группа «Б»

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст: 12-17 лет 11 мес. 29 дней для девочек 13-17 лет 11 мес. 29 дней для мальчиков	Невозможность наблюдения в анамнезе
Постоянное проживание на территории Орловской области	Острые воспалительные изменения в полости рта
Информированное согласие на использование результатов обследования с научной целью, подписанное законным представителем или ребенком старше 15 лет	Зубочелюстно-лицевые аномалии и наличие металлоконструкций
Показатель $Hb > 120$ г/л	Дети с особыми потребностями в медицинской помощи или ограниченными возможностями по здоровью
	Наличие Black Stains
	Не соответствие критериям включения

Переменные регистрировались в электронной таблице формата *Microsoft EXCEL*. Для статистической обработки данных применялся пакет прикладных программ *STATISTICA 6.0* (*StatSoft Inc.*, США). При анализе количественных переменных, соответствие вида распределения выборок признаку закона нормального распределения проводилось с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные с нормальным распределением величин описывались в формате $M(SD)$, где M – размер среднего значения, SD – стандартное отклонение. Количественные величины, не соответствующие нормальному распределению, представлялись в формате $Me(A; B)$, где Me – медиана, A и B – соответственно 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квартили). Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t -критерия Стьюдента

для независимых выборок. Сравнение данных из совокупностей с распределением, отличающемуся от нормального, проводилось с применением критерия Манна-Уитни. В случае, если одна из сравниваемых групп переменных соответствовала критериям закона нормального распределения, а другая нет, сравнение проводилось непараметрическим методом (Манна-Уитни). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом медицинского института «ОГУ им. И.С. Тургенева». При формировании базы данных все сведения об участниках были деперсонализированы.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов I этапа исследования показал, что лишь 25 % ($n = 127$) детей оказались стоматологически и соматически здоровы. Среди стоматологической патологии преобладали гингивиты 25,8 % ($n = 132$), стоматиты 22,4 % ($n = 114$) и кариес 17 % ($n = 87$). В 9,8 % случаев встретился BS ($n = 50$). Все дети с BS имели показатель гемоглобина ниже референсного значения ($ref. \geq 120$ г/л), что соответствовало легкой степени анемии. При этом из анамнеза детей с BS выявлен факт употребления цельного молока (≥ 500 мл/сут) или молочных продуктов (сыр, творог > 100 г/сут.) Связь ЖДА с употреблением цельного молока объясняется как микродиapedезными кишечными кровотечениями, так и снижением абсорбции железа. При этом появление BS в ряде зарубежных исследований объясняется взаимодействием микробиоты «черного пятна» с белком лактоферрином, как эндогенным (слюна), так и экзогенным (молочные продукты) под воздействием специфических изменений слизистой рта при ЖДА [1].

Нами были рассчитаны показатели чувствительности и специфичности *налета Пристли* (BS) по общеизвестным формулам. Для расчёта специфичности мы исключили анемию воспаления как транзиторное состояние (17 случаев из 50). В итоге получены следующие данные:

$$\text{Чувствительность } (Se) = \frac{50}{57} \times 100\% = 87\%$$

$$\text{Специфичность } (Sp) = \frac{127}{144} \times 100\% = 88\%$$

То есть, *налет Пристли* (BS) имеет диагностически значимые показатели специфичности и чувствительности и может быть использован в качестве предиктора ЖДС.

В ходе II этапа у всех детей группы «А» показатель гемоглобина был ниже референсного значения ($ref \leq 120$ г/л; ИКР – 108-115 г/л; Me – 112 г/л), что соответствовало легкой степени анемии, а у детей группы Б – нормальный уровень $Hb > 120$ г/л (ИКР – 127-138 г/л; Me – 132 г/л), при этом данные при параллельном определении Hb ЧЕК-тестом и в венозной крови (рис. 1, 2) не имели достоверной разницы, то есть, возможен выбор любого из этих методов для определения уровня Hb с приоритетом к

использованию малоинвазивного ЧЕК-теста.

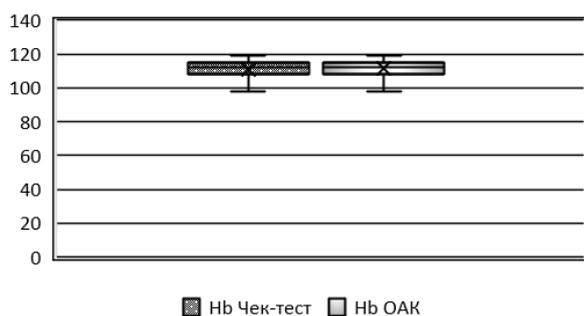


Рис. 1. Сравнение показателей гемоглобина, полученных ЧЕК-тестом и на автоматическом гематологическом анализаторе в группе «А»

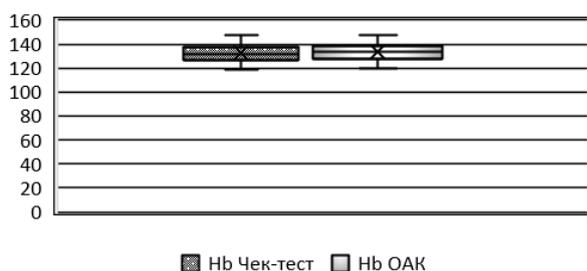


Рис. 2. Сравнение показателей гемоглобина, полученных ЧЕК-тестом и на автоматическом гематологическом анализаторе в группе «Б»

Интерквартильный размах (ИКР) ферритина сыворотки в группе «Б» составил от 103,5 до 115 мкг/л ($Me = 110$). Показатель ферритина слюны у этих же детей имел меньший интерквартильный размах и находился в диапазоне от 97 до 110 мкг/л ($Me = 105$). Согласно рис. 3, данные показатели находились практически в одном диапазоне, что свидетельствует о практически равной их информативности в демонстрации пула железа в организме и обосновывает возможность использования слюны для неинвазивного определения уровня ферритина.

Следует отметить, что ферритин сыворотки крови как белок острофазного воспаления имеет ограничения в качестве маркера ЖДА, так как повышается при инфекционных, неопластических процессах, заболеваниях печени и др. Его биологическая роль многообразна и недостаточно изучена; как накопитель железа СФ защищает организм от бактериальных агентов; иммуносупрессивное влияние СФ в качестве механизма саногенеза описан у пациентов с тяжелым течением SARS-COV 2 [3]. Публикаций, где бы рассматривались изменения сывороточного ферритина при других вирусных заболеваниях, как и данных об уровне ферритина слюны при воспалительных процессах, в доступной литературе нам не встретилось.

Согласно данным рис. 4, ИКР ферритина сыворотки у детей группы «А» колебались от 95 до 103 мкг/л ($Me = 100$), что ниже аналогичного

показателя у детей из группы «Б». Показатель ферритина слюны в группе «А» имел больший интерквартильный размах и находился в диапазоне от 145 до 155 мкг/л ($Me = 149$), что в 1,5 раза выше по сравнению с показателями ферритина сыворотки. Такая же закономерность отражена в статье Jagannathan и соавт. [4]. Подобные изменения можно объяснить морфофункциональными (атрофия) и метаболическими нарушениями (снижением активности цитохромоксидазы и других железозависимых ферментов) в эпителиальных клетках слизистой полости рта с выбросом железосвязывающих белков (лактоферрин, ферритин слюны и др.), что характерно для ЖДА.

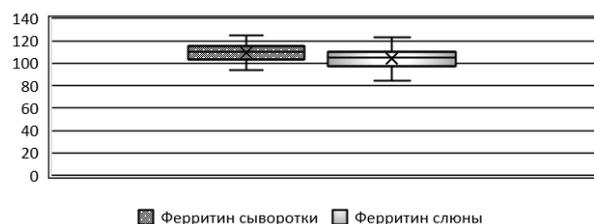


Рис. 3. Сравнительный анализ показателей ферритина слюны и сыворотки в группе «Б»

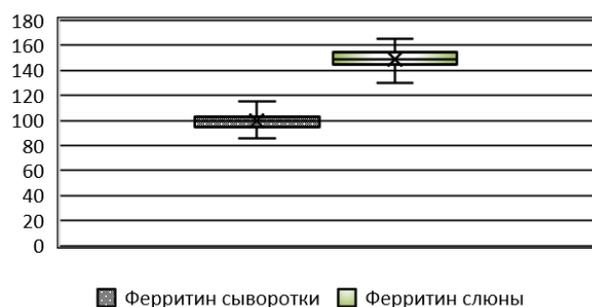


Рис. 4. Сравнительный анализ показателей ферритина слюны и сыворотки в группе «А»

Заключение. У здоровых детей школьного возраста показатели ферритина сыворотки 103-115 мкг/л ($Me = 110$) и ферритина слюны 97-110 мкг/л ($Me = 105$) имеют сильную прямую корреляцию ($r = 89.05\%$), что позволяет использовать неинвазивный метод определения ФСл для оценки пула железа. Повышение уровня ферритина слюны $> 97-110$ мкг/л ($Me=105$) свидетельствует о ЖДА. Выявление BS при рутинном осмотре педиатром полости рта с последующим определением ферритина слюны, уровень которого окажется > 105 мкг/л, является обоснованием для диетической и медикаментозной коррекции ЖДА.

Литература / References

1. Румянцев А.Г., Захарова И.Н., Чернов В.М., Тарасова И.С., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Звонкова Цн.Г., Мачнева Е.Б., Лазарева С.И., Васильева Т.М. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на нее влияющие // МС. 2015. № 6. / Rumyantsev AG, Zakharova IN, Chernov VM, Tarasova IS, Zaplatnikov AL, Korovina NA, Borovik TE, Zvonkova TsN, Machneva EB, Lazareva SI, Vasilieva TM. Rasprostranennost' zhelezo-defitsitnykh

sostoyaniy i faktory, na neyo vliyayushchiye [Prevalence of Iron Deficiency States and Factors Influencing Them]. MS. 2015;6. Russian.

2. Фисюн И.В., Кузнецова Т.А. Заболеваемость и распространенность железодефицитной анемии легкой и средней степени тяжести среди детей Орловской области // Российский педиатрический журнал. 2022. Т. 3, № 1. С. 325. EDN ORHDDS / Fisyun IV, Kuznetsova TA. Zabolevayemost' i rasprostranennost' zhelezo-defitsitnoy anemii legkoy i sredney stepeni tyazhesti sredi detey Orlovskoy oblasti [Incidence and Prevalence of Mild and Moderate Iron Deficiency Anemia Among Children in the Oryol Region]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2022;3(1):325. EDN ORHDDS. Russian.

3. Andrews S.C., Robinson A.K., Rodríguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis // FEMS Microbiol Rev. 2005. Vol. 27, N 2-3. P. 215–237. DOI: 10.1016/S0168-6445(03)00055-X / Andrews SC, Robinson AK, Rodríguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. FEMS Microbiol Rev. 2005;27(2-3):215-37. DOI: 10.1016/S0168-6445(03)00055-X.

4. Cullis J.O., Fitzsimons E.J., Griffiths W.J., Tsochatzis E., Thomas D.W. British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin // Br J Haematol. 2018. Vol. 181, N 3. P. 331–340. DOI: 10.1111/bjh.15166 / Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW; British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. Br J Haematol. 2018;181(3):331-40. DOI: 10.1111/bjh.15166.

5. Gómez-Pastora J., Weigand M., Kim J., Wu X., Strayer J., Palmer A.F., Zborowski M., Yazer M., Chalmers J.J. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? // Clin Chim Acta. 2020. Vol. 509. P. 249–251. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.033 / Gómez-Pastora J, Weigand M, Kim J, Wu X, Strayer J, Palmer AF, Zborowski M, Yazer M, Chalmers JJ. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? Clin Chim Acta. 2020;509:249-

51. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.033.

6. Jagannathan N., Thiruvengadam C., Ramani P., Premkumar P., Natesan A., Sherlin H.J. Salivary ferritin as a predictive marker of iron deficiency anemia in children // J Clin Pediatr Dent. 2012. Vol. 37, N 1. P. 25–30. DOI: 10.17796/jcpd.37.1.ap20543762015370 / Jagannathan N, Thiruvengadam C, Ramani P, Premkumar P, Natesan A, Sherlin HJ. Salivary ferritin as a predictive marker of iron deficiency anemia in children. J Clin Pediatr Dent. 2012;37(1):25-30. DOI: 10.17796/jcpd.37.1.ap20543762015370.

7. Li Y., Zhang Q., Zhang F., Liu R., Liu H., Chen F. Analysis of the Microbiota of Black Stain in the Primary Dentition // PLoS One. 2015. Vol. 10, N 9. P. e0137030. DOI: 10.1371/journal.pone.0137030 / Li Y, Zhang Q, Zhang F, Liu R, Liu H, Chen F. Analysis of the Microbiota of Black Stain in the Primary Dentition. PLoS One. 2015;10(9):e0137030. DOI: 10.1371/journal.pone.0137030.

8. Sangermano R., Pernarella S., Straker M., Lepanto M.S., Rosa L., Cutone A., Valenti P., Ottolenghi L. The treatment of black stain associated with iron metabolism disorders with lactoferrin: a literature search and two case studies // Clin Ter. 2019. Vol. 170, N 5. P. e373–e381. DOI: 10.7417/CT.2019.2163 / Sangermano R, Pernarella S, Straker M, Lepanto MS, Rosa L, Cutone A, Valenti P, Ottolenghi L. The treatment of black stain associated with iron metabolism disorders with lactoferrin: a literature search and two case studies. Clin Ter. 2019;170(5):e373-81. DOI: 10.7417/CT.2019.2163.

9. World Health Organization. 2016. Global Health Observatory data repository: anaemia in children <5 years by region. Accessed May 2, 2018. URL: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.ANEMIACHILDRENv?lang=en> / World Health Organization. 2016. Global Health Observatory data repository: anaemia in children <5 years by region. Accessed May 2, 2018. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.ANEMIACHILDRENv?lang=en>.

Библиографическая ссылка:

Селезнёва О.В., Кузнецова Т.А., Комаров М.А. Клиническое значение ферритина слюны для диагностики железодефицитной анемии у детей в амбулаторных условиях // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 13–17. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-13-17. EDN XVKXZO.

Bibliographic reference:

Seleznova OV, Kuznetsova TA, Komarov MA. Klinicheskoe znachenie ferritina slyuny dlya diagnostiki zhelezodeficitnoj anemii u detej v ambulatornyh usloviyah [Clinical significance of salivary ferritin for diagnosis of iron deficiency anemia in children in ambulatory settings]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:13-17. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-13-17. EDN XVKXZO. Russian.

УДК: 616.12-008.331.1-071.1:616.153.96 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-18-21 EDN PQXSHN

**УРОВЕНЬ ФАКТОРА РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (CTGF) У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ФАКТОРОВ И КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА**

Е.В. ЖИВЧИКОВА*, Е.А. ПОЛУНИНА**, О.С. ПОЛУНИНА**, Т.В. ПРОКОФЬЕВА**

*«Астраханская клиническая больница» ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России,
ул. Анатолия Сергеева, д. 13, г. Астрахань, 414000, Россия

**ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить и проанализировать уровень CTGF (Connective-tissue growth factor) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия факторов риска и кардиоваскулярного риска. **Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 90 пациентов с АГ, I стадией гипертонической болезни, неконтролируемое течение. Возраст обследуемых пациентов составил $39,9 \pm 4,0$ лет. Продолжительность АГ составила 4 [3; 5] лет. У 80 пациентов (88,9 %) было наличие факторов риска АГ. Определение фактора роста соединительной ткани, CTGF проводили методом иммуноферментного анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США). **Результаты и их обсуждение.** У пациентов с АГ уровень CTGF имеет статистически значимые различия ($p = 0,003$) в зависимости от кардиоваскулярного риска. Так, уровень CTGF статистически значимо выше у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском по сравнению как с пациентами с низким ($p = 0,024$), так и с умеренным кардиоваскулярным риском ($p = 0,004$). Также уровень CTGF был статистически значимо выше ($p < 0,001$) у пациентов с наличием факторов риска по сравнению с пациентами без них, у пациентов с 3 и более факторами риска по сравнению с пациентами с 1-2 факторами риска ($p = 0,013$) и без них ($p = 0,064$). При этом статистически значимые различия уровня CTGF в зависимости от различных факторов риска были выявлены только в отношении избыточной массы тела ($p < 0,001$). **Заключение.** Установлена зависимость уровня CTGF у пациентов с эссенциальной АГ от наличия факторов риска и кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, факторы риска, кардиоваскулярный риск, фактора роста соединительной ткани.

LEVEL OF CONNECTIVE TISSUE GROWTH FACTOR (CTGF) IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE PRESENCE OF RISK FACTORS AND CARDIOVASCULAR RISK

E.V. ZHIVCHIKOVA*, E.A. POLUNINA**, O.S. POLUNINA**, T.V. PROKOFYEVA**

*«Astrakhan Clinical Hospital» FGBUZ YOUMC FMBA of Russia, Anatoly Sergeev St., 13, Astrakhan, 414000, Russia

**FGBU HE Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 121 Bakin Street, Astrakhan, 414000, Russia

Abstract. The purpose of the study is to investigate and analyze the level of CTGF (Connective-Tissue Growth Factor) in patients with essential arterial hypertension (HT) depending on the presence of risk factors and cardiovascular risk. **Materials and methods.** The study included 90 patients with HT, stage I of hypertension, uncontrolled course. The average age of the patients was 39.9 ± 4.0 years. The duration of HT was 4 [3; 5] years. 80 patients (88.9 %) had the presence of risk factors for HT. The determination of connective tissue growth factor, CTGF, was carried out by enzyme immunoassay. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 26.0 (USA). **Results and discussion.** In patients with HT, the level of CTGF shows statistically significant differences ($p = 0.003$) depending on cardiovascular risk. The level of CTGF was statistically significantly higher in patients with high cardiovascular risk compared to those with low ($p = 0.024$) and moderate cardiovascular risk ($p = 0.004$). The level of CTGF was also statistically significantly higher ($p < 0.001$) in patients with risk factors compared to those without them, in patients with 3 or more risk factors compared to those with 1-2 risk factors ($p = 0.013$) and those without them ($p = 0.064$). Statistically significant differences in the level of CTGF depending on various risk factors were found only in relation to excess body weight ($p < 0.001$). **Conclusion.** A dependence of the CTGF level in patients with essential HT on the presence of risk factors and cardiovascular risk was established.

Keywords: essential arterial hypertension, risk factors, cardiovascular risk, connective tissue growth factor.

Введение. Уже несколько десятилетий поиск и изучение патогенетических механизмов развития и прогрессирования эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) – одна из приоритетных задач здравоохранения. Ежегодно появляются новые данные о вовлеченности в патогенез АГ различных биологических маркеров, сигнальных путей, генетических предикторов, что способствует накоплению новых знаний и возможности их использования для предотвращения развития АГ и разработки новых алгоритмов

ведения пациентов и терапевтических мишеней [1, 2, 8, 10].

Фактор роста соединительной ткани (CTGF/CCN2, connective-tissue growth factor) – член семейства CCN, был выделен из эндотелиальных клеток человека и представляет собой секретируемый фактор роста, участвующий в пролиферации клеток и хемотаксисе [3]. Согласно данным Chen Z. с соавт., экспрессия CTGF выше в кровеносных сосудах и легких по сравнению с другими органами или тканями [6].

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика
обследуемых пациентов**

Показатель	Пациенты с АГ, n = 90
Кардиоваскулярный риск:	
Низкий, n (%)	9 (10)
Умеренный, n (%)	65 (72,2)
Высокий, n (%)	16 (17,8)
Продолжительность заболевания, лет	4 [3; 5]
Фракция выброса, %	61 [57; 63]
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	24,8 [23,5; 29,8]
Систолическое артериальное давление (АД), мм. рт. ст.	150 [140; 160]
Диастолическое АД, мм. рт. ст.	90 [80; 90]
Частота сердечных сокращений, мм. рт. ст.	70 [66; 76]
Дислипидемия, n (%)	44 (48,9)
Табакокурение, n (%)	64 (71,1 %)
Стаж курения, n (%)	16 [12; 20]
Наличие факторов риска, n (%)	80 (88,9)
Количество ФР:	
0, n (%)	10 (11,1)
1-2, n (%)	60 (66,7)
3 и более, n (%)	20 (22,2)
Наследственная отягощенность по АГ, n (%)	43 (47,8)
Ранний климакс в анамнезе, n (%)	4 из 40 женщин (10)
Гиподинамия в анамнезе, n (%)	23 (25,6)
Наличие избыточной массы тела (ИМТ > 25 кг/м ²), n (%)	39 (43,3)

Доказано, что *CTGF* опосредует клеточную адгезию, агрегацию и миграцию в большом разнообразии типов клеток, включая эндотелиальные клетки сосудов, фибробласты, эпителиальные клетки, гладкомышечные клетки аорты [4, 5]. Это подчеркивает возможную роль *CTGF* в развитии патологии кровеносных сосудов и легких. Также установлено, что *CTGF* активно вырабатывается поврежденными кардиомиоцитами, и в ряде исследований считается профибротическим и аутокринным фактором в сердце, и его выработка стимулируется ангиотензином II [9, 7]. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о вовлеченности *CTGF* в патогенез целого ряда сердечно-сосудистых патологий и заболеваний. При этом в доступной литературе не представлены исследования по изучению уровня *CTGF* у пациентов с эссенциальной АГ.

Цель исследования – изучить и проанализировать уровень *CTGF* у пациентов с эссенциальной АГ в зависимости от наличия факторов риска и кардиоваскулярного риска.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 90 пациентов с эссенциальной АГ. Критериями включения были: наличие у пациента АГ, I стадии *гипертонической болезни* (ГБ), неконтролируемого течения АГ. Критериями не включения служили: контролируемое течение АГ, ГБ II-III стадий, наличие иных заболеваний сердечно-сосудистой системы (стенокардия напряжения, перенесенный ранее инфаркт миокарда, нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность). Верификация диагноза и лечение пациентов проводилось на основе современных клинических рекомендаций: «Артериальная гипертензия у взрослых» (2022 г.).

Возраст обследуемых пациентов составил $39,9 \pm 4,0$ лет. Среди лиц, включенных в исследование, было 50 (55,6 %) мужчин и 40 (44,4 %) женщин. В табл. 1 представлена клинико-anamnestическая характеристика обследуемых пациентов.

У 30 человек (33,3 %) имелась коморбидная патология. Ожирение – у 20 пациентов (22,2 %), хроническая обструктивная болезнь легких – у 9 пациентов (10 %) и хроническая болезнь почек – у 15 (16,7 %). По одной коморбидной патологии наблюдалось у 19 (21,1 %) человек, по две – у 8 (8,9 %). Наличие всех трех патологических состояний – у 3-х человек (3,3 %).

Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Лицами, включенными в исследование, было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Определение фактора роста соединительной ткани (*CTGF*) проводили методом иммуноферментного анализа по методике, рекомендованной производителем коммерческой тест-системы (единицы измерения – пг/мл).

Статистический анализ проводился с использованием программы *IBM SPSS Statistics 26.0* (США). Все количественные признаки проверялись на нормальность распределения с использованием частотных гистограмм, критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо в виде медианы и интерквартильного размаха Me ($Q1-Q3$), категориальные данные – в виде абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Пороговое значение *p-value* было принято за $\leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Уровень *CTGF* в обследуемой когорте составил $3663,3 [2662,7; 4923,1]$ пг/мл. У пациентов с наличием факторов риска уровень *CTGF* был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов без факторов риска, и составил $3724,7 [2687,4; 4873,3]$ пг/мл против $3019,0 [1045,9; 4923,6]$ пг/мл (рис. 1).

При анализе уровня *CTGF* в зависимости от количества факторов риска было установлено наличие статистически значимых различий ($p = 0,01$) (рис. 2).

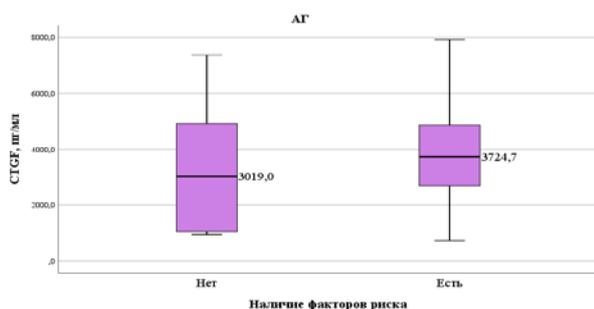


Рис. 1. Уровень CTGF в зависимости от наличия факторов риска

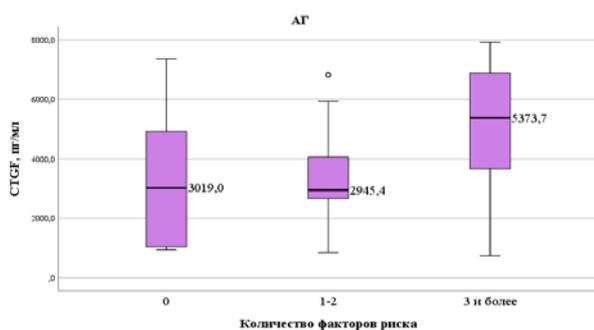


Рис. 2. Уровень CTGF в зависимости от количества факторов риска

Таблица 2

Уровень CTGF в зависимости от пола, наличия наследственной отягощенности по АГ, раннего климакса, гиподинамии, табакокурения, избыточной массы тела и дислипидемии

Факторы риска	Уровень CTGF, пг/мл	P
Пол: мужской, n = 50 женский, n = 40	3599,9 [2612,5; 4976,5] 3730,8 [2795,9; 4773,4]	0,973
Наследственная отягощенность по АГ: нет, n = 47 да, n = 43	3647,7 [2637,8; 4873,2] 3782,7 [2715,5; 4873,6]	0,303
Ранний климакс: нет, n = 36 да, n = 4	3373,2 [2923,8; 7231,4] 3730,8 [2717,6; 4773,4]	0,221
Гиподинамия: нет, n = 67 да, n = 23	3905,3 [2708,8; 5491,2] 3203,9 [2670,1; 4723,5]	0,249
Табакокурение: нет, n = 26 да, n = 64	3441,4 [2561,8; 4619,7] 3709,1 [2680,1; 5047,5]	0,497
Избыточная масса тела: нет, n = 51 да, n = 39	2923,8 [2218,5; 3984,6] 5491,2 [3956,1; 6937,4]	< 0,001
Дислипидемия: нет, n = 46 да, n = 44	3970,7 [2705,5; 4966,9] 2945,4 [2612,5; 3945,9]	0,234

Апостериорное сравнение показало, что уровень изучаемого маркера у пациентов с 3 и более факторами риска (5373,7 [3661,3; 6894,9] пг/мл), был статистически значимо выше ($p = 0,013$) по сравнению с пациентами с 1-2 факторами риска (2945,4 [2670,1; 4061,8] пг/мл) и выше, но без статистически значимых различий ($p = 0,064$) по сравнению с пациентами

без наличия факторов риска (3019,0 [1045,9; 4923,6] пг/мл). Различия в уровне CTGF между пациентами с 1-2 факторами риска и без наличия факторов риска не были выявлены ($p = 1,0$).

Далее уровень CTGF был проанализирован в зависимости от пола, наличия наследственной отягощенности по АГ, раннего климакса, гиподинамии, табакокурения, избыточной массы тела и дислипидемии (табл. 2).

Анализ уровня CTGF в зависимости от сердечно-сосудистого риска представлен в табл. 3, различия были статистически значимы ($p = 0,003$).

Таблица 3

Уровень CTGF в зависимости от сердечно-сосудистого риска

Кардиоваскулярный риск	Уровень CTGF, пг/мл	p
Низкий, n = 9	2834,1 [1045,9; 4923,6]	0,003
Умеренный, n = 65	2945,4 [2612,5; 4591,5]	$p_{1-2} = 1,0$
Высокий, n = 16	5491,2 [3796,5; 6510,4]	$p_{1-3} = 0,024$ $p_{2-3} = 0,004$

Заключение. У пациентов с эссенциальной АГ уровень CTGF имеет статистически значимые различия ($p = 0,003$) в зависимости от сердечно-сосудистого риска. Так, уровень CTGF статистически значимо выше у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском по сравнению как с пациентами с низким ($p = 0,024$), так и с умеренным сердечно-сосудистым риском ($p = 0,004$). Также уровень CTGF был статистически значимо выше ($p < 0,001$) у пациентов с наличием факторов риска по сравнению с пациентами без них, у пациентов с 3 и более факторами риска по сравнению с пациентами с 1-2 факторами риска ($p = 0,013$) и без них ($p = 0,064$). При этом статистически значимые различия уровня CTGF в зависимости от различных факторов риска были выявлены только в отношении избыточной массы тела ($p < 0,001$).

Литература / References

- Бунова С.С., Жернакова Н.И., Федорин М.М., Скирденко Ю.П., Осипова О.А. Эффективная антигипертензивная терапия: фокус на управление приверженностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 5. С. 259–266 / Bunova SS, Zhernakova NI, Fedorin MM, Skirdenko YuP, Osipova OA. Effektivnaya antipertenzivnaya terapiya: focus na upravleniye priverzhennost'yu [Effective antihypertensive therapy: focus on adherence management]. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):259-66. DOI: 10.15829/17288800-2020-2663. Russian.
- Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертонии // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № S1. С. 35–40. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4143 / Elkina AYU, Akimova NS, Shvarts YuG. Polimorfnyye varianty genov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta, angiotenzinogena, gena retseptora 1 tipa k angiotenzinu-II kak geneticheskiye prediktory razvitiya arterial'noy gipertonii [Polymorphism of ACE, AGT, AGTR1 genes as genetic predictors of hypertension]. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(S1):35-40. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4143. Russian.
- Тополянская С.В. Фактор роста соединительной ткани в норме и патологии // Архив внутренней медицины. 2020. Т. 10, № 4. С. 254–261. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-254-261 /

Topolyanskaya SV. Faktor rosta sovedinitel'noy tkani v norme i patologii [Connective Tissue Growth Factor in Normal and Pathological Processes]. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020;10(4):254-61. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-254-261. Russian.

4. Aguiar D.P., de Farias G.C., de Sousa E.B., de Mattos Coelho-Aguiar J., Lobo J.C., Casado P.L., Duarte M.E., Abreu J.G. Jr. New strategy to control cell migration and metastasis regulated by CCN2/CTGF // Cancer Cell Int. 2014. Vol. 14. P. 61. DOI: 10.1186/1475-2867-14-61 / Aguiar DP, de Farias GC, de Sousa EB, de Mattos Coelho-Aguiar J, Lobo JC, Casado PL, Duarte ME, Abreu JG. Jr. New strategy to control cell migration and metastasis regulated by CCN2/CTGF. Cancer Cell Int. 2014;14:61. DOI: 10.1186/1475-2867-14-61.

5. Bradham D.M., Igarashi A., Potter R.L., Grotendorst G.R. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10 // J Cell Biol. 1991. Vol. 114. P. 1285-1294 / Bradham DM, Igarashi A, Potter RL, Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10. J Cell Biol. 1991;114:1285-94.

6. Chen Z., Zhang N., Chu H.Y., Yu Y., Zhang Z.K., Zhang G., Zhang B.T. Connective Tissue Growth Factor: From Molecular Understandings to Drug Discovery // Front Cell Dev Biol. 2020. Vol. 8. P. 593269. DOI: 10.3389/fcell.2020.593269 / Chen Z, Zhang N, Chu HY, Yu Y, Zhang ZK, Zhang G, Zhang BT. Connective Tissue Growth Factor: From Molecular Understandings to Drug Discovery. Front Cell Dev Biol. 2020;8:593269. DOI: 10.3389/fcell.2020.593269.

7. Dorn L.E., Petrosino J.M., Wright P., Accornero F. CTGF/CCN2 is an autocrine regulator of cardiac fibrosis // J Mol Cell Cardiol. 2018. Vol. 121. P. 205-211. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.07.130 / Dorn LE, Petrosino JM, Wright P, Accornero F. CTGF/CCN2 is an autocrine regulator of cardiac fibrosis. J Mol Cell Cardiol. 2018;121:205-11. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.07.130.

8. Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach // Curr Vasc Pharmacol. 2012. Vol. 10, № 1. P. 42-60. DOI: 10.2174/157016112798829823 / Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach. Curr Vasc Pharmacol. 2012;10(1):42-60. DOI: 10.2174/157016112798829823.

9. Phanish M.K., Winn S.K., Dockrell M.E. Connective tissue growth factor-(CTGF, CCN2)--a marker, mediator and therapeutic target for renal fibrosis // Nephron Exp Nephrol. 2010. Vol. 114, № 3. P. e83-92. DOI: 10.1159/000262316 / Phanish MK, Winn SK, Dockrell ME. Connective tissue growth factor-(CTGF, CCN2)--a marker, mediator and therapeutic target for renal fibrosis. Nephron Exp Nephrol. 2010;114(3):e83-92. DOI: 10.1159/000262316.

10. Turgunova L., Koichubekov B., Turmuhambetova A., Sorokina M., Laryushina Y.E., Korshukov I., Shalygina A., Baidildina B. Biochemical markers of hypertension, prehypertension // Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2018. Vol. 151, № 51-52. P. 161-166. DOI: 10.1016/j.ancard.2018.04.023 / Turgunova L, Koichubekov B, Turmuhambetova A, Sorokina M, Laryushina YE, Korshukov I, Shalygina A, Baidildina B. Biochemical markers of hypertension, prehypertension. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2018;151(51-52):161-6. DOI: 10.1016/j.ancard.2018.04.023.

Библиографическая ссылка:

Живчикова Е.В., Полунина Е.А., Полунина О.С., Прокофьева Т.В. Уровень фактора роста соединительной ткани (CTGF) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от наличия факторов и кардиоваскулярного риска // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 18–21. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-18-21. EDN PQXSHN.

Bibliographic reference:

Zhivchikova EV, Polunina EA, Polunina OS, Prokofyeva TV. Uroven' faktora rosta soedinitel'noy tkani (CTGF) u patsientov s essentsial'noy arterial'noy gipertenziey v zavisimosti ot nalichiya faktorov i kardiovaskulyarnogo riska [Level of connective tissue growth factor (CTGF) in patients with essential hypertension depending on the presence of risk factors and cardiovascular risk]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:18-21. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-18-21. EDN PQXSHN. Russian.

УДК: 616.12-008.331.1-06:616.153.96:616.981.71 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-22-26 EDN PFQHYU

**ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА 70 ОТ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ АСТРАХАНСКОЙ РИККЕТСИОЗНОЙ ЛИХОРАДКИ**

К.В. КОТРАЛЕВА, Е.А. ПОПОВ, О.С. ПОЛУНИНА, Е.А. ПОЛУНИНА

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия

Аннотация. *Цель исследования* – изучить зависимость уровня белка теплового шока 70 (БТШ 70) от клинико-анамнестической характеристики пациентов с *артериальной гипертензией* (АГ) на фоне *Астраханской риккетсиозной лихорадки* (АРЛ). **Материалы и методы исследования.** В исследование был включен 71 пациент с эссенциальной АГ (*гипертонической болезнью* (ГБ)). Из которых у 38 пациентов была АГ на фоне АРЛ (среднетяжелая форма) и у 33 пациентов АГ без АРЛ. С осложненным течением АРЛ было 12 чел. (31,6 %). Повышение уровня среднесуточного *артериального давления АД* (САД/ДАД) в период разгара АРЛ было зарегистрировано у 100 % пациентов. В период реконвалесценции АРЛ – у 20 чел. (52,6 %) было зарегистрировано повышение уровня среднесуточного АД (САД/ДАД). Определение уровня БТШ70 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью тест-набора *Hsp 70 HighSensitivity EIA Kits (Stressgen)*. **Результаты и их обсуждение.** У пациентов с АГ на фоне АРЛ при выписке из инфекционного стационара уровень БТШ 70 был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с АГ без АРЛ. Уровень БТШ 70 статистически значимо выше у пациентов со II стадией ГБ по сравнению с пациентами с I стадией ГБ как у пациентов с АГ на фоне АРЛ, так и с АГ без АРЛ ($p = 0,007$ и $p < 0,001$, соответственно). При сравнении уровня БТШ 70 в зависимости от сердечно-сосудистого риска при АГ, статистически значимые различия ($p = 0,002$) были только у пациентов с АГ без АРЛ. Анализ уровня БТШ 70 в зависимости от пола не показал статистически значимых различий. При выписке из инфекционного стационара у 68,4 % пациентов с АГ на фоне АРЛ уровень БТШ 70 был выше значений медианы и интерперцентильных размахов пациентов с АГ без АРЛ. При этом уровень изучаемого белка выше значений медианы и интерперцентильных размахов группы АГ без АРЛ был у 90 % пациентов, у которых повышался уровень среднесуточного АД в период реконвалесценции АРЛ, у 84,6 % пациентов, у которых было осложненное течение АРЛ и у 100 % пациентов, у которых было зарегистрировано повышение АД в период реконвалесценции АРЛ и было осложненное течение АРЛ. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о наличии зависимости уровня БТШ70 у пациентов с АГ на фоне АРЛ при выписке из инфекционного стационара от стадии ГБ, повышения уровня среднесуточного АД в период реконвалесценции АРЛ и наличия осложненного течения АРЛ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Астраханская риккетсиозная лихорадка, белок теплового шока 70, период реконвалесценции, осложненное течение.

DEPENDENCE OF HEAT SHOCK PROTEIN 70 LEVEL ON CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AGAINST THE BACKGROUND OF ASTRAKHAN RICKETTTSIAL FEVER

K.V. KOTRALEVA, E.A. POPOV, O.S. POLUNINA, E.A. POLUNINA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia”, 121 Bakuinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract. *Purpose of the study* was to investigate the relationship between the level of *heat shock protein 70* (Hsp70) and the clinical and anamnestic characteristics of patients with *arterial hypertension* (AH) against the background of *Astrakhan spotted fever* (ASF). **Materials and Methods.** The study included 71 patients with essential hypertension (*hypertensive disease*, HD), of which 38 had AH in combination with ASF (moderate form), and 33 had AH without ASF. Complicated ASF was observed in 12 patients (31.6 %). An increase in average daily *blood pressure* (systolic/diastolic BP) during the acute stage of ASF was recorded in 100 % of patients. During the convalescence period, elevated average daily BP (systolic/diastolic) was observed in 20 patients (52.6 %). The HSP70 level in serum was determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with *HSP70 High-Sensitivity EIA Kits (Stressgen)*. **Results and Discussion.** In patients with AH combined with ASF, the HSP70 level at discharge from the infectious diseases hospital was significantly higher ($p < 0.001$) than in patients with AH without ASF. The HSP70 level was also significantly higher in patients with stage II HD compared to those with stage I HD in both groups ($p = 0.007$ and $p < 0.001$, respectively). A comparison of HSP70 levels based on cardiovascular risk in AH showed statistically significant differences ($p = 0.002$) only in patients with AH without ASF. No significant differences in HSP70 levels were observed based on sex. At discharge, 68.4 % of patients with AH and ASF had HSP70 levels exceeding the median and interpercentile ranges of patients with AH without ASF. HSP70 levels exceeding the median and interpercentile ranges of the AH without ASF group were observed in 90 % of patients with elevated average daily BP during ASF convalescence, 84.6 % of patients with complicated ASF, and 100 % of patients with both elevated BP during ASF convalescence and complicated ASF. **Conclusion.** The results indicate a relationship between HSP70 levels in patients with AH and ASF at discharge from the infectious diseases hospital and the stage of HD, increased average daily BP during ASF convalescence, and the presence of complicated ASF.

Keywords: arterial hypertension, Astrakhan spotted fever, heat shock protein 70, convalescence period, complicated course.

Введение. Наличие коморбидного фона может существенно влиять на течение и прогноз заболевания, а также качество жизни пациента [10]. Фоновая коморбидная патология зачастую осложняет течение основного заболевания, а также способна менять «классическую» клиническую картину [3, 14]. С другой стороны, появление нового заболевания у пациента повышает риск перекрестного прогрессирования, усугубления течения уже имеющихся ранее заболеваний [12].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто регистрируемых сердечно-сосудистых заболеваний, выступающих в качестве коморбидного фона, что в первую очередь связано с высоким процентом распространенности данного заболевания в мировой популяции [1, 5, 6]. Так по данным исследований наличие АГ в качестве коморбидного фона у пациентов с *Астраханской риккетсиозной лихорадкой* (АРЛ) вносит вклад в изменение клинической картины и течения заболевания, а также влияет на течение самой АГ [2, 7, 13].

Среди «инструментов» для изучения патогенетических механизмов, лежащих в основе прогрессирования заболеваний, активно используемых в настоящее время, является анализ уровней биомаркеров в различных биологических жидкостях [4, 8, 9]. Биомаркеры могут использоваться в качестве прогностических предикторов, а также в качестве терапевтической мишени. У пациентов с АГ прогностическая и диагностическая перспективность отмечена в целом ряде исследований при изучении уровня *белка теплового шока 70* (БТШ 70) [15, 16].

Материалы и методы исследования. В исследование был включен 71 пациент с эссенциальной АГ (*гипертонической болезнью* (ГБ)). Из которых у 38 пациентов была АГ на фоне АРЛ (среднетяжелая форма) и у 33 пациентов АГ без АРЛ. *Критериями включения* в исследование были: верифицированный ранее диагноз ГБ I-II стадии; контролируемая АГ; длительность АГ не более 10 лет; возраст до 50 лет включительно; отсутствие гипертонических кризов в предшествующие госпитализации 6 месяцев, онкологических заболеваний, обострения хронической патологии; среднетяжелая форма АРЛ.

В табл. 1 представлена клиничко-анамнестическая характеристика обследуемых пациентов, включенных в исследование.

С осложненным течением АРЛ было 12 чел. (31,6 %). Повышение уровня среднесуточного *артериального давления* (АД (САД/ДАД)) в период разгара АРЛ было зарегистрировано у 100 % пациентов. В период реконвалесценции АРЛ – у 20 чел. (52,6 %) было зарегистрировано повышение уровня среднесуточного АД (САД/ДАД). Пациенты, у которых было зарегистрировано повышение АД в период реконвалесценции АРЛ были разделены в зависимости от уровня среднесуточного АД (САД/ДАД) на три подгруппы:

- пациенты с уровнем среднесуточного АД (САД/ДАД) ≥ 140 -159 мм.рт.ст. и/или 90-99 мм.рт.ст.;
- пациенты с уровнем среднесуточного АД (САД/ДАД) ≥ 160 -179 мм.рт.ст. и/или 100-109 мм.рт.ст.;
- пациенты с уровнем среднесуточного АД (САД/ДАД) ≥ 180 мм.рт.ст. и/или ≥ 110 мм.рт.ст.

Определение уровня БТШ70 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью тест-набора *Hsp 70 HighSensitivity EIA Kits (Stressgen)*. Чувствительность метода составляла 0,09 нг/мл. Забор крови происходил дважды в первые 24 часа после госпитализации и не более чем за 24 часа до выписки из стационара.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом 28 декабря 2022 г. (выписка из протокола №4).

Статистический анализ проводился с использованием программы *StatTech v. 4.0.5* (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1 – Q3*). Сравнение трех групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального,

Таблица 1

Клиничко-анамнестическая характеристика обследуемых пациентов

Показатель	АГ на фоне АРЛ, n = 38	АГ без АРЛ, n = 33	p
Возраст, лет	46,0 (43,0 – 48,0)	47,0 (43,0 – 49,0)	0,206
Пол:			
мужчин, n (%)	20 (52,6)	21 (63,6)	0,349
женщин, n (%)	18 (47,4)	12 (36,4)	
Длительность АГ, лет	7,0 (5,0 – 9,0)	9,0 (7,0 – 10,0)	0,170
Стадия ГБ			
I стадия, n (%)	16 (42,1)	17 (51,5)	0,428
II стадия, n (%)	22 (57,9)	16 (48,5)	
ЧСС, n (%)	70 (66 – 80)	71 (65 – 77)	0,746
ИМТ, кг/м ²	24,3 (22,9 – 25,6)	24,8 (24,3 – 29,5)	0,051
Наличие сахарного диабета 2 типа	4 (10,5)	3 (9,1)	1,000
Количество факторов риска, n (%)	3 (2 – 4)	4 (3 – 4)	0,080
Стратификация риска при АГ:			
умеренный риск, n (%)	4 (10,5)	3 (9,1)	0,933
умеренный/высокий риск, n (%)	25 (65,8)	21 (63,6)	
высокий риск, n (%)	9 (23,7)	9 (27,3)	

Цель исследования – изучить зависимость уровня БТШ 70 от клиничко-анамнестической характеристики пациентов с АГ на фоне АРЛ.

выполнялось с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. Пороговое значение *p*-value было принято за $\leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У пациентов с АГ на фоне АРЛ уровень БТШ 70 составил 0,59 (0,49 – 0,69) нг/мл, что было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с АГ без АРЛ, у которых уровень БТШ 70 составил 0,46 (0,36 – 0,53) нг/мл (рис. 1).

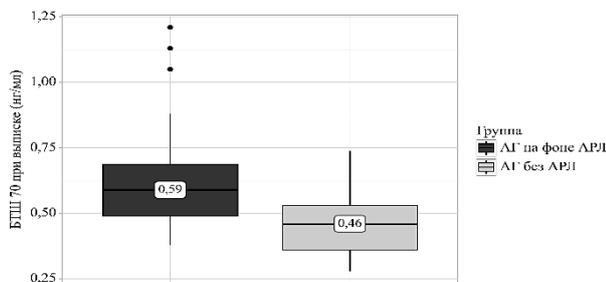


Рис. 1. Уровень БТШ 70 (нг/мл) у пациентов с АГ на фоне АРЛ в сравнительном аспекте с пациентами с АГ без АРЛ

При анализе уровня БТШ 70 у пациентов с АГ на фоне АРЛ в зависимости от пола было установлено, что уровень данного белка выше у лиц женского пола по сравнению с лицами мужского пола, но без статистически значимых различий ($p = 0,349$) (табл. 2).

Таблица 2

Уровень БТШ 70 (нг/мл) у пациентов АГ на фоне АРЛ в сравнительном аспекте с пациентами с АГ БЕЗ АРЛ в зависимости от пола

Пол	Me (Q1– Q3)	<i>p</i>
АГ на фоне АРЛ, <i>n</i> = 38		
Мужской, <i>n</i> = 20	0,59 (0,45 – 0,67)	0,349
Женский, <i>n</i> = 18	0,60 (0,51 – 0,78)	
АГ без АРЛ, <i>n</i> = 33		
Мужской, <i>n</i> = 10	0,43 (0,35 – 0,53)	0,223
Женский, <i>n</i> = 18	0,48 (0,46 – 0,56)	

У пациентов с АГ без АРЛ также уровень БТШ 70 был выше у лиц женского пола по сравнению с лицами мужского пола без статистически значимых различий ($p = 0,223$).

Результаты сравнения уровней БТШ 70 в зависимости от стадии ГБ у пациентов с АГ на фоне АРЛ в сравнительном аспекте с пациентами с АГ представлены в табл. 3. Как у пациентов с АГ на фоне АРЛ, так и у пациентов с АГ без АРЛ, уровни БТШ 70 были статистически значимо выше у пациентов со II стадией ГБ ($p = 0,007$ и $p < 0,001$ соответственно).

При анализе уровня БТШ 70 в зависимости от сердечно-сосудистого риска при АГ у пациентов с АГ на фоне АРЛ не было установлено статистически значимых различий ($p = 0,142$). У пациентов с АГ без АРЛ были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,002$) (табл. 4).

Апостериорное сравнение в данной группе показало, что у пациентов с умеренным и

умеренно/высоким риском уровни БТШ 70 были статистически значимо ниже ($p = 0,014$ и $p = 0,014$ соответственно), чем у пациентов с высоким риском.

Таблица 3

Уровень БТШ 70 (нг/мл) у пациентов АГ на фоне АРЛ в сравнительном аспекте с пациентами с АГ без АРЛ в зависимости от стадии ГБ

Стадия ГБ	Me (Q1– Q3)	<i>p</i>
АГ на фоне АРЛ, <i>n</i> = 38		
I стадия, <i>n</i> = 16	0,49 (0,45 – 0,59)	0,007*
II стадия, <i>n</i> = 22	0,66 (0,55 – 0,79)	
АГ без АРЛ, <i>n</i> = 33		
I стадия, <i>n</i> = 17	0,36 (0,34 – 0,46)	< 0,001*
II стадия, <i>n</i> = 16	0,52 (0,47 – 0,60)	

Примечание: * – статистически значимые различия

Таблица 4

Уровень БТШ 70 (нг/мл) у пациентов АГ на фоне АРЛ при выписке из стационара по сравнению с пациентами с АГ без АРЛ на фоне в зависимости от сердечно-сосудистого риска при АГ

Сердечно-сосудистый риск при АГ	Me (Q1– Q3)	<i>p</i>
АГ на фоне АРЛ, <i>n</i> = 38		
Умеренный риск (риск 2), <i>n</i> = 3	0,57 (0,51 – 0,65)	0,142
Умеренный/высокий риск, <i>n</i> = 10	0,49 (0,45 – 0,59)	
Высокий риск (риск 3), <i>n</i> = 25	0,64 (0,54 – 0,74)	
АГ без АРЛ, <i>n</i> = 33		
Умеренный риск (риск 2), <i>n</i> = 3	0,33 (0,31 – 0,34)	0,002*
Умеренный/высокий риск, <i>n</i> = 9	0,36 (0,34 – 0,42)	$p_{1-3} = 0,014$
Высокий риск (риск 3), <i>n</i> = 21	0,51 (0,46 – 0,57)	$p_{2-3} = 0,014$

Примечание: * – статистически значимые различия

Среди пациентов с АГ на фоне АРЛ были выявлены лица с уровнями БТШ 70 в пределах или выше значений медианы и интерпроцентильных размахов пациентов АГ при выписке из стационара. Было установлено, что у 26 чел. (68,4 %) при выписке уровень изучаемого белка был выше значений медианы и интерпроцентильных размахов пациентов с АГ без АРЛ и у 12 чел. (31,6 %) – в пределах значений медианы и интерпроцентильных размахов пациентов с АГ без АРЛ.

Далее был проведен анализ распределения пациентов с АГ на фоне АРЛ, у которых при выписке из стационара уровень БТШ70 был выше значений медианы и интерпроцентильных размахов пациентов с АГ (*n* = 24), в зависимости от наличия повышения среднесуточного АД в период реконвалесценции АРЛ, от значения уровня среднесуточного АД (САД/ДАД) у пациентов, у которых было зарегистрировано повышение АД, и от наличия осложненного течения АРЛ.

Уровень БТШ 70 выше значений медианы и интерпроцентильных размахов группы АГ без АРЛ был у пациентов, у которых повышался уровень среднесуточного АД в период реконвалесценции АРЛ – у 18 чел. (90 %) из 20 чел. Из которых уровень БТШ 70 был выше значений медианы и интерпроцентильных размахов группы АГ без АРЛ у 9 чел. (81,8 %) из

11 чел., у которых уровень среднесуточного АД (САД/ДАД) в период реконвалесценции АРЛ составил ≥ 140 -159 мм.рт.ст. и/или 90-99 мм.рт.ст. И у 100 % пациентов с уровнем ≥ 160 -179 мм.рт.ст. и/или 100-109 мм.рт.ст. и ≥ 180 мм.рт.ст. и/или ≥ 110 мм.рт.ст.

Среди пациентов с осложненным течением АРЛ уровень БТШ 70 в пределах или выше значений медианы и интерпроцентильных размахов группы АГ без АРЛ был у 11 чел. (84,6 %) из 12 чел. Также было установлено, что у пациентов, у которых было зарегистрировано повышение АД в период реконвалесценции АРЛ и с осложненным течением АРЛ, у 100 % (9 чел.) уровень БТШ 70 был в пределах или выше значений медианы и интерпроцентильных размахов пациентов с АГ без АРЛ.

Заключение. Из полученных результатов проведенного исследования следует, что у пациентов с АГ на фоне АРЛ при выписке из инфекционного стационара уровень БТШ 70 был статистически значимо выше, чем у пациентов с АГ без АРЛ. Уровень БТШ 70 статистически значимо выше у пациентов со II стадией ГБ по сравнению с пациентами с I стадией ГБ как у пациентов с АГ на фоне АРЛ, так и с АГ без АРЛ. При сравнении уровня БТШ 70 в зависимости от сердечно-сосудистого риска при АГ, статистически значимые различия были только у пациентов с АГ без АРЛ. Анализ уровня БТШ 70 в зависимости от пола не показал статистически значимых различий.

При выписке из инфекционного стационара у 68,4 % пациентов с АГ на фоне АРЛ уровень БТШ 70 был выше значений медианы и интерпроцентильных размахов пациентов с АГ без АРЛ. При этом уровень изучаемого белка выше значений медианы и интерпроцентильных размахов группы АГ без АРЛ был у 90 % пациентов, у которых повышался уровень среднесуточного АД в период реконвалесценции АРЛ, у 84,6 % пациентов, у которых было осложненное течение АРЛ и у 100 % пациентов, у которых было зарегистрировано повышение АД в период реконвалесценции АРЛ и было осложненное течение АРЛ. Что свидетельствует о наличии зависимости уровня БТШ 70 от повышения уровня среднесуточного АД в период реконвалесценции АРЛ и наличия осложненного течения АРЛ.

Литература / References

1. Ахминеева А.Х., Полунина О.С. Натрийуретический пептид типа С и выраженность дисфункции эндотелия при бронхиальной астме в сочетании с артериальной гипертензией // Кубанский научный медицинский вестник. 2012. № 2. С. 19–21 / Akhmineyeva AKh, Polunina OS. Natriy-ureticheskiy peptid tipa C i vyrazhennost' disfunktsii endoteliiya pri bronkhial'noy astme v sochetanii s arterial'noy gipertenziyey [Natriuretic peptide type C and the severity of endothelial dysfunction in bronchial asthma in combination with hypertension]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2012;2:19-21. Russian.
2. Бедлинская Н.Р., Галимзянов Х.М., Лазарева Е.Н. Функциональная активность тромбоцитов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой с сопутствующей гипертонической болезнью // Архив внутренней медицины. 2012. № 4. С. 60–62 / Bedlinskaya NR, Galimzyanov KHM, Lazareva EN. Funktsional'naya aktivnost' trombotsitov u bol'nykh Astrakhanskoй rikketsioznoy likhoradkoй s

soputstvuyushchey gipertonicheskoy boleznyu [Functional activity of platelets in patients with Astrakhan rickettsial fever with concomitant hypertension]. Archive of Internal Medicine. 2012;4:60-2. Russian.

3. Васильева Л.В., Гостева Е.В., Сулова Е.Ю., Попов А.В., Иншакова К.Ю. Оценка когнитивных функций у больных пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца при мультиморбидности с ожирением // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 11–14. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-11-14. EDN IMYGXF / Vasilyeva LV, Gosteva EV, Suslova EYu, Popov AV, Inshakova KYu. Otsenka kognitivnykh funktsiy u bol'nykh pozhilogogo vozrasta s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh i ishemicheskoy bo-lezn'yu serdtsa pri mul'timorbidnosti s ozhireniem [Assessment of cognitive functions in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease at multimorbidity with obesity]. Journal of New Medical Technologies. 2024;1:11-4. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-11-14. EDN IMYGXF. Russian.

4. Голивец Т.П., Дубоносова Д.Г., Осипова О.А., Петрова Г.Д. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально значимых неинфекционных заболеваний (обзор литературы) // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017. № 19. С. 5–19 / Golivets TP, Dubonosova DG, Osipova OA, Petrova GD. Effekty endotelina-1 v razvitii i progressirovaniy metabolicheskogo sindroma i drugikh sotsial'no znachimykh neinfektsionnykh zabolevaniy (obzor literatury) [The effects of endothelin 1 in the development and progression of metabolic syndrome and socially significant non-communicable diseases (Review of literature)]. Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2017;19:5-19. Russian.

5. Канорский С.Г. Лечение артериальной гипертензии в период пандемии COVID-19: вопросы блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // Медицинский совет. 2021. № 4. С. 59–67. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-59-67 / Kanorskiy SG. Lecheniye arterial'noy gipertenzii v period pandemii COVID-19: voprosy blokady renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy [Treatment of hypertension during the COVID-19 pandemic: questions about the blockade of the reninangiotensin-aldosterone system]. Medical Council. 2021;4:59-67. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-59-67. Russian.

6. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка // Кардиология. 2012. Т. 52, № 4. С. 31–37 / Kanorskiy SG, Tregubov VG, Pokrovskiy VM. Preimushchestva terapii kvinaprilom u patsiyentov s arterial'noy gipertenziyey i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu I-II funktsional'nogo klassa i sokhranennoy fraktsiyey vybrosa levogo zheludochka [Advantages of quinapril therapy in patients with arterial hypertension and functional class I-II chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. Kardiologiya. 2012;52(4):31-7. Russian.

7. Котралева К.В., Попов Е.А., Сердюков А.Г., Андреева Е.Е. Коморбидность и ее взаимосвязь с течением Астраханской риккетсиозной лихорадки // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 2. С. 54–63. DOI: 10.48612/agmu/2022.17.2. 54.63 / Kotrалева KV, Popov EA, Serdyukov AG, Andreyeva EE. Komorbidnost' i yeye vzaimosvyaz' s techeniyem Astrakhanskoй rikketsioznoy likhoradki [Comorbidity and its relationship with the course of Astrakhan rickettsial fever]. Astrakhan medical journal. 2022;17(2):54-63. DOI: 10.48612/agmu/2022.17.2. 54.63. Russian.

8. Осипова О.А., Власенко М.А., Годлевская О.М., Суязова С.Б. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 2. С. 322–327 / Osipova OA, Vlasenko MA, Godlevskaya OM, Suязova SB. Tsitokiny v razvitii i progressirovaniy khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Cytokines in development and advance of the chronic heart failure]. Journal of new medical technologies. 2012;2:322-7. Russian.

9. Осипова О.А., Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Гостева Е.В., Годлевская О.М., Белоусова О.Н. Возрастные особенности маркеров обмена коллагена у больных сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне метаболического синдрома // Врач. 2020. Т. 31, № 6. С. 39–43. DOI: 10.29296/25877305-2020-06-07 / Osipova OA, Drapkina OM, Shepel' RN, Gosteva EV, Godlevskaya OM, Belousova ON. Vozrastnyye osobennosti markerov obmena kollagena u bol'nykh serdechnoy nedostatochnost'yu s promezhutochnoy fraktsiyey vybrosa na fone metabolicheskogo sindroma [Age features of collagen exchange markers in patients with heart failure with intermediate emission

faction on the background of metabolic syndrome]. *Vrach (The Doctor)*. 2020;31(6):39-43. Russian. DOI: 10.29296/25877305-2020-06-07.

10. Полозова Э.И., Скворцов В.В., Сеськина А.А., Мионов А.А., Старова А.Р., Бангаров Р.Ю. Коморбидный больной с артериальной гипертензией: сложности диагностики и лечения // Медицинский совет. 2021. № 21-2. С. 7–15. DOI:10.21518/2079-701X-2021-21-2-7-15 / Polozova EI, Skvortsov VV, Ses'kina AA, Mironov AA, Starova AR, Bangarov RYU. Komorbidnyybol'noy s arterial'noy gipertenziiyey: slozhnosti diagnostiki i lecheniya [Comorbid patient with arterial hypertension: difficulties in diagnosis and treatment]. *Medical Council*. 2021;21-2:7-15. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-21-2-7-15. Russian.

11. Попов К.А., Булаева Ю.В., Ермасова С.А., Шварц Ю.Г. Проблема перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № S2. С. 5334. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5334 / Popov KA, Bulayeva YUV, Yermasova SA, Shvarts YUG. Problema perekrestnogo riska progressirovaniya arterial'noy gipertenzii, sindroma obstruktivnogo apnoesnai COVID-19 [The problem of cross risk of arterial hypertension progression, obstructive sleep apnea syndrome and COVID-19]. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(S2):5334. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5334. Russian.

12. Прокофьева Т.В. Анализ уровней С-реактивного белка и лактоферрина у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от наличия осложнений // Медицинский алфавит. 2023. № 16. С. 30–33. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-16-30-33 / Prokof'yeva TV. Analiz urovney C-reaktivnogo belka i laktoferrina u bol'nykh infarktom miokarda nafone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v zavisimosti ot nalichiya oslozhneniy [Analysis of C-reactive protein and lactoferrin levels in patients with myocardial infarction with chronic obstructive pulmonary disease depending on presence of complications]. *Medical alphabet*. 2023;16:30-3. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-16-30-33. Russian.

13. Фофанова Н.Е. Клиническая симптоматика Астраханской риккетсиозной лихорадки на фоне сопутствующей гипертонической болезни // Современные научные исследования и разработки. 2016. № 7. С. 542–544 / Fofanova NE. Klinicheskaya simptomatika Astrakhanskoj rikketsioznoj likhoradki na fone soputstvuyushchey gipertonicheskoy bolezni [Clinical symptoms of Astrakhan rickettsial fever against the background of concomitant hypertension]. *Sovremennyye nauchnyye issledovaniya i razrabotki*. Russian. 2016;7:542-4. Russian.

14. Lauder L., Mahfoud F., Azizi M., Bhatt D.L., Ewen S., Kario K., Parati G., Rossignol P., Schlaich M.P., Teo K.K., Townsend R.R., Tsioufis C., Weber M.A., Weber T., Böhm M. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities // *Eur Heart J*. 2023. Vol. 44, № 25. P. 2066–2077. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac395 / Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, Bhatt DL, Ewen S, Kario K, Parati G, Rossignol P, Schlaich MP, Teo KK, Townsend RR, Tsioufis C, Weber MA, Weber T, Böhm M. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *Eur Heart J*. 2023;44(23):2066-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac395.

15. Rodriguez-Iturbe B., Lanasa M.A., Johnson R.J. The role of autoimmune reactivity induced by heat shock protein 70 in the pathogenesis of essential hypertension // *Br J Pharmacol*. 2019. Vol. 176, № 12. P. 1829–1838. DOI: 10.1111/bph.14334 / Rodriguez-Iturbe B, Lanasa MA, Johnson RJ. The role of autoimmune reactivity induced by heat shock protein 70 in the pathogenesis of essential hypertension. *Br J Pharmacol*. 2019;176(12):1829-38. DOI: 10.1111/bph.14334.

16. Srivastava K., Narang R., Bhatia J., Saluja D. Expression of Heat Shock Protein 70 Gene and Its Correlation with Inflammatory Markers in Essential Hypertension // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 3. P. e0151060. DOI: 10.1371/journal.pone.0151060 / Srivastava K, Narang R, Bhatia J, Saluja D. Expression of Heat Shock Protein 70 Gene and Its Correlation with Inflammatory Markers in Essential Hypertension. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151060. DOI: 10.1371/journal.pone.0151060.

Библиографическая ссылка:

Котралева К.В., Попов Е.А., Полунина О.С., Полунина Е.А. Зависимость уровня белка теплового шока 70 от клинико-anamnestической характеристики пациентов с артериальной гипертензией на фоне астраханской риккетсиозной лихорадки // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 22–26. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-22-26. EDN PFQHYJ.

Bibliographic reference:

Kotrалева KV, Popov EA, Polunina OS, Polunina EA. Zavisimost' urovnya belka teplovogo shoka 70 ot kliniko-anamnesticheskoy karakteristiki pacientov s arterial'noj gipertenziiyey na fone astrahanskoj rikketsioznoj likhoradki [Dependence of heat shock protein 70 level on clinical and anamnestic characteristics of patients with arterial hypertension against the background of astrakhan rickettsial fever]. *Journal of New Medical Technologies*. 2025;1:22-26. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-22-26. EDN PFQHYJ. Russian.

УДК: 612.743 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-27-30 EDN AQELWC



ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У ЛЕГКОАТЛЕТОВ-МАРАФОНЦЕВ

О.С. ОХОТНИКОВА, А.Е. ДОРОФЕЕВ, А.В. СЕВБИТОВ, М.Ю. КУЗНЕЦОВА, К.А. ЕРШОВ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4, г. Москва, 119435, Россия

Аннотация. Цель исследования – провести электромиографическое исследование среди легкоатлетов-марафонцев, оценить полученные данные и провести сравнительный корреляционный анализ в зависимости от стажа участия в марафонах. **Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 144 пациента в возрасте от 18 до 45 лет. В исследование включали пациентов, которые на любительском уровне занимаются бегом на длинные дистанции. Пациенты были распределены в зависимости от бегового стажа на три группы. *Группа 1* – спортсмены, имеющие стаж от 1 года до 3 лет; *группа 2* – спортсмены, имеющие стаж от 3 лет до 5 лет; *группа 3* – спортсмены, имеющие стаж более 5 лет. Всем пациентам проводилось электромиографическое исследование жевательных мышц. Регистрация статических проб проводится в изометрическом режиме, при этом мышцы были сокращены постоянно. Полученные данные заносили в таблицу и проводили статистическую обработку. **Результаты и их обсуждение.** Согласно полученным данным при анализе данных электромиографии в зависимости от спортивного стажа, нами были определены статистически значимые различия ($p < 0,001$). При увеличении стажа участия в марафонских забегах происходит увеличение показателей электромиографии. При увеличении психоэмоциональной и физической нагрузки, сопутствующей участию в состязаниях, можно наблюдать увеличение амплитуды колебаний потенциала жевательных мышц, что имеет значение в физиологии не только спорта, но и повседневной жизни. **Выводы.** Результаты нашего исследования показывают, что существует взаимосвязь между беговым стажем и уровнем электромиографии жевательных мышц. По данным исследования можно сделать вывод о повышении уровня электрического потенциала в жевательных мышцах с увеличением бегового стажа у легкоатлетов-марафонцев.

Ключевые слова: электромиография, жевательная мускулатура, легкая атлетика, бег.

ELECTROMYOGRAPHIC STUDY OF THE MASTICATORY MUSCLES IN MARATHON RUNNERS

O.S. OKHOTNIKOVA, A.E. DOROFEEV, A.V. SEVBITOV, M.YU. KUZNETSOVA, K.A. ERSHOV

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation, Bolshaya Pirogovskaya St., 2, building 4, Moscow, 119435, Russia

Abstract. The purpose of the study was to conduct an electromyographic examination among marathon runners, assess the obtained data, and perform a comparative correlation analysis depending on the marathon participation experience. **Materials and Methods.** The study involved 144 patients aged 18 to 45 years. Participants were amateur long-distance runners. The patients were divided into three groups based on their running experience. Group 1 consisted of athletes with 1 to 3 years of experience; Group 2 included athletes with 3 to 5 years of experience; and Group 3 consisted of athletes with more than 5 years of experience. Electromyographic examinations of the masticatory muscles were performed for all patients. Static tests were conducted in an isometric mode, with the muscles being constantly contracted. The obtained data were recorded in a table and subjected to statistical processing. **Results and Discussion.** According to the data obtained, statistical differences ($p < 0.001$) were identified when analyzing the electromyography data in relation to the sports experience. As the experience in marathon running increases, the electromyographic indicators increase. With the increase in psycho-emotional and physical load associated with competition participation, an increase in the amplitude of the masticatory muscle potential fluctuations can be observed. This is significant not only in sports physiology but also in daily life. **Conclusion.** The results of our study show that there is a correlation between running experience and the level of electromyography in the masticatory muscles. Based on the research, it can be concluded that the level of electrical potential in the masticatory muscles increases with the increase in running experience among marathon runners.

Keywords: electromyography, masticatory muscles, athletics, running.

Актуальность. Доказано, что марафон приводит к дефициту энергии, что приводит к снижению как жировой прослойки, так и массы скелетных мышц. Марафон в сочетании с другими факторами риска, такими как экстремальные погодные условия (жара или холод) или страна, в которой проводится забег, может привести к гипонатриемии, связанной с физическими упражнениями. Систематическое участие в марафонах также может привести к изменениям в биомаркерах, указывающим на

патологический процесс в определенных органах или системах органов, таких как скелетные мышцы, сердце, печень, почки, иммунная и эндокринная системы. Эти изменения обычно временные, зависят от интенсивности и продолжительности выступления и обычно нормализуются после забега. В более длинных ультрамарафонах примерно 50-60 % участников испытывают проблемы с опорно-двигательным аппаратом. Наиболее распространенные травмы у марафонцев связаны с нижними конечностями, такими

как лодыжка и колено. Марафон может привести к повышению креатинкиназы до значений 100 000–200 000 МЕ/л в зависимости от уровня физической подготовки спортсмена и длины гонки. Кроме того, марафон может привести к изменениям в сердце, как показывают изменения сердечных биомаркеров, электро- и эхокардиографии. Спортсмены часто страдают от проблем с пищеварением, и желудочно-кишечное кровотечение после марафона не является редкостью. Ферменты печени также могут значительно повыситься во время участия в соревновании. Марафон часто приводит к временному снижению функции почек. Спортсмены часто страдают от инфекций верхних дыхательных путей после забега [8].

Во многих региональных исследованиях по всему миру выявлена тенденция развития стоматологических заболеваний у спортсменов-марафонцев, вследствие не только физического и психоэмоционального напряжения, но и определенных факторов в диете и потреблении жидкости, как в подготовительные, так и в соревновательные этапы [5].

В научной работе «Клиническое ведение и профилактика кариеса зубов у спортсменов: четырехлетнее рандомизированное контролируемое клиническое исследование» описывается мнение, что здоровье полости рта у спортсменов плохое и его можно сравнить со статусом людей-неспорсменов с низким социально-экономическим статусом. Основными стоматологическими проблемами у спортсменов являются кариес (15–75 %), эрозия зубов (36–85 %), травмы (14–47 %), проблемы с пародонтом (15 %). Кроме того, в некоторых исследованиях сообщалось об отрицательном влиянии неудовлетворительного здоровья полости рта или травмы на спортивные результаты. Это влияние на результаты может быть вызвано болью, системным воспалением из-за активного пародонтита, и/или снижением уверенности из-за нарушенного состояния полости рта. Решающими факторами, которые влияют на здоровье полости рта у спортсменов, являются факторы питания, регуляция и поведенческие характеристики. Тренировки и упражнения часто связаны с частым употреблением спортивного питания с высоким содержанием углеводов или спортивных напитков. Высокое потребление углеводов способствует развитию кариозных поражений, тогда как кислые спортивные напитки с низким *pH* способствуют развитию эрозии зубов. Дефицит жидкости и электролитов во время упражнений из-за потери воды и пота может повлиять на эффективность упражнений, снижает слюноотделение и вызывает обезвоживание и сухость во рту. В этом случае предполагается, что негативное влияние спортивного питания с высоким содержанием углеводов или спортивных напитков на здоровье полости рта многократно возрастает [9, 10].

В связи с нарастающим интересом населения к участию в марафонах значительно возросло

количество научных работ в исследовании физиологии и патофизиологии марафона. Одним из методов исследования двигательного аппарата является электромиография. Поверхностная электромиография – это метод измерения (разработки и записи) и анализа электрических сигналов мышечной активности с использованием электродов, размещенных на поверхности кожи. В области стоматологии поверхностная электромиография стала ценным инструментом для оценки биоэлектрической активности мышц во время физиологических и парафункциональных действий [7], она также используется в диагностике функции височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц и лечении расстройств височно-нижнечелюстного сустава [1–4].

Цель исследования – провести электромиографическое исследование среди легкоатлетов-марафонцев, оценить полученные данные и провести сравнительный корреляционный анализ в зависимости от стажа участия в марафонах.

Материалы и методы исследования. На базе кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Института стоматологии имени Е.В. Боровского Сеченовского Университета проведено стоматологическое обследование 144 пациентов, которые являются легкоатлетами любителями, увлекающихся бегом на длинные дистанции и преодолевавших хотя бы один раз марафонскую дистанцию.

Для проведения исследования нами было получено разрешение Локального этического комитета при ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) № 23-22 от 17.11.2022.

Возраст обследуемых спортсменов составил от 18 до 45 лет. Спортсмены обладали различным уровнем тренированности, средний спортивный стаж составлял $5 \pm 3,27$ года.

Клинические группы в рамках исследования были сформированы согласно спортивному стажу легкоатлетов. Опыт спортивной деятельности обеспечивает профессиональную активность и связанную с ним физическую нагрузку, которая была различна в разных группах.

Группа 1 – спортсмены, имеющие стаж от 1 года до 3 лет;

Группа 2 – спортсмены, имеющие стаж от 3 лет до 5 лет;

Группа 3 – спортсмены, имеющие стаж более 5 лет.

Исследования челюстно-лицевой области проводились на собственно жевательных мышцах.

Регистрация статических проб проводится в изометрическом режиме, при этом мышцы были сокращены постоянно. Полученные данные демонстрируют наличие или отсутствие нарушений, характерных для различных видов аномалий окклюзии.

Статистический анализ был проведен с

использованием программы *StatTech v. 4.0.4* (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования были получены на основе таблиц и относились к 144 участникам, принимавшим участие в исследовании.

Был проведен анализ данных электромиографии в зависимости от стажа участия в марафонах (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Анализ электромиографии в зависимости бегового стажа

Показатель	Категории	Электромиография (мкВ)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа	группа 1	119,00	119,00 – 120,00	44	p _{группа 3 – группа 1} < 0,001 p _{группа 3 – группа 2} = 0,001
	группа 2	121,00	119,00 – 121,00	45	
	группа 3	122,00	119,50 – 122,00	55	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Согласно полученным данным при анализе данных электромиографии в зависимости от спортивного стажа, нами были определены статистически значимые различия (p < 0,001) (используемый метод: Критерий Краскела-Уоллиса).

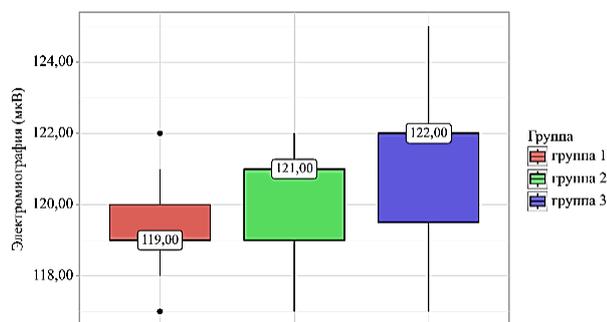


Рис. 1. Анализ данных электромиографии в различных группах спортсменов, отличающихся по стажу участия в марафонах

Показатели проведенной нами электромиографии были максимальными в третьей группе участников, средний результат по группе – 122 мкВ. Во второй группе показатели составили 121 мкВ. В первой был зарегистрирован минимальный результат – 119 мкВ. Таким образом, можно сделать вывод, что при увеличении стажа участия в марафонских забегах происходит увеличение показателей электромиографии. При увеличении психоэмоциональной и физической нагрузки, сопутствующей участию в состязаниях, можно наблюдать увеличение амплитуды колебаний потенциала жевательных мышц, что имеет значение в физиологии не только спорта, но и повседневной жизни.

Мы также осуществили анализ данных электромиографии в зависимости от пола участников (табл. 2).

Таблица 2

Анализ данных электромиографии в зависимости от пола участников

Показатель	Категории	Электромиография (мкВ)			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
Пол	Женский	119,00	119,00 – 121,00	68	0,028*
	Мужской	121,00	119,00 – 122,00	76	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Результатом изучения показателей электромиографии в зависимости от пола стало выявление определенных различий в данных группах (p = 0,028) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

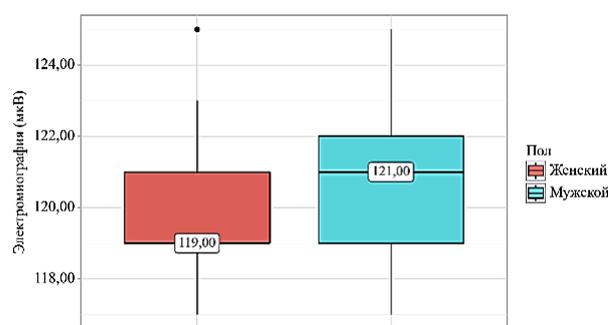


Рис. 2. Анализ данных электромиографии в зависимости от пола участников исследования

В зависимости от пола участников, показатели электромиографии также были различны, 119 мкВ – среднее значение среди женщин, 121 мкВ – средний показатель среди мужчин. Таким образом, было выяснено, что значение показателей электромиограммы у мужчин в среднем выше, чем у женщин, что соответствует нормальным значениям, подтвержденным ранее проведенными исследованиями.

Электромиографический анализ жевательных мышц» показал, что группа спортсменов, занимавшихся кроссфитом, демонстрировала меньшую электромиографическую активность при обычном пережевывании пищи; наблюдалась значительная разница для жевательных мышц, которые показали лучшую эффективность жевания, что приводило к меньшему задействованию мышц для выполнения того же динамического движения по сравнению с группой, которая не занималась этим видом спорта. В положении покоя нижней челюсти между двумя группами наблюдались существенные различия со сниженной электромиографической активностью жевательных мышц и правой височной мышцы у группы спортсменов, занимающихся кроссфитом [6].

Заключение. Результаты нашего исследования показывают, что существует взаимосвязь между беговым стажем и уровнем электромиографии жевательных мышц. По данным исследования можно сделать вывод о повышении уровня электрического

потенциала в жевательных мышцах с увеличением бегового стажа у легкоатлетов-марафонцев.

Литература / References

1. Вологина М.В., Киба М.В. Оценка электромиографии жевательных мышц при использовании кинезиотейпов у пациентов с бруксизмом // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2023. Т. 20, № 4. С. 54–57. / Vologina MV, Kiba MV. Otsenka elektromiografii zhevatel'nykh myshts pri ispol'zovanii kinezioteypov u patsiyentov s bruksizmom [Electromyography Evaluation of Masticatory Muscles with the Use of Kinesio Tapes in Patients with Bruxism]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2023;20(4):54-7. Russian.
2. Воронина Е.А., Делец А.В., Бобылева В.О., Тезиков Д.А. Оценка показателей электромиографии жевательных мышц у пациентов с сохранными зубными рядами без патологии височно-нижнечелюстного сустава // Проблемы стоматологии. 2024. Т. 20, № 2. С. 178–184 / Voronina EA, Delets AV, Bobyleva VO, Tezikov DA. Otsenka pokhozheniy elektromiografii zhevatel'nykh myshts u patsiyentov s sokhrannymi zubnymi ryadami bez patologii visochno-nizhnekchelyustnogo sustava [Electromyography Evaluation of Masticatory Muscles in Patients with Intact Dentition and No Temporomandibular Joint Pathology]. Problemy stomatologii. 2024;20(2):178-84. Russian.
3. Королькова К.В., Быкова М.В., Быков Д.О., Парунов В.А. Функциональное состояние височных и жевательных мышц у лётного состава гражданской авиации по данным электромиографии // Институт стоматологии. 2023. № 4. С. 16–17 / Korolkova KV, Bykova MV, Bykov DO, Parunov VA. Funktsional'noe sostoyanie visochnykh i zhevatel'nykh myshts u lyotnogo sostava grazhdanskoj aviacsii po dannym elektromiografii [Functional State of Temporal and Masticatory Muscles in Civil Aviation Flight Personnel Based on Electromyography Data]. Institut stomatologii. 2023;4:16-7. Russian.
4. Насибуллина, Э.Ф., Кабилова М.Ф. Оценка стоматологического статуса и показателей электромиографии жевательной группы мышц у лиц молодого возраста, занимающихся физическими нагрузками с утяжелителями // Российский стоматологический журнал. 2021. Т. 25, № 2. С. 151–157 / Nasibullina EF, Kabirova MF. Otsenka stomatologicheskogo statusa i pokazateley elektromiografii zhevatel'noy
5. Doré A., Jacq R., Bas A.C. Athletes' medical preventive behaviors: the case of oral health and ultraendurance trail runners // BMC Oral Health. 2024. Vol. 24, N 1. P. 777 / Doré A, Jacq R, Bas AC. Athletes' medical preventive behaviors: the case of oral health and ultraendurance trail runners. BMC Oral Health. 2024;24(1):777.
6. Medved V., Medved S., Kovač I. Critical Appraisal of Surface Electromyography (sEMG) as a Taught Subject and Clinical Tool in Medicine and Kinesiology // Front Neurol. 2020. Vol. 26, N 11. P. 560363 / Medved V, Medved S, Kovač I. Critical Appraisal of Surface Electromyography (sEMG) as a Taught Subject and Clinical Tool in Medicine and Kinesiology. Front Neurol. 2020;26(11):560363.
7. Nishi S.E., Basri R., Alam M.K. Uses of electromyography in dentistry: An overview with meta-analysis // Eur J Dent. 2016. Vol. 10, N 3. P. 419–425 / Nishi SE, Basri R, Alam MK. Uses of electromyography in dentistry: An overview with meta-analysis. Eur J Dent. 2016;10(3):419-25.
8. Owashi Vallejo K.P., Sapin-de Brosse E., Bonnet A.S. Electromyography of the masticatory muscles during biting // Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2017. Vol. 20, sup1. P. 155–156 / Owashi Vallejo KP, Sapin-de Brosse E, Bonnet AS. Electromyography of the masticatory muscles during biting. Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2017;20(sup1):155-6.
9. Scheer V., Basset P., Giovanelli N., Vernillo G., Millet G.P., Costa R.J.S. Defining Off-road Running: A Position Statement from the Ultra Sports Science Foundation // Int J Sports Med. 2020. Vol. 41, N 5. P. 275–284 / Scheer V, Basset P, Giovanelli N, Vernillo G, Millet GP, Costa RJS. Defining Off-road Running: A Position Statement from the Ultra Sports Science Foundation. Int J Sports Med. 2020;41(5):275-84.
10. Szyszka-Sommerfeld L., Lipski M., Woźniak K. Surface Electromyography as a Method for Diagnosing Muscle Function in Patients with Congenital Maxillofacial Abnormalities // J Healthc Eng. 2020. Vol. 15. P. 8846920 / Szyszka-Sommerfeld L, Lipski M, Woźniak K. Surface Electromyography as a Method for Diagnosing Muscle Function in Patients with Congenital Maxillofacial Abnormalities. J Healthc Eng. 2020;15:8846920.

Библиографическая ссылка:

Охотникова О.С., Дороев А.Е., Севбитов А.В., Кузнецова М.Ю., Ершов К.А. Электромиографическое исследование жевательных мышц у легкоатлетов-марафонцев // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 27–30. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-27-30. EDN AQELWC.

Bibliographic reference:

Okhotnikova OS, Dorofeev AE, Sevbitov AV, Kuznetsova MYu, Ershov MYu. Elektromiograficheskoe issledovanie zhevatel'nykh myshts u legkoatletov-marafoncev [Electromyographic study of the masticatory muscles in marathon runners]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:27-30. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-27-30. EDN AQELWC. Russian.

**КОРРЕГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА В МОДЕЛИ АДЪЮВАНТ-ИНДУЦИРОВАННОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

А.К. БАДТИЕВ, Е.Г. ПУХАЕВА, Ф.К. РУРУА, Ф.Э. БАТАГОВА, Ж.Г. ФАРНИЕВА

Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, 362025, Россия

Аннотация. Введение. Ревматоидный артрит является наиболее распространенным ревматическим аутоиммунным заболеванием, с хроническим прогрессирующим течением и системным воспалительным поражением внутренних органов, требующим длительной терапии. Недостаточный терапевтический эффект используемых лекарств и формирование устойчивости к ним приводит к поиску новых методов лечения. В данной работе мы поставили перед собой *цель* – изучить влияние *мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека* (МКППКЧ) на развитие адъювант-индуцированного ревматоидного артрита у крыс. **Материалы и методы исследования.** В ходе работы были использованы самцы крыс линии *Wistar*, разделенные на группы: 1 – негативный контроль (вводили в правую заднюю конечность подкожно изотонический раствор хлорида натрия); 2 – позитивный контроль (инъекция в правую заднюю конечность полного адъюванта Фрейнда в объеме 0,1 мл на 200 г массы тела (м. т.)); 3 – «опыт мин.» двукратное введение в хвостовую вену МКППКЧ – 428,57 млн/кг м. т.; 4 – «опыт макс.» двукратное введение МКППКЧ – 857,142 млн/кг м. т. Первое введение производилось в начале эксперимента (1-й день), второе – на 24-й день. По прошествии 30-и суток, животным опытных групп, вводили полный адъювант Фрейнда. Для оценки интенсивности воспалительного процесса мониторировали численность иммунокомпетентных клеток (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты), горизонтальную и вертикальную двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность (метод «открытого поля»), проводили макроскопические исследования внутренних органов. **Результаты** исследования показали, что введение МКППКЧ приводит к снижению тяжести воспалительного процесса, возникающего в процессе формирования модели, адъювант-индуцированного ревматоидного артрита у крыс, что сопряжено с восстановлением в системе крови опытных групп количества зернистых и незернистых форм лейкоцитов до аналогичных показателей в интактных группах; увеличением горизонтальной и вертикальной двигательной активности крыс опытных групп по сравнению с животными позитивного и негативного контролей. В опытных группах отмечены изменения массовых коэффициентов на фоне данных позитивного и негативного контролей: массовый коэффициент печени достоверно увеличился на 22 % в «опыт мин.» и на 37 % в «опыт макс.» по сравнению с позитивным контролем и недостоверно изменился с данными негативного контроля. Массовый коэффициент поджелудочной железы достоверно уменьшился на 26 % в «опыт мин.» и на 23 % в «опыт макс.» по сравнению с позитивным контролем и недостоверно – с показателем негативного контроля. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о эффективности клеточной терапии в модели адъювант-индуцированного ревматоидного артрита, что может быть обусловлено модификацией клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета МКППКЧ.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, моделирование иммунных патологий, мононуклеарные клетки пуповинно-плацентарной крови человека, ревматоидный артрит.

CORRECTIVE ACTION OF MONONUCLEAR CELLS OF HUMAN UMBILICAL-CORD PLACENTAL BLOOD IN A MODEL OF ADJUVANT-INDUCED RHEUMATOID ARTHRITIS

A.K. BADTIEV, E.G. PUKHAJEVA, F.K. RURUA, F.E. BATAGOVA, Z.G. FARNIEVA

Institute of Biomedical Research – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Research Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences," Pushkinskaya St., 47, Vladikavkaz, 362025, Russia

Abstract. Introduction. Rheumatoid arthritis is the most common rheumatic autoimmune disease, with chronic progressive course and systemic inflammatory damage to internal organs, requiring long-term therapy. The insufficient therapeutic effect of the drugs used and the development of resistance to them lead to the search for new treatment methods. **The purpose of this study** was to investigate the effect of *human umbilical-placental blood mononuclear cells* (MCUB) on the development of adjuvant-induced rheumatoid arthritis in rats. **Materials and Methods.** Male *Wistar* rats were used, divided into groups: 1 – negative control (subcutaneous injection of isotonic sodium chloride solution into the right hind limb); 2 – positive control (injection of Freund's complete adjuvant into the right hind limb at a dose of 0.1 ml per 200 g body weight); 3 – "min. dose" – two injections of MCUB at a dose of 428.57 million/kg body weight via tail vein; 4 – "max. dose" – two injections of MCUB at a dose of 857.142 million/kg body weight. The first injection was administered at the beginning of the experiment (day 1), the second on day 24. After 30 days, the rats in the experimental groups received complete Freund's adjuvant. To assess the intensity of the inflammatory process, the number of immunocompetent cells (neutrophils, lymphocytes, monocytes), horizontal and vertical motor and exploratory activity (open field method), and macroscopic examination of internal organs were monitored. **Results.** The study showed that the administration of MCUB resulted in a reduction in the severity of the inflammatory process occurring during the formation of the adjuvant-induced rheumatoid arthritis model in rats. This was associated with the restoration in the blood system of the experimental groups of the number of granulocytic and nongranulocytic forms of leukocytes to levels similar to those in the intact groups, as well as an increase in the horizontal and vertical motor activity of the rats in the experimental

groups compared to those in the positive and negative control groups. In the experimental groups, changes in mass coefficients were observed relative to the data from the positive and negative controls: the liver mass coefficient significantly increased by 22% in the "min. dose" group and by 37% in the "max. dose" group compared to the positive control, and insignificantly changed compared to the negative control. The pancreas mass coefficient significantly decreased by 26% in the "min. dose" group and by 23% in the "max. dose" group compared to the positive control and insignificantly compared to the negative control. **Conclusion.** The results of the study indicate the effectiveness of cellular therapy in the model of adjuvant-induced rheumatoid arthritis, which may be due to the modification of cellular and humoral factors of innate immunity by MCUB.

Keywords: autoimmune diseases, modeling of immune pathologies, human umbilical-placental blood mononuclear cells, rheumatoid arthritis.

Введение. К заболеваниям со сложным мультифакториальным патогенезом относятся аутоиммунные болезни, частота которых в популяции превышает 10 %. Ведущее место среди них занимают *ревматические заболевания* (РЗ), которые характеризуются поражением соединительной ткани.

Среди аутоиммунных патологий *ревматоидный артрит* (РА) представляет собой воспалительное заболевание суставов с хроническим прогрессирующим течением и системным воспалительным поражением внутренних органов [2], имеющее гендерную (чаще встречается у женщин) и возрастную специфику. В России, по данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», начало болезни приходится на 47-49 лет [1], а средняя распространенность РА в популяциях развитых стран составляет 0,5-1,0 % [14]. РА часто приводит к развитию сопутствующих заболеваний и ранней инвалидизации пациента, что является серьезной медико-социальной проблемой [8]. Однако вопросы этиологии и патогенеза РА до сих пор во многом не выяснены. Существующие комплексные схемы лечения РА предполагают применение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, цитостатиков и не всегда способствуют достижению стойкой ремиссии. Требуется длительная терапия, что приводит к формированию устойчивости к применяемым лекарственным средствам. Несмотря на эффективность этих препаратов, у значительной части больных они не позволяют добиться желаемого результата и 50 % пациентов с РА прерывали лечение из-за неэффективности или нежелательных реакций [16]. Возникновение устойчивости при длительном применении фармакологических препаратов требует разработки более эффективных и безопасных методов терапии заболевания. Поиск новых подходов к лечению РА в последние десятилетия обогатился применением клеточных технологий. Клеточная терапия находит все большее применение в клинической медицине при лечении болезней разной этиологии. Анализ источников отечественной и зарубежной научной литературы показал: одновременное использование клеток *IL-1RA* и противовоспалительных макрофагов *M2*, полученных при помощи мезенхимальных стволовых клеток из изолированных моноцитов периферической крови, может быть многообещающим подходом для лечения РА [9]. В обзоре [10] рассмотрена эффективность клеточной терапии с

четырьмя основными типами стволовых клеток, включая мезенхимальные стволовые клетки, гемопоэтические стволовые клетки, эмбриональные стволовые клетки и клетки амниотической мембраны человека, влияющие на заболевания, вызванные иммунологическими отклонениями, такими как ревматические аутоиммунные заболевания. Полученные из пластинки хориона мезенхимальные стволовые клетки и мононуклеарные клетки пуповинной крови человека, способствуют сохранению нервных клеток при модельном повреждении зрительного нерва у крыс [6]. Так, в работе [7] выявили, что крысы, получавшие мононуклеарные клетки пуповинной крови человека, в модели инфаркта миокарда, гораздо быстрее восстанавливаются по сравнению с модельными животными. Было установлено [3], что введение мышам с генетической моделью болезни Альцгеймера мононуклеарных клеток пуповинной крови приводит к снижению выраженности микроглиоза в теменной коре и зубчатой извилине гиппокампа, улучшает пространственную память, снижает тревожность и неспецифическую возбудимость, повышает эффективность исследовательского поведения. Всё это определяет высокий терапевтический потенциал ядродержащих клеток пуповинно-плацентарной крови человека и требует дальнейшего изучения их эффективности в терапии заболеваний иммуновоспалительного континуума.

Цель исследования – изучение корректирующего действия концентрата мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека в модели адьювант-индуцированного ревматоидного артрита у крыс.

Материалы и методы исследования. Исследование проводили на 32 крысах-самцах линии *Wistar* (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская область) с массой тела 400 ± 20 г. В работе с лабораторными животными придерживались правил и этических норм содержания и ухода, описанных в руководстве *National Research Council*, 2011 г. и ГОСТ Р53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» с разрешения этического комитета при Институте биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН.

Прошедших 14 дней карантин животных содержали в стандартных условиях вивария, рассаживая в клетки случайным образом, при контролируемой температуре ($22 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$), влажности воздуха

(65 % ± 10 %) и световом режиме 12:12. Доступ к воде и полноценному корму был свободным. Проводилось наблюдение за состоянием животных в течение всего времени эксперимента.

Животные были разделены на четыре статистические группы: негативный контроль ($n = 6$), позитивный контроль ($n = 6$), и две опытные – с минимальной концентрацией вводимых клеток (Опыт мин. – $n = 10$) и максимальной концентрацией вводимых клеток (Опыт макс. – $n = 10$). Крысам группы негативного контроля вводили в правую заднюю конечность подкожно изотонический раствор хлорида натрия в объеме 0,1 мл на 200 г м. т. Животным из группы позитивного контроля вводили однократно в правую заднюю конечность полный адъювант Фрейнда *Difco Laboratories (Detroit, Michigan, США)* в объеме 0,1 мл на 200 г м. т.

Группам «Опыт мин.» и «Опыт макс.» ввели двукратно (периодичность 24 суток), *моноклеарные клетки пуповинно-плацентарной крови человека* (МКППКЧ) в виде клеточной суспензии на *транспортной среде* (ТС) состава: раствор альбумина (Уман альбумин 25 %. Кедрон С.п.А., Италия), физиологический раствор, реополиглюкин (Реополиглюкин. Белмедпрепараты, Респ. Беларусь) в соотношении 6:19:25 по объему. Инфузию производили через хвостовую вену, из расчета не более 0,5 мл на крысу, «Опыт мин.» – 428,57 млн/кг м. т. и «Опыт макс.» – 857,14 млн/кг м. т. Перед применением образец крови размораживали на водяной бане при температуре +37 °C и *ex tempore* отмывали от криосреды ТС. Осажденную клеточную массу разводили в необходимом объеме ТС и хранили при температуре тающего льда в течение всего периода введения (не более 4-х часов). Первое введение провели в начале эксперимента (1-й день), второе на 24-й день. Затем по прошествии 30-и суток животным опытных групп, «Опыт мин.» и «Опыт макс.» ввели однократно в правую заднюю конечность полный адъювант Фрейнда в объеме 0,1 мл на 200 г м. т.

Двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность оценивали методом открытого поля. За 24 часа до окончания эксперимента животных тестировали в стандартной установке «Открытое поле», производства ООО «НПК Открытая наука» (Россия). Тест-система представляет собой круглую арену (диаметром 97 см) и высокими бортами (42 см), пол разливан на 19 секторов и включает 13 отверстий диаметром 2 см. Кроме двигательной активности метод позволяет оценивать поведение грызунов в новых (стрессогенных) условиях. В день тестирования, за 1 ч до начала эксперимента исключалась перегруппировка животных, кормление, взятие в руки и другие активные манипуляции. Работа проходила в полной тишине без посторонних звуков. Для проведения исследования животное помещали в центр арены на фиксированное время – 3 мин. В течение

данного времени измеряли: горизонтальную двигательную активность (количество пересеченных всеми четырьмя лапами секторов), вертикальную двигательную активность (число подъёмов на задние лапы с опорой на стенку поля и без опоры на стенку поля) и количество заглядываний в отверстия в полу арены (исследовательская активность). Видео-регистрацию поведения животных осуществляли с помощью цифровой системы, подключенной к компьютеру по интерфейсу *GigE Vision*; полученные видео файлы обрабатывали в программе *RealTimer*. После тестирования каждого животного дно и борта арены тщательно протирали 70 % раствором этанола.

По окончании эксперимента (30 дней после введения адъюванта Фрейнда) у животных всех четырех групп под общим наркозом (внутрибрюшинное введение раствора Золетила, 5 мг/100 г, *Virbac Sante Animale*, Франция) осуществлялся забор крови из сердца. Делали мазок крови на аппарате *Vision* (Австрия). В мазке крови с помощью светового микроскопа *Primo Star* (*Zeiss*, Германия), при 400-кратном увеличении, подсчитывали содержание в процентах лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов.

Животных умерщвляли методом цервикальной дислокации. Проводили макроскопические исследования внутренних органов с последующим определением их абсолютной и относительной массы. Для расчетов массовых коэффициентов у животных извлекали: головной мозг, сердце, легкие, почки, надпочечники, печень, селезенку, тимус и семенники. Взвешивание осуществлялось на аналитических весах *Vibra* ($d = 0,0001$ g).

Результаты проведенных исследований обрабатывали статистически в программном пакете *Excel* и с помощью онлайн калькулятора (https://www.statskingdom.com/170median_mann_whitney.html). Рассчитывали: медиану (Me), верхний и нижний квартили (C_{25} - C_{75}); сравнение гипотез проводили по *U*-критерию Манна-Уитни. Различия были определены при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При введении животным полного адъюванта Фрейнда соединительная ткань наиболее подвержена иммунотоксическому действию [11], что вызывает лейкоцитоз, нейтрофилию, с последующей инфильтрацией иммунных клеток в очаги воспаления. Основные гематологические, физиологические и поведенческие изменения, выявленные у экспериментальных животных, отражены в табл. 1-3.

Согласно представленным в таблице результатам (табл. 1), видно, что в силу развития воспалительного процесса количество нейтрофилов у животных позитивного контроля достоверно снижается по отношению к количеству нейтрофилов у крыс негативного контроля ($p = 0,025$). В тоже время количество нейтрофилов у животных опытной группы с минимальной концентрацией вводимых клеток достоверно

повышается ($p = 0,004$) по сравнению с животными позитивного контроля. Такая же тенденция наблюдается между группами животных с максимальной концентрацией вводимых клеток и позитивным контролем ($p = 0,001$). Количественные показатели нейтрофилов в обеих опытных группах животных достигли показателя негативного контроля. Повышение количества нейтрофилов у животных опытных групп по отношению к животным позитивного контроля вероятно связано с иммуномодулирующим воздействием вводимой клеточной суспензии. Нейтрофилы представляют собой высокореактивное звено в иммунной системе, они первыми мобилизуются в очаг воспаления, от их фагоцитарной активности во многом зависит эффективность противомикробной защиты организма [4, 15, 13]. Получая многочисленные сигналы о нарушении внутренней среды, нейтрофилы активируют свои функции, нацеленные на ее восстановление, приводящие к нейтрализации вредных агентов в зоне воспаления. Количество лимфоцитов у животных опытных групп достоверно повышается в сравнении с животными позитивного контроля и приближается к количеству лимфоцитов у животных негативного контроля, это может быть связано с образованием антител и реакциями клеточного иммунитета на вводимый агент (адьювант Фрейнда). Существенных достоверных различий в количестве моноцитов между группами животных с минимальной концентрацией вводимых клеток и позитивным контролем не выявлено. У животных с максимальной концентрацией вводимых клеток количество лимфоцитов статистически значимо повышается в сравнении с крысами позитивного контроля ($p = 0,019$). Полученные данные позволяют предполагать, что препарат на основе клеточной суспензии может оказывать модифицирующее действие на систему крови (белого ростка), выражающееся в активации клеточного звена врожденного иммунитета.

Таблица 1

Лейкоцитарная формула

Анализируемый параметр	Стат. показатели	Негативный контроль	Позитивный контроль	Опыт мин. конц.	Опыт макс. конц.
Нейтрофилы, %	Me	35,70	21,50	38,30	41,80
	C ₂₅ -C ₇₅	33,73-39,93	20,25-25,75	31,90-43,10	38,03-44,30
	p		0,025*	н/д* 0,004#	н/д* 0,001#
Лимфоциты, %	Me	60,30	74,50	58,20	54,00
	C ₂₅ -C ₇₅	57,85-61,85	70,75-76,75	51,40-66,20	51,83-56,45
	p		0,008*	н/д* 0,007#	н/д* 0,001#
Моноциты, %	Me	4,05	2,50	2,50	4,55
	C ₂₅ -C ₇₅	3,45-4,35	2,00-3,00	2,10-3,60	3,70-5,40
	p		н/д*	н/д* н/д#	н/д* 0,019#

Примечание (здесь и далее): * – в сравнении с негативным контролем, # – в сравнении с позитивным контролем

Так как введение полного адьюванта Фрейнда вызывает системное аутоиммунное заболевание, при котором поражаются различные органы, включая ЦНС, то одним из показателей состояния организма животных являются поведенческие реакции. Помещенное в экспериментальную установку «открытое поле» животное испытывает стресс, который отражается на его поведении в тесте [5]. Анализ общей двигательной активности у лабораторных животных может служить чувствительным диагностическим инструментом для оценки патологии и эффективности терапии РА и сопутствующих заболеваний. В тест-системе «открытое поле» были получены следующие межгрупповые отличия поведенческих показателей (табл. 2).

Таблица 2

Поведенческие реакции

Группы животных	Статистические показатели	Горизонтальная двигательная активность	Вертикальная двигательная активность		Норковый рефлекс
			стойки с опорой на стенку поля	стойки без опоры на стенку поля	
Негативный контроль	Me	17,00	8,00	4,00	4,00
	C ₂₅ -C ₇₅	15,25-21,75	7,00-13,50	3,00-5,75	2,00-7,50
	p	-	-	-	-
Позитивный контроль	Me	16,50	5,00	4,00	6,00
	C ₂₅ -C ₇₅	13,50-19,50	3,50-6,50	1,25-6,00	5,25-6,75
	p	н/д*	н/д*	н/д*	н/д*
Опыт (минимальная концентрация)	Me	38,00	13,50	5,50	7,00
	C ₂₅ -C ₇₅	31,00-52,00	11,00-17,00	2,50-6,75	5,25-8,00
	p	0,002* 0,001#	н/д* 0,002#	н/д* н/д#	н/д* н/д#
Опыт (минимальная концентрация)	Me	24,00	10,00	7,00	5,00
	C ₂₅ -C ₇₅	22,50-35,00	6,50-13,00	3,00-10,50	4,00-9,00
	p	0,029* 0,004#	н/д* 0,019#	н/д* 0,044#	н/д* н/д#

Так, горизонтальная двигательная активность животных позитивного контроля практически не изменилась по отношению к крысам негативного контроля, в то же время горизонтальная двигательная активность статистически возросла на 130 % ($p = 0,001$) у группы животных с минимальной концентрацией вводимых клеток и на 45 % ($p = 0,004$) у группы животных с максимальной концентрацией по отношению к животным позитивного контроля. При анализе вертикальной двигательной активности, стойки с опорой на стенку поля, более активными были животные с минимальной концентрацией вводимых клеток по сравнению позитивным контролем ($p = 0,02$), и максимальной концентрацией по отношению к позитивному контролю ($p = 0,019$). Количество стоек без опоры на стенку поля у опытных крыс с минимальной концентрацией вводимых клеток не имел существенных различий в сравнении с позитивным контролем, у животных с максимальной концентрацией вводимых клеток количество

стоек с опорой на стенку поля достоверно повышается по сравнению с позитивным контролем ($p = 0,044$). Статистически значимых изменений показателей в исследовательской активности (норковый рефлекс) между животными позитивного контроля и опытными группами не выявлено. В целом, можно отметить, что трансплантация МКППКЧ оказала положительный эффект на поведенческие реакции опытных животных и ослаблении болевых ощущений в суставах.

Результаты определения относительной массы внутренних органов представлены в табл. 3.

Таблица 3

Массовые коэффициенты внутренних органов

Анализируемый параметр	Стат. показатели	Негативный контроль	Позитивный контроль	Опыт мин. конц.	Опыт макс. конц.
Мозг	Me	5,73	5,84	5,27	5,33
	$C_{25}-C_{75}$	5,69-6,15	5,50-5,85	5,09-5,76	4,99-5,82
	p		н/д*	н/д*	н/д*
Легкие	Me	5,52	5,15	5,11	5,11
	$C_{25}-C_{75}$	5,13-6,02	4,79-5,24	4,73-5,43	4,58-5,78
	p		н/д*	н/д*	н/д*
Почки	Me	5,44	5,93	6,46	6,53
	$C_{25}-C_{75}$	5,15-5,95	5,74-6,21	5,85-6,60	6,34-7,03
	p		н/д*	н/д*	0,029* 0,041*
Селезенка	Me	2,10	1,77	1,97	1,86
	$C_{25}-C_{75}$	2,02-2,19	1,71-1,81	1,67-2,09	1,70-1,97
	p		0,041*	н/д*	0,055* н/д*
Семенники	Me	10,60	9,89	9,19	9,16
	$C_{25}-C_{75}$	9,95-11,20	8,97-10,16	8,83-10,11	8,57-9,90
	p		н/д*	н/д*	н/д*
Надпочечники	Me	0,15	0,14	0,17	0,14
	$C_{25}-C_{75}$	0,14-0,16	0,12-0,14	0,16-0,17	0,12-0,15
	p		н/д*	н/д*	н/д*
Тимус	Me	0,92	0,93	0,77	0,78
	$C_{25}-C_{75}$	0,79-1,02	0,76-1,01	0,75-0,94	0,75-1,02
	p		н/д*	н/д*	н/д*
Печень	Me	43,68	32,69	39,96	45,10
	$C_{25}-C_{75}$	39,75-45,43	31,39-33,83	36,32-44,11	39,96-45,85
	p		0,002*	н/д* 0,001*	н/д* 0,001*
Поджелудочная	Me	2,06	2,83	2,11	2,17
	$C_{25}-C_{75}$	1,71-2,28	2,56-3,13	1,73-2,25	1,71-2,37
	p		0,008*	н/д* 0,022*	н/д* 0,057*

Анализ данных показал статистически значимое повышение массовых коэффициентов почек ($p = 0,041$) в опытной группе с максимальной концентрацией вводимых клеток по сравнению с животными позитивного контроля. Соотношение массы печени к массе тела достоверно увеличилось у животных с минимальной концентрацией вводимых клеток ($p = 0,001$) и максимальной концентрацией вводимых клеток ($p = 0,001$) в сравнении животными позитивного контроля. Статистически достоверно уменьшился массовый коэффициент поджелудочной железы у крыс как с минимальной концентрацией

вводимых клеток ($p = 0,022$), так и максимальной концентрации ($p = 0,022$) по отношению к животным позитивного контроля. Полученные данные могут быть связаны с активацией, помимо клеточной, гуморальной составляющей врожденного иммунитета. Центральный компонент врожденного иммунитета – система комплемента, элементы которой синтезируются в печени, являясь многофункциональным составляющим в гомеостазе тканей, может способствовать нарушению метаболизма в жировой ткани или печени, а также дисфункции поджелудочной железы [12]. Существенных различий массовых коэффициентов по остальным органам животных не выявлено.

Выводы:

1. Результаты исследования показали, что в модели адьювант-индуцированного ревматоидного артрита у крыс МКППКЧ приводят к снижению тяжести воспалительного процесса. Это сопровождается восстановлением количества зернистых и незернистых форм лейкоцитов в опытных группах до количества лейкоцитов в группе негативного контроля.

2. Двигательная активность крыс в опытных группах (как горизонтальная, так и вертикальная) увеличилась не только по отношению к животным позитивного контроля, но и животным негативного контроля, что может свидетельствовать о уменьшении болевого синдрома и усилении ориентировочно-исследовательской деятельности.

3. Соотношение массовых коэффициентов печени и поджелудочной железы у опытных групп животных, приближается к соотношению массового коэффициента животных негативного контроля, что также говорит о положительном влиянии введенных МКППКЧ.

Заключение. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о эффективности клеточной терапии с применением МКППКЧ в модели адьювант-индуцированного ревматоидного артрита, и позволяют рекомендовать метод для дальнейших доклинических исследований.

Литература / References

1. Каратеев Д.Е., Новикова Д.С., Орлова Е.В. Ревматоидный артрит / Методическое пособие по материалам Всероссийских конференций в рамках «12 октября – Всемирный день артрита» World Arthritic Day [Электронный ресурс]. URL: http://www.revmonadegda.ru/sites/default/files/file_files/revmatoidnyy_artrit_versiya_2015.pdf / Karateev DE, Novikova DS, Orlova EV. Revmatoidnyy artrit / Metodicheskoe posobie po materialam Vserossiyskikh konferentsiy v ramkakh "12 oktyabrya – Vsemirnyy den artrita" [Rheumatoid arthritis (methodological manual based on the materials of the All-Russian conferences within the framework of "October 12 – World Arthritis Day") World Arthritic Day] available from: http://www.revmonadegda.ru/sites/default/files/file_files/revmatoidnyy_artrit_versiya_2015.pdf (Russian)
2. Насонов Е.Л. Ревматология. Национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа, 2010. 290 с. / Nasonov EL. Revmatologiya. Natsionalnoe rukovodstvo [National leadership]. Moscow: Gehotar-Media; 2010. Russian.
3. Петухова Е.О., Мухамедшина Я.О., Тимофеева А.В. Влияние трансплантации мононуклеарных клеток пуповинной крови человека, сверхэкспрессирующих глиальный нейротрофический фактор,

на состояние микроглии и астроцитов у трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера // Вестник современной клинической медицины. 2022. Т. 15, Вып. 1. С. 68–75. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).68-75 / Petukhova EO, Mukhamedshina YAO, Timofeeva AV. Vliyaniye transplantatsii mononuklearnykh kletok pupovinnoj krovi cheloveka, sverkh-ekspressiruyushchikh glialnyj neyrotroficheskiy faktor, na sostoyaniye mikrogl ii i astrotsitov u transgennykh myshej s modelyu bolezni Altsgeymera [Effect of transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells overexpressing glial neurotrophic factor on the state of microglia and astrocytes in transgenic mice with a model of Alzheimer's disease]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2022;15(1):68-75. Doi: 10.20969/VSKM.2022.15(1).68-75. Russian.

4. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилуминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом // Цитокины и воспаление. 2013. Т. 12, № 1–2. С. 115–119 / Savchenko AA, Zdzitoveckij Dje, Borisov AG, Luzan NA. Khemilyuminescentnaya aktivnost' neytrofil'nykh granulotsitov i urovni kontsentratsii tsitokinov u bol'nykh raspovsrannennym gnoynym peritonitom [The chemiluminescent activity of neutrophils and concentration levels of cytokines in patients with widespread purulent peritonitis]. Tsitokiny i vospalenie. 2013;12(1–2):115–119. Russian.

5. BureshYa., Bureshova O., Houston D.P. Methods and basic experiments on the study of the brain and behavior. Moscow: Higher School, 1991 / BureshYa, Bureshova O, Houston DP. Methods and basic experiments on the study of the brain and behavior. Moscow: Higher School; 1991.

6. Chung S., Rho S., Kim G. Human umbilical cord blood mononuclear cells and chorionic plate-derived mesenchymal stem cells promote axon survival in a rat model of optic nerve crush injury // International journal of molecular medicine. 2016. Vol. 37, No. 5. P. 1170–1180. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2532 / Chung S, Rho S, Kim G. Human umbilical cord blood mononuclear cells and chorionic plate-derived mesenchymal stem cells promote axon survival in a rat model of optic nerve crush injury. International journal of molecular medicine. 2016;37(5):1170-80. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2532.

7. Henning R.J., Abu-Ali H., Balis J.U. Human umbilical cord blood mononuclear cells for the treatment of acute myocardial infarction // Cell Transplant. 2004. Vol. 13, No. 7-8. P. 729–739. DOI: 10.3727/000000004783983477 / Henning RJ, Abu-Ali H, Balis JU. Human umbilical cord blood mononuclear cells for the treatment of acute myocardial infarction. Cell Transplant. 2004;13(7-8):729-39. DOI: 10.3727/000000004783983477.

8. Jagpal A., Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment // BMC Rheumatol. 2018. Vol. 2. P. 10. DOI:10.1186/s41927-018-0014-y / Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. BMC Rheumatol. 2018;2:10. DOI:10.1186/s41927-018-0014-y.

9. Li Y.J., Chen Z. Cell-based therapies for rheumatoid arthritis: opportunities and challenges // Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022. Vol. 23. P. 14. DOI: 10.1177/1759720X221100294 / Li YJ, Chen Z. Cell-based therapies for rheumatoid arthritis: opportunities and challenges. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022;23:14. DOI: 10.1177/1759720X221100294.

10. Moghaddam M.Z., Mousavi M.J., Ghotloo S. Cell-based therapies for the treatment of rheumatoid arthritis // Immun Inflamm Dis. 2023. Vol. 11, No. 11. P. e1091. DOI: 10.1002/iid3.1091 / Moghaddam MZ, Mousavi MJ, Ghotloo S. Cell-based therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. Immun Inflamm Dis. 2023;11(11):e1091. DOI: 10.1002/iid3.1091.

11. Noh A.S.M., Chuan T.D., Khir N.A.M. Effects of different doses of complete Freund's adjuvant on nociceptive behaviour and inflammatory parameters in polyarthritic rat model mimicking rheumatoid arthritis // PLoS One. 2021. Vol. 16, No. 12. P. e0260423. DOI: 10.1371/journal.pone.0260423 / Noh ASM, Chuan TD, Khir NAM. Effects of different doses of complete Freund's adjuvant on nociceptive behaviour and inflammatory parameters in polyarthritic rat model mimicking rheumatoid arthritis. PLoS One. 2021;16(12):e0260423. DOI: 10.1371/journal.pone.0260423.

12. Phielier J., Garcia-Martin R., Lambris J.D., Chavakis T. The role of the complement system in metabolic organs and metabolic diseases // Semin Immunol. 2013. Vol. 25, No. 1. P. 47–53. DOI: 10.1016/j.smim.2013.04.003 / Phielier J, Garcia-Martin R, Lambris JD, Chavakis T. The role of the complement system in metabolic organs and metabolic diseases. Semin Immunol. 2013;25(1):47-53. DOI: 10.1016/j.smim.2013.04.003.

13. Riaz B., Sohn S. Neutrophils in Inflammatory Diseases: Unraveling the Impact of Their Derived Molecules and Heterogeneity // Cells. 2023. Vol. 12, No. 22. P. 2621. DOI: 10.3390/cells12222621 / Riaz B, Sohn S. Neutrophils in Inflammatory Diseases: Unraveling the Impact of Their Derived Molecules and Heterogeneity. Cells. 2023;12(22):2621. DOI: 10.3390/cells12222621.

14. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis // Lancet. 2016. Vol. 388. P. 2023–2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8 / Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388:2023-38. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.

15. Tahir N., Zahra F. Neutrophilia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570571/Tahir N, Zahra F. Neutrophilia / In: StatPearls \[Internet\]. Treasure Island \(FL\): StatPearls Publishing; 2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570571.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570571/Tahir%20N,%20Zahra%20F.%20Neutrophilia/)

16. Thalayasingam N., Isaacs J.D. Anti-TNF therapy // Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011. Vol. 25. P. 549–567. DOI: 10.1016/j.berh.2011.10.0044 / Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011;25:549-67. DOI: 10.1016/j.berh.2011.10.0044.

Библиографическая ссылка:

Бадтиев А.К., Пухаева Е.Г., Руруа Ф.К., Батагова Ф.Э., Фарниева Ж.Г. Корректирующее действие мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека в модели адьювант-индуцированного ревматоидного артрита // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 31–36. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-31-36. EDN PAISVT.

Bibliographic reference:

Badtiev AK, Pukhaeva EG, Rurua FK, Batagova FK, Farnieva ZG. Korrigiruyushchee dejstvie mononuklearnykh kletok pupovinno-placentarnoj krovi cheloveka v modeli ad'yuvant-inducirovannogo revmatoidnogo artrita [Corrective action of mononuclear cells of human umbilical-cord placental blood in a model of adjuvant-induced rheumatoid arthritis]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:31-36. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-31-36. EDN PAISVT. Russian.



ЗНАЧЕНИЕ УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

М.О. ПЯТЧЕНКОВ*, Е.В. ЩЕРБАКОВ*, О.И. РЯБОВА*, А.Е. ТРАНДИНА*, К.А. ЛЕОНОВ**, П.Д. СОБОЛЕВ**, М.В. ЗАХАРОВ*

*ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,
ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия

**ООО «Экзактэ Лабс», Научный проезд, д. 20, стр. 2, г. Москва, 117246, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить особенности ремоделирования сердца у больных на программном гемодиализе, а также оценить связь выявленных изменений с содержанием уремических токсинов микробного происхождения. **Материалы и методы исследования.** Проведен сравнительный анализ параметров эхокардиографии у 80 гемодиализных больных и 80 лиц без нарушения функции почек. Концентрацию индоксил сульфата и п-крезил сульфата в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа, триметиламин-N-оксида – методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии. Независимые ассоциации между показателями изучали с помощью многофакторного регрессионного анализа с поправкой на традиционные факторы сердечно-сосудистого риска и факторы, специфичные для терминальной почечной недостаточности. **Результаты и их обсуждение.** У больных на диализе наблюдались выраженные структурно-функциональные нарушения всех камер сердца. При этом концентрации изученных уремических токсинов показали значимую корреляцию с большинством измененных параметров. В скорректированных моделях многомерной линейной регрессии повышенное содержание индоксил сульфата, п-крезил сульфата и триметиламин-N-оксида было независимо связано преимущественно с показателями, характеризующими гипертрофию и диастолическую дисфункцию левого желудочка. **Заключение.** Полученные результаты предоставляют дополнительные доказательства значимой роли повышенного сывороточного уровня уремических токсинов микробного происхождения в развитии сердечно-сосудистых осложнений у лиц на диализе. Эти данные могут лечь в основу разработки новых методов лечения с целью улучшения прогноза больных хронической болезнью почек.

Ключевые слова: уремические токсины, терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, ремоделирование сердца, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция.

THE ROLE OF MICROBIAL DERIVED UREMIC TOXINS IN HEART REMODELING IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

M.O. PYATCHENKOV*, E.V. SHCHERBAKOV*, O.I. RYABOVA*, A.E. TRANDINA*, K.A. LEONOV**, P.D. SOBOLEV**, M.V. ZAKHAROV*

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Akademika Lebedeva St., 6, St. Petersburg, 194044, Russia

**LLC "Exacte Labs", Nauchny drive, 20, Bldg. 2, Moscow, 117246, Russia

Abstract. The purpose of the study is to investigate the features of heart remodeling in patients on hemodialysis and assess the relationship between the identified changes and the levels of uremic toxins of microbial origin. **Materials and methods.** A comparative analysis of echocardiographic parameters was conducted in 80 hemodialysis patients and 80 individuals without kidney dysfunction. The concentrations of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in serum were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and trimethylamine-N-oxide by liquid chromatography/mass spectrometry. Independent associations between parameters were studied using multivariate regression analysis, adjusted for traditional cardiovascular risk factors and factors specific to end-stage renal disease. **Results and discussion.** Patients on dialysis exhibited significant structural and functional disorders in all chambers of the heart. The concentrations of the studied uremic toxins showed a significant correlation with most of the altered parameters. In the adjusted models of multivariate linear regression, elevated levels of indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate, and trimethylamine-N-oxide were independently associated primarily with parameters reflecting left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. **Conclusion.** The results provide additional evidence of the significant role of elevated serum levels of microbial-origin uremic toxins in the development of cardiovascular complications in dialysis patients. These findings may form the basis for the development of new treatment methods aimed at improving the prognosis of patients with chronic kidney disease.

Keywords: uremic toxins, end-stage renal failure, hemodialysis, heart remodeling, left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности у лиц с хронической болезнью почек (ХБП), особенно в ее терминальной стадии [9]. Среди пациентов, находящихся на диализе, кардиоваскулярная патология, включая внезапную сердечную смерть,

сердечную недостаточность и инфаркт миокарда, является причиной примерно половины всех смертей [10]. Активно внедряющиеся на протяжении последних десятилетий различные терапевтические стратегии, направленные на коррекцию традиционных факторов риска, таких как артериальная

гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, существенно не улучшили прогноз этих больных. Между тем все больше данных свидетельствуют о том, что уремиические токсины могут способствовать увеличению бремени ССЗ, связанных с ХБП [3, 6]. Отдельная группа этих соединений образуется и накапливается в организме при активном участии дисбиотической кишечной микробиоты, в связи с чем получила название *уремиические токсины кишечного или микробного происхождения* (УТМП) [12, 17]. Наиболее изученными УТМП являются *индоксил сульфат* (ИС), *п-крезил сульфат* (ПКС) и *триметиламин-N-оксид* (ТМАО) [13, 15].

Предположения о кардиотоксичности УТМП преимущественно основываются на результатах доклинических и эпидемиологических исследований. Так, по данным *Fan Pei-Chun* и соавт., более высокое содержание ИС коррелировало с основными сердечно-сосудистыми событиями у 147 пациентов с ХБП 1-5 стадии независимо от скорости клубочковой фильтрации [7]. В работе *Wu* и соавт. концентрация свободного ПКС в сыворотке крови прогнозировала риск смертности от всех причин и ССЗ у лиц с *терминальной почечной недостаточностью* (ТПН). Более того, эта ассоциация сохранялась даже после поправки на традиционные факторы риска [16]. В исследовании *Shafi T.* и соавт., повышенный сывороточный уровень ТМАО также являлся независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений у больных на гемодиализе, включая коронарные события, аритмию, внезапную сердечную смерть и застойную сердечную недостаточность [14].

В исследовании на культивируемых кардиомиоцитах и экспериментальных моделях ХБП у животных УТМП активировали апоптоз, воспаление, окислительный стресс, *ренин-ангиотензин-альдостероновую систему* (РААС), а также вызывали эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофию и фиброз миокарда [6]. Между тем основные механизмы и пути, которые связывают УТМП с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, остаются до конца не изученными.

Цель исследования – изучить особенности ремоделирования сердца у больных на программном гемодиализе, а также оценить связь выявленных изменений с содержанием УТМП.

Материалы и методы исследования. В это ретроспективное одноцентровое когортное исследование включены 80 пациентов с ТПН на программном гемодиализе, проходивших обследование и лечение в клинике нефрологии и эфферентной терапии Военно-медицинской академии в период с 2020-2024 годов. Группа сравнения представлена 80 бессимптомными лицами без нарушения функции почек, сопоставимыми по основным клинико-демографическим характеристикам. Некоторые данные

участников этого исследования были опубликованы ранее, но они не касались ассоциации между уровнем УТМП и параметрами сердечного ремоделирования [4]. Критерии исключения: острые воспалительные заболевания, прогрессирующая онкологическая патология, фибрилляции предсердий и другие стойкие нарушения сердечного ритма, гемодинамически значимые пороки клапанов сердца, любое сердечно-сосудистое событие в течение последних 3 месяцев.

Эхокардиографическое исследование проводилось опытным специалистом по стандартному протоколу с использованием ультразвуковой системы экспертного класса *Vivid E95* (*GE Healthcare; Vingmed Ultrasound, Horten, Norway*), оснащенной датчиком 3 МГц.

Образцы крови получали перед очередным сеансом гемодиализа после однодневного междиализного интервала. Определение уровня ТМАО в сыворотке крови выполняли методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии с использованием системы *Shimadzu-8060* в сочетании с жидкостным хроматографом «*Shimadzu LC-30AD*» (Япония). Сывороточную концентрацию ПКС и ИС определяли методом иммуноферментного анализа по инструкции коммерческого набора (*Cloud-Clone Corp., США*) на планшетном анализаторе *Victor X5* (*PerkinElmer, Inc., США*).

От всех участников было получено информированное согласие. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (протокол № 262 от 26.04.2022 г.).

Статистический анализ проводился с использованием *SPSS Statistics (Version 26.0, IBM Corp, Armonk, NY)*. Непрерывные переменные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение или медианы (межквартильный диапазон) в зависимости от характера распределения. Различия между группами соответственно анализировали с помощью *t*-критерия Стьюдента или *U* критерия Манна-Уитни. Корреляция Пирсона была использована для анализа связи между уровнями УТМП и эхокардиографическими параметрами. Независимые ассоциации оценивали с помощью многофакторного регрессионного анализа. Показатели, распределение которых отличалось от нормального, перед проведением анализа были логарифмически преобразованы. Значения *p* менее 0,05 считались статистически значимыми во всех описанных тестах.

Результаты и их обсуждение. В исследование в общей сложности были включены 160 участников (80 гемодиализных больных и 80 лиц без нарушения функции почек). Группы были сопоставимых по полу (в каждой группе по 40 мужчин и 40 женщин), возрасту (62,5 (51,3-69,8) и 62 (57-65) лет, $p = 0,828$), ИМТ ($27,5 \pm 5,7$ и $28,4 \pm 5,1$ кг/м², $p = 0,294$), статусу курения (16,3 и 28,7 %, $p = 0,058$), встречаемости СД (37,5 и 30 %, $p = 0,316$), уровню *диастолического*

артериального давления (ДАД) (80 (75-90) и 80 (75-85) мм рт.ст., $p = 0,883$). Пациенты на диализе характеризовались более высокими показателями систолического артериального давления (САД) (145 (135-150) vs 130 (125-140) мм рт.ст., $p < 0,001$), мочевой кислоты ($414,2 \pm 94,4$ vs $297,5 \pm 67,5$ мкмоль/л, $p < 0,001$), СРБ ($6,9$ (2,7-13,8) vs $2,4$ (0,9-5,4) мг/л, $p < 0,001$). Напротив, уровень гемоглобина ($113,4 \pm 15,6$ vs $138,8 \pm 10,5$ г/л, $p < 0,001$) и альбумина ($37,1 \pm 3,9$ vs $39,7 \pm 3,9$ г/л, $p < 0,001$) в крови у них был значительно ниже по сравнению с контролем. Для коррекции АД субъекты с ТПН значительно чаще использовали блокаторы РААС (75 vs 48,8 %, $p = 0,001$) и блокаторы Ca^{++} каналов (46,3 vs 28,7 %, $p = 0,022$), в то время как частота применения бета-блокаторов существенно не различалась между группами (41,3 vs 40 %, $p = 0,872$). Медиана длительности заместительной почечной терапии (ЗПТ) у больных на диализе составила 52 (21,5-120) месяцев, коэффициент эффективности диализа $Kt/V - 1,46$ (1,39-1,57), концентрация паратгормона (ПТТ) в крови – 303 (162,2-492,8) пг/мл, сывороточного бикарбоната – $23,6 \pm 3,1$ ммоль/л. В этой группе также наблюдался заметно повышенный уровень ИС – 2,1 (1,4-3,0) мкмоль/л, ПКС – 33,6 (19,1-50,6) нг/мл и ТМАО – 5223,3 (3389,3-9445,7) нг/мл (согласно данным, полученным нами ранее, аналогичные показатели у лиц без нарушения функции почек соответственно составили 0,1 (0-0,3) мкмоль/л, 6,4 (4,0-9,2) нг/мл и 227,1 (140,4-434,0) нг/мл [4].

Результаты эхокардиографии участников исследования приведены в табл. 1. Как видно из представленных данных, у больных на диализе наблюдались значимые отклонения по всем исследованным параметрам, за исключением Ve/Va , DTe , диаметру восходящей аорты (ВА), размера аорты на уровне синусов Вальсальвы, $TAPSE$ и RVS . Только 12 (15 %) лиц в группе ТПН имели нормальную геометрию ЛЖ. Концентрическое ремоделирование обнаружено у 15 (18,8 %), концентрическая гипертрофия – у 44 (55 %), эксцентрическая гипертрофия – у 9 (11,2 %) обследованных. Нарушение систолической функции ЛЖ (снижение ФВ по Симпсону < 55 %) отмечено в 10 % (8/80) случаев, диастолической дисфункции (ДД) – в 71,3 % (57/80).

На следующем этапе исследования нами были изучены ассоциации между уровнями УТМП и измененными эхокардиографическими показателями. Было установлено, что \log -ИС у диализных больных значимо коррелирует с ПрР ЛП ($r = 0,341$; $p = 0,002$), \log -ОЛП ($r = 0,383$; $p < 0,001$), КДР ЛЖ ($r = 0,261$; $p = 0,019$), Ve' лат ($r = -0,367$; $p = 0,001$), $e/e'cp$ ($r = 0,335$; $p = 0,002$), \log -ТМЖП ($r = 0,306$; $p = 0,006$), \log -СД ЛА ($r = 0,364$; $p = 0,001$), ИММ ЛЖ ($r = 0,443$; $p < 0,001$) и ММ ЛЖ ($r = 0,422$; $p < 0,001$).

\log -ПКС был значимо связан с ПЖ ($r = 0,228$; $p = 0,042$), ПпР ПП ($r = 0,384$; $p < 0,001$), \log -S ПП ($r = 0,36$; $p = 0,001$), ПрР ЛП ($r = 0,559$; $p < 0,001$), ПзР

ЛП ($r = 0,369$; $p = 0,001$), \log -иОЛП ($r = 0,534$; $p < 0,001$), \log -КСР ЛЖ ($r = 0,362$; $p = 0,001$), \log -КСО ЛЖ ($r = 0,336$; $p = 0,002$), КДР ЛЖ ($r = 0,387$; $p < 0,001$), \log -КДОт ЛЖ ($r = 0,417$; $p < 0,001$), \log -КДОс ЛЖ ($r = 0,385$; $p < 0,001$), \log -УО ($r = 0,311$; $p = 0,005$), Ve' лат ($r = -0,426$; $p < 0,001$), $e/e'cp$ ($r = 0,467$; $p < 0,001$), \log -ТМЖП ($r = 0,344$; $p = 0,002$), ДА ($r = 0,23$; $p = 0,04$), ИММ ЛЖ ($r = 0,490$; $p < 0,001$) и ММ ЛЖ ($r = 0,445$; $p < 0,001$).

\log -ТМАО показал значимую корреляцию с \log -ТПС ПЖ ($r = 0,270$; $p = 0,015$), ПпР ПП ($r = 0,249$; $p = 0,026$), ПрР ЛП ($r = 0,308$; $p = 0,005$), \log -иОЛП ($r = 0,296$; $p = 0,008$), \log -КСО ЛЖ ($r = 0,236$; $p = 0,035$), \log -ФВт ($r = -0,272$; $p = 0,015$), \log -ФВс ($r = -0,294$; $p = 0,008$), \log -ФУ ($r = -0,250$; $p = 0,025$), Ve ($r = 0,232$; $p = 0,038$), $e/e'cp$ ($r = 0,328$; $p = 0,003$), ИММ ЛЖ ($r = 0,307$; $p = 0,006$), ММ ЛЖ ($r = 0,275$; $p = 0,014$) и \log -ОТС ($r = 0,277$; $p = 0,013$).

Для дальнейшей оценки взаимосвязи между изучаемыми показателями были построены серии моделей многомерной линейной регрессии, в которых в качестве зависимых переменных выступали измененные эхокардиографические параметры, а независимой переменной служила концентрация ИС, ПКС или ТМАО. Модели были скорректированы с учетом пола, возраста, ИМТ, статуса курения, наличия СД, САД и ДАД, терапии блокаторами РААС, длительности ЗПТ, уровня гемоглобина, альбумина, мочевой кислоты, липопротеидов низкой плотности, СРБ и бикарбоната сыворотки при условии наличия их значимой корреляции с переменной отклика.

Проведенный таким образом анализ показал, что \log -ИС являлся независимым предиктором снижения Ve' лат ($\beta = -0,248$; $p = 0,032$) и увеличения ИММ ЛЖ ($\beta = 0,235$; $p = 0,032$) и ММ ЛЖ ($\beta = 0,220$; $p = 0,049$).

Уровень ПКС оказывал независимое влияние на ПпР ПП ($\beta = 0,292$; $p = 0,006$), \log -S ПП ($\beta = 0,277$; $p = 0,009$), ПрР ЛП ($\beta = 0,480$; $p < 0,001$), ПзР ЛП ($\beta = 0,280$; $p = 0,008$), \log -иОЛП ($\beta = 0,422$; $p < 0,001$), \log -КСР ЛЖ ($\beta = 0,276$; $p = 0,012$), \log -КСО ЛЖ ($\beta = 0,239$; $p = 0,026$), КДР ЛЖ ($\beta = 0,280$; $p = 0,007$), \log -КДОт ЛЖ ($\beta = 0,315$; $p = 0,003$), \log -КДОс ЛЖ ($\beta = 0,306$; $p = 0,005$), Ve' лат ($\beta = -0,354$; $p = 0,001$), $e/e'cp$ ($\beta = 0,389$; $p < 0,001$), ИММ ЛЖ ($\beta = 0,357$; $p < 0,001$), ММ ЛЖ ($\beta = 0,319$; $p = 0,001$).

В свою очередь, повышенный уровень ТМАО после учета всех зависимых факторов предсказывал изменение ПрР ЛП ($\beta = 0,213$; $p = 0,049$), \log -ФВт ($\beta = -0,239$; $p = 0,03$), \log -ФВс ($\beta = -0,264$; $p = 0,017$), $e/e'cp$ ($\beta = 0,254$; $p = 0,021$), ИММ ЛЖ ($\beta = 0,226$; $p = 0,025$) и \log -ОТС ($\beta = 0,273$; $p = 0,012$).

Полученные нами данные согласуются с результатами других аналогичных исследований в этой области и свидетельствуют о наличии у пациентов на диализе выраженных структурно-функциональных нарушений всех камер сердца, чему в значительной степени могут способствовать повышенные уровни в крови ИС, ПКС и ТМАО [1, 2, 5, 18]. Наиболее убедительная взаимосвязь

наблюдалась с показателями, характеризующими гипертрофию ЛЖ (ИММ ЛЖ и ММ ЛЖ) и диастолическую дисфункцию (иОЛП, Ve' лат, e/e' сп). Учитывая, что иОЛП и ГЛЖ являются независимыми предикторами смертности у лиц с ТПН [8, 11], можно предположить, что именно индуцированная УТМП ГЛЖ и ДД служат модуляторами неблагоприятного сердечно-сосудистого риска у этих больных.

роли повышенного сывороточного уровня ИС, ПКС и ТМАО в развитии сердечно-сосудистых осложнений у лиц на диализе. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов, в том числе изучение эффективности вмешательств, снижающих уровень УТМП, с целью улучшения прогноза в популяции больных ХБП.

Литература / References

1. Гасанов М.З., Коломыйцева М.Н., Батюшин М.М. Роль уремиической интоксикации в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с хронической болезнью почек 3А-5Д стадий // Архивъ внутренней медицины. 2021. Т. 11, № 5. С. 370–379. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379 / Gasanov MZ, Kolomyitseva MN, Batyushin MM. Rol' uremicheskoy intoksikatsii v razvitiy serdtse-sosudistogo remodirovaniya u patsiyentov s khronicheskoy boleznyu pochek 3A-5D stadiy [Role of Uremic Intoxication in the Development of Cardiovascular Remodeling in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3A-5D]. Archive of Internal Medicine. 2021;11(5):370-9. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379. Russian.

2. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Голоева В.Г., Икоева З.Р. Клиническое значение уремического токсина индоксил сульфата и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек С3–С5Д стадии // Терапевтический архив. 2023. Т. 95, № 6. С. 468–474. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202 267 / Dzgoeva FU, Remizov OV, Goloeva VG, Ikoyeva ZR. Klinicheskoe znachenie uremicheskogo toksina indoksil sul'fata i vospaleniya v razvitiy sosudistoy kalsifikatsii i kardiovaskulyarnykh oslozhneniy pri khronicheskoy bolezni pochek S3–S5D stadii [Clinical Significance of the Uremic Toxin Indoxyl Sulfate and Inflammation in the Development of Vascular Calcification and Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease Stages 3–5D]. Therapeutic Archive. 2023;95(6):468-74. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202267. Russian.

3. Пятченков М.О., Власов А.А., Щербakov Е.В., Саликова С.П. Уремические токсины микробного происхождения: роль в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023. Т. 33, № 3. С. 7–15. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15 / Pyatchenkov MO, Vlasov AA, Shcherbakov EV, Salikova SP. Uremicheskiye toksiny mikrobnogo proiskhozhdeniya: rol' v patogeneze komorbidnoy patologii u patsiyentov s khronicheskoy boleznyu

Таблица

Показатели эхокардиографии в исследуемых группах

Показатель	ТПН (гемодиализ) n = 80	Контроль n = 80	p
Правый желудочек (ПЖ), диаметр в апикальной позиции, мм	33,2 ± 4,1	30,8 ± 3	p < 0,001
Толщина передней стенки ПЖ (ТПС ПЖ), мм	5 (4,25-5)	4 (4-5)	p < 0,001
Правое предсердие (ПП):			
продольный размер ПП (ПрР ПП), мм	50 ± 5,6	47,5 ± 4,1	p = 0,001
поперечный размер ПП (ПпР ПП), мм	39,1 ± 5,6	36,5 ± 4	p = 0,001
площадь ПП (S ПП), см ²	17 (15-18)	15 (13-17)	p < 0,001
Левое предсердие (ЛП):			
продольный размер ЛП (ПрР ЛП), мм	55,3 ± 6	50,8 ± 4,5	p < 0,001
переднезадний размер ЛП (ПЗР ЛП), мм	39,9 ± 6,2	35,3 ± 5	p < 0,001
индекс объема ЛП (иОЛП), мл/м ²	33,5 (26,25-37,75)	24 (22-27)	p < 0,001
Левый желудочек (ЛЖ):			
конечный систолический размер (КСР ЛЖ), мм	31,5 (29,25-35)	29 (27-31)	p < 0,001
конечный систолический объем (КСО ЛЖ), мл	39,5 (34-50,75)	32,5 (27-38,75)	p < 0,001
конечный диастолический размер (КДР ЛЖ), мм	49,3 ± 6	46,1 ± 3,7	p < 0,001
Конечный диастолический объем по Тейхольцу (КДОТ ЛЖ), мл	109,5 (91,25-138,75)	97 (83,25-111)	p < 0,001
КДО ЛЖ по Симпсону (КДОс ЛЖ), мл	90 (77,25-103,75)	80 (72-94)	p = 0,011
Ударный объем (УО), мл	68 (59,5-79,75)	63 (56-71,75)	p = 0,022
Фракция выброса по Тейхольцу (ФВт), %	64 (61-67)	66 (63-69)	p = 0,001
ФВ по Симпсону (ФВс), %	64 (60-65)	66 (64-68)	p < 0,001
Фракция укорочения (ФУ), %	35 (32-37)	36 (34-39)	p = 0,001
Диастолическая функция:			
Ve , м/сек	0,58 ± 0,11	0,64 ± 0,15	p = 0,004
Ve' лат, м/сек	0,09 ± 0,03	0,11 ± 0,03	p < 0,001
e/e' сп	8,9 ± 2,9	7 ± 1,7	p < 0,001
Va , м/сек	0,86 ± 0,23	0,73 ± 0,15	p < 0,001
Ve/Va	0,78 (0,66-1)	0,83 (0,68-1,12)	p = 0,154
DTe , мс	157,1 ± 45,5	151,2 ± 35,8	p = 0,369
Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), мм	13 (11-14,8)	10 (9-11)	p < 0,001
Толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ), мм	12 (10-13)	9 (8-10)	p < 0,001
Восходящая аорта (ВА), мм	34,1 ± 6,2	33,2 ± 4,4	p = 0,148
Дуга аорты (ДА), мм	29,1 ± 3,6	27,9 ± 3,4	p = 0,026
Размер аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм	34,2 ± 4,3	32,8 ± 4,9	p = 0,061
Легочная артерия (ЛА), мм	22,4 ± 2,2	21,6 ± 2,5	p = 0,043
Систолическое давление в ЛА (СД ЛА), мм рт.ст.	26 (25-32,75)	24,5 (22-25)	p < 0,001
Индекс массы миокарда (ИММ ЛЖ), г/м ²	126,7 ± 38,7	85,8 ± 19,3	p < 0,001
Масса миокарда (ММ ЛЖ), г	238 ± 77,6	164 ± 43,8	p < 0,001
Относительная толщина стенок (ОТС)	0,46 (0,42-0,53)	0,4 (0,36-0,44)	p < 0,001
$TAPSE$, мм	20 (17-22)	20 (18-22)	p = 0,321
RVS , м/с	0,13 (0,1-0,15)	0,13 (0,12-0,15)	p = 0,084

Примечание: Ve – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; Ve' лат – скорость раннего диастолического движения латеральной части митрального кольца;

Va – скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ (соответствует систоле ЛП);

DTe – время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ, $TAPSE$ – амплитуда систолической экскурсии латеральной части трикуспидального кольца; RVS – скорость движения латеральной части трикуспидального кольца в режиме тканевого доплера

Заключение. Настоящее исследование представляет дополнительные доказательства значимой

роли повышенного сывороточного уровня ИС, ПКС и ТМАО в развитии сердечно-сосудистых осложнений у лиц на диализе. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов, в том числе изучение эффективности вмешательств, снижающих уровень УТМП, с целью улучшения прогноза в популяции больных ХБП.

pochek [Microbial Origin Uremic Toxins: Role in the Pathogenesis of Comorbid Pathology in Patients with Chronic Kidney Disease]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):7-15. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15. Russian.

4. Пятченков М.О., Щербаков Е.В., Трандина А.Е., Глушakov Р.И., Леонов К.А., Казей В.И. Изменения состава кишечной микробиоты и содержания уремических токсинов микробного происхождения у больных, находящихся на программном гемодиализе // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 26, № 1. С. 51–60. DOI: 10.17816/brmma624008 / Pyatchenkov MO, Shcherbakov EV, Trandina AE, Glushakov RI, Leonov KA, Kazey V I. Izmeneniya sostava kishhechnoy mikrobioty i soderzhaniya uremicheskikh toksinov mikrobnogo proiskhozhdeniya u bol'nykh, nakhodyashchikhsya na programmnom gemodialize [Changes in the Composition of Gut Microbiota and the Content of Microbial-Origin Uremic Toxins in Patients on Regular Hemodialysis]. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(1):51-60. DOI: 10.17816/brmma624008. Russian.

5. Chinnappa S., Tu Y.K., Yeh Y.C., Glorieux G., Vanholder R., Mooney A. Association between Protein-Bound Uremic Toxins and Asymptomatic Cardiac Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease // *Toxins (Basel)*. 2018. Vol. 10, № 12. P. 520. DOI: 10.3390/toxins10120520 / Chinnappa S, Tu YK, Yeh YC, Glorieux G, Vanholder R, Mooney A. Association between Protein-Bound Uremic Toxins and Asymptomatic Cardiac Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*. 2018;10(12):520. DOI: 10.3390/toxins10120520.

6. El Chamieh C., Liabeuf S., Massy Z. Uremic Toxins and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: What Have We Learned Recently beyond the Past Findings? // *Toxins (Basel)*. 2022. Vol. 14, No. 4. P. 280. DOI: 10.3390/toxins14040280 / El Chamieh C, Liabeuf S, Massy Z. Uremic Toxins and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: What Have We Learned Recently beyond the Past Findings? *Toxins (Basel)*. 2022;14(4):280. DOI: 10.3390/toxins14040280.

7. Fan P.C., Chang J.C., Lin C.N., Lee C.C., Chen Y.T., Chu P.H., Kou G., Lu Y.A., Yang C.W., Chen Y.C. Serum indoxyl sulfate predicts adverse cardiovascular events in patients with chronic kidney disease // *J Formos Med Assoc*. 2019. Vol. 118, № 7. P. 1099–1106. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.03.005 / Fan PC, Chang JC, Lin CN, Lee CC, Chen YT, Chu PH, Kou G, Lu YA, Yang CW, Chen YC. Serum indoxyl sulfate predicts adverse cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(7):1099-106. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.03.005.

8. Glasscock R.J., Pecoits-Filho R., Barberato S.H. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009. Vol. 4, № 1. P. S79–S91. DOI: 10.2215/CJN.04860709 / Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):S79-91. DOI: 10.2215/CJN.04860709.

9. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // *N Engl J Med*. 2004. Vol. 351, № 13. P. 1296–1305 / Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.

10. Jankowski J., Floege J., Fliser D., Böhm M., Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options // *Circulation*. 2021. Vol. 143, № 11. P. 1157–1172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686 / Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143(11):1157-72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.

11. Kim S.J., Han S.H., Park J.T., Kim J.K., Oh H.J., Yoo D.E.,

Yoo T.H., Kang S.W., Choi K.H. Left atrial volume is an independent predictor of mortality in CAPD patients // *Nephrol Dial Transplant*. 2011. Vol. 26, № 11. P. 3732–3739. DOI: 10.1093/ndt/gfr118 / Kim SJ, Han SH, Park JT, Kim JK, Oh HJ, Yoo DE, Yoo TH, Kang SW, Choi KH. Left atrial volume is an independent predictor of mortality in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3732-9. DOI: 10.1093/ndt/gfr118.

12. Mishima E., Fukuda S., Mukawa C., Yuri A., Kanemitsu Y., Matsumoto Y., Akiyama Y., Fukuda N.N., Tsukamoto H., Asaji K., Shima H., Kikuchi K., Suzuki C., Suzuki T., Tomioka Y., Soga T., Ito S., Abe T. Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach // *Kidney Int*. 2017. Vol. 92, № 3. P. 634–645. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.011 / Mishima E, Fukuda S, Mukawa C, Yuri A, Kanemitsu Y, Matsumoto Y, Akiyama Y, Fukuda NN, Tsukamoto H, Asaji K, Shima H, Kikuchi K, Suzuki C, Suzuki T, Tomioka Y, Soga T, Ito S, Abe T. Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach. *Kidney Int*. 2017;92(3):634-45. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.011.

13. Ravid J.D., Chitalia V.C. Molecular Mechanisms Underlying the Cardiovascular Toxicity of Specific Uremic Solutes // *Cells*. 2020. Vol. 9, № 9. P. 2024. DOI: 10.3390/cells9092024 / Ravid JD, Chitalia VC. Molecular Mechanisms Underlying the Cardiovascular Toxicity of Specific Uremic Solutes. *Cells*. 2020;9(9):2024. DOI: 10.3390/cells9092024.

14. Shafi T., Powe N.R., Meyer T.W., Hwang S., Hai X., Melamed M.L., Banerjee T., Coresh J., Hostetter T.H. Trimethylamine N-Oxide and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients // *J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol. 28, № 1. P. 321–331. DOI: 10.1681/ASN.2016030374 / Shafi T, Powe NR, Meyer TW, Hwang S, Hai X, Melamed ML, Banerjee T, Coresh J, Hostetter TH. Trimethylamine N-Oxide and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):321-31. DOI: 10.1681/ASN.2016030374.

15. Vanholder R., Pletinck A., Schepers E., Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update // *Toxins (Basel)*. 2018. Vol. 10, № 1. P. 33. DOI: 10.3390/toxins10010033 / Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins (Basel)*. 2018;10(1):33. DOI: 10.3390/toxins10010033.

16. Wu I.W., Hsu K.H., Hsu H.J., Lee C.C., Sun C.Y., Tsai C.J., Wu M.S. Serum free p-cresyl sulfate levels predict cardiovascular and all-cause mortality in elderly hemodialysis patients - a prospective cohort study // *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Vol. 27, № 3. P. 1169–1175. DOI: 10.1093/ndt/gfr453 / Wu IW, Hsu KH, Hsu HJ, Lee CC, Sun CY, Tsai CJ, Wu MS. Serum free p-cresyl sulfate levels predict cardiovascular and all-cause mortality in elderly hemodialysis patients - a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(3):1169-75. DOI: 10.1093/ndt/gfr453.

17. Zhang L.S., Davies S.S. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions // *Genome Med*. 2016. Vol. 21, № 8. P. 46. DOI: 10.1186/s13073-016-0296-x / Zhang LS, Davies SS. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions. *Genome Med*. 2016;21(8):46. DOI: 10.1186/s13073-016-0296-x.

18. Zwaenepoel B., De Backer T., Glorieux G., Verbeke F. Predictive value of protein-bound uremic toxins for heart failure in patients with chronic kidney disease // *ESC Heart Fail*. 2024. Vol. 11, № 1. P. 466–474. DOI: 10.1002/ehf2.14566 / Zwaenepoel B, De Backer T, Glorieux G, Verbeke F. Predictive value of protein-bound uremic toxins for heart failure in patients with chronic kidney disease. *ESC Heart Fail*. 2024;11(1):466-74. DOI: 10.1002/ehf2.14566.

Библиографическая ссылка:

Пятченков М.О., Щербаков Е.В., Рябова Е.В., Трандина А.Е., Леонов К.А., Соболев П.Д., Захаров М.В. Значение уремических токсинов микробного происхождения в ремоделировании сердца у больных на программном гемодиализе // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 37–41. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-37-41. EDN AMPYFH.

Bibliographic reference:

Pyatchenkov MO, Shcherbakov EV, Ryabova OI, Trandina AE, Leonov KA, Sobolev PD, Zakharov MV. Znachenie uremicheskikh toksinov mikrobnogo proiskhozhdeniya v remodelirovaniy serdca u bol'nykh na programmnom gemodialize [The role of microbial derived uremic toxins in heart remodeling in patients on hemodialysis]. *Journal of New Medical Technologies*. 2025;1:37-41. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-37-41. EDN AMPYFH. Russian.



ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗ СОСКОВ (обзор литературы)

А.З. ГУСЕЙНОВ*, В.И. ФЕДОРИЩЕВ**

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

**ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», ул. Дмитрия Ульянова, д. 8, г. Тула, 300013, Россия

Аннотация. Введение. Выделения из соска являются третьим по распространенности симптомом заболеваний молочной железы после болевого синдрома и очагового образования. Выделения из соска в основном связаны с доброкачественными заболеваниями. Рак молочной железы выявляется в 5-12 % случаев. Диагностические мероприятия пациентов с выделениями из соска начинаются с изучения анамнеза и подробного физического исследования. В диагностике определяется категория *BI-RADS* и проводится уточнение причины заболевания. **Методы диагностики.** Для инструментальной диагностики используется ультразвуковое исследование, рентгеномаммография и магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, дуктография и дуктоскопия. Морфологическое исследование включает исследование мазков-отпечатков выделений из соска и биоптата, взятого пункцией под УЗ или другой навигацией. **Лечение** патологических выделений из сосков, в отличие от физиологических, в основном хирургическое. Подобная тактика обоснована достаточной высокой вероятностью малигнизации и невозможностью исключения злокачественной патологии. В клинической практике применяется традиционное хирургическое вмешательство в виде секторальной резекции молочной железы. Варианты и объем оперативного вмешательства варьируют от удаления одного млечного протока до резекции всех протоков в зависимости от зоны и протяженности поражения протоков. Проводится периперационная локализация зоны поражения молочной железы перед и во время оперативного вмешательства для исключения нерадикального характера операции. Наиболее эффективным методом периперационной маркировки считается фибродуктоскопия в сочетании с окрашиванием метиленовым синим. Преимуществами такой комбинации является точная локализация пораженного протока, меньший объем хирургического вмешательства. **Заключение.** Оптимальным методом хирургического лечения является применение вакуумно-аспирационной биопсии молочной железы под контролем УЗИ, обеспечивающей хорошие результаты при удалении доброкачественных образований или раннем выявлении злокачественных новообразований.

Ключевые слова: патологические выделения из сосков, методы диагностики, периперационная локализация, секторальная резекция, вакуумно-ассистированная биопсия молочной железы.

PATHOLOGICAL NIPPLE DISCHARGE (A Literature Review)

A.Z. GUSEINOV*, V.I. FEDORISHCHEV**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tula State University," Medical Institute,
128 Boldina Street, Tula, 300012, Russia

**Private Healthcare Institution "Clinical Hospital 'RZD-Medicine'," 8 Dmitry Ulyanov Street, Tula, 300013, Russia

Abstract. Introduction. Nipple discharge is the third most common symptom of breast diseases, following pain and focal masses. Nipple discharge is mainly associated with benign conditions. Breast cancer is found in 5-12% of cases. Diagnostic procedures for patients with nipple discharge start with a detailed medical history and physical examination. Diagnosis includes determining the *BI-RADS* category and identifying the cause of the condition. **Diagnostic Methods.** Instrumental diagnostics include ultrasound, mammography, and magnetic resonance imaging with contrast enhancement, ductography, and ductoscopy. Morphological studies involve the examination of nipple discharge smears and biopsies taken by ultrasound-guided or other navigation methods. **Treatment** of pathological nipple discharge, unlike physiological discharge, is primarily surgical. This approach is justified by the relatively high probability of malignancy and the inability to exclude malignant pathology. Traditional surgical intervention, such as sectoral resection of the breast, is commonly used in clinical practice. The scope and extent of the surgery vary from removal of a single duct to resection of all ducts depending on the zone and extent of ductal involvement. Perioperative localization of the affected breast area is performed before and during surgery to ensure the procedure is radical. The most effective perioperative marking method is fiber-ductoscopy combined with methylene blue dyeing. The advantages of this combination include precise localization of the affected duct and a smaller surgical intervention volume. **Conclusion.** The optimal method for surgical treatment is ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy, which provides good results in the removal of benign lesions or early detection of malignant tumors.

Keywords: pathological nipple discharge, diagnostic methods, perioperative localization, sectoral resection, vacuum-assisted breast biopsy.

Введение. Выделения из сосков являются третьим по частоте симптомом заболеваний молочной

железы после пальпируемого образования молочной железы и масталгии [17].

По литературным источникам, выделения из сосков могут иметь как физиологический, так и патологический характер [3, 18].

Патологические выделения из соска (ПВС) – это клинический диагноз, который требует тщательного обследования из-за риска развития злокачественного процесса [9, 33].

Потенциальная взаимосвязь между выделениями из сосков и *раком молочной железы* (РМЖ) вызывает серьезную озабоченность как у врачей, так и пациентов. Большинство пациенток обращается за медицинской помощью по поводу выделений из сосков прежде всего из-за страха развития РМЖ [8, 31].

Исследованиями ряда авторов установлено, что средний возраст пациенток с ПВС составляет 44 года. Средняя продолжительность симптомов до обращения за медицинской помощью составляет 3 мес. Основными характеристиками патологических выделений являются: односторонняя локализация, выделения из одиночного протока – в 72 %, спонтанные выделения – в 56 % и кровянистые выделения – в 84 % наблюдений [13].

Этиология. Выделения из сосков возможны при различных заболеваниях молочной железы, могут быть связаны с грудным вскармливанием [18].

По данным литературы, отмечаются выделения при беременности, гиперпролактинемии, дуктэктазии и хроническом рецидивирующем мастите [36].

По мнению ряда авторов, эктазия млечных протоков является наиболее частой причиной физиологических выделений из соска [17].

ПВС составляют менее 10 % случаев среди других заболеваний молочной железы [9, 13].

ПВС могут быть вызваны различными причинами, от безобидных доброкачественных до злокачественных новообразований [17, 21].

При подробном изучении анамнеза в ряде случаев удается установить взаимосвязь ПВС с приемом лекарств, гипотиреозом, пролактиномой гипофиза и другими сопутствующими заболеваниями.

Причины, связанные с РМЖ, варьируют от эктазии протоков, папиллом до злокачественных новообразований, таких как протоковая карцинома *in situ*, папиллярная карцинома или инфильтрирующая протоковая карцинома [32].

Таким образом, выделения из сосков могут быть симптомом нескольких одновременно протекающих заболеваний, включая эктазию млечных протоков, внутрипротоковую папиллому, РМЖ, аденому гипофиза, абсцессы/инфекции молочной железы и многое другое [31].

Внутрипротоковая папиллома является самой распространенной патологией протоков и основной причиной ПВС [6].

По данным литературы, внутрипротоковая папиллома была диагностирована у 36 % пациенток с ПВС. РМЖ был основной этиологической причиной у

28 % пациентов, участвовавших в исследовании [13].

Анализ папиллярных поражений молочной железы показал, что пожилой возраст, пальпируемое образование, большая протяженность и размеры поражения, периферическая локализация поражения и семейный анамнез РМЖ повышают риск малигнизации [26].

Установлено, что в 6 % случаев у пациенток с внутрипротоковой папилломой впоследствии диагностируют РМЖ [9].

По данным других исследователей, в 5-12 % случаев ПВС может быть первым клиническим проявлением злокачественного новообразования молочной железы [2].

Диагностика. По мнению ряда исследователей, при первичном обследовании пациенток с выделениями из соска следует разделить на две клинические группы: 1) с физиологическими выделениями, т.е. не нуждающимися в дальнейшей визуализации, и 2) патологическими выделениями, которые требуют дальнейшей диагностики с помощью дополнительных методов визуализации, чтобы исключить злокачественные новообразования [17].

Внутрипротоковое поражение молочной железы представляет собой сложную диагностическую проблему из-за разнообразного спектра морфологических изменений, которые приводят к ПВС [34].

В свою очередь, множество разнообразных клинических проявлений затрудняют правильную диагностику [6].

Главной целью в диагностике пациенток с ПВС является, во-первых, проведение дифференциальной диагностики патологических выделений от физиологических выделений из сосков; во-вторых, выявление истинной причины заболевания [3, 33].

Для уточнения диагноза при ПВС и папиллярных разрастаниях млечных протоков многие исследователи проблемы рекомендуют уделять особое внимание истории болезни, физикальному обследованию и результатам визуализации [26].

В диагностике ПВС и разработке стратегии лечения проводится комплексное обследование, включающее физикальное исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ), *рентгеномаммографию* (РМГ), *магнитно-резонансную томографию* (МРТ), возможно, галактографию (дуктографию) и морфологическое исследование [31, 34].

Определение этиологии, оценка риска злокачественного новообразования и планирование терапии пациенток с выделениями из сосков требуют тщательного клинического обследования [10].

Тщательный анализ анамнеза и физикальное обследование позволяют получить много информации о причине ПВС. Одновременно с этим важное значение имеют инструментальные методы визуализации [16].

По мнению ряда авторов, прицельное УЗИ центральных отделов железы и МРТ для оценки

выделений из сосков считаются основными методами визуализации. У молодых женщин в возрасте до 30 лет авторы рекомендуют проводить в первую очередь УЗИ. При необходимости в качестве дополнительного исследования используется РМГ. В то время как у женщин старше 30 лет авторы считают необходимым выполнить РМГ в качестве первичного метода диагностики [5].

Ультразвуковое исследование. Многие исследователи рекомендуют начинать обследование при ПВС с УЗИ молочных желез, в частности у беременных пациенток, у женщин в возрасте до 40 лет и у мужчин [33].

При ПВС широко используют методы диагностической визуализации: стандартное УЗИ, или УЗИ с внутривенным контрастированием (*CEUS – contrast-enhanced ultrasound*), чтобы избежать ложноотрицательных результатов [15].

При ПВС для повышения точности предоперационной локализации, используются преимущества ультразвуковой технологии с контрастированием млечных протоков (*CEUS*) с использованием контрастных веществ на основе микропузырьков [16].

Для галактографии *CEUS* у пациентов с ПВС может быть использован ультразвуковой контрастный препарат *SonoVue*. Галактография *CEUS* не только улучшает выявление узловых образований в протоках, но и позволяет определить местонахождение выводящего протока до операции. *SonoVue* легко усваивается и безопасен при применении. По этой причине и в силу отсутствия лучевой нагрузки, галактография *CEUS* более безопасна, чем традиционная визуализация в диагностике ПВС при аналогичной эффективности [20].

По данным ряда авторов, при проведении УЗИ молочных желез всем пациенткам с ПВС у 92,3 % пациентов удается обнаружить образование в млечном протоке [19].

На УЗИ папилломы визуализируются в виде внутрипротоковых пристеночных разрастаний, узловых образований, либо разрастаний внутри кисты [6].

Таким образом, использование УЗИ с контрастным усилением демонстрирует явное преимущество в предоперационной локализации и хирургическом лечении пациентов с ПВС [16].

Рентгеномаммография. РМГ является важным методом диагностики при наличии патологических выделений из сосков молочной железы [3, 37].

РМГ показана в качестве первичного исследования у женщин в возрасте 40 лет и старше, и у мужчин в возрасте 25 лет и старше [33].

Изучение литературных источников показало, что распознать внутрипротоковые изменения на обзорных рентгеномаммограммах довольно трудно. Дело в том, что папилломы не имеют классических признаков на РМГ. По этой причине на обзорных рентгеновских снимках трудно определить наличие,

локализацию образований в млечном протоке [14].

Тем не менее крупные внутрипротоковые папилломы могут проявляться на снимках в виде узлового образования или скопления микрокальцинатов [4].

В последние годы на практике все больше используют РМГ с *контрастированием (СЕМ)* в качестве дополнительного метода диагностики у пациентов с ПВС [5, 14].

Исследования показали высокую диагностическую эффективность *СЕМ* при обследовании пациентов с ПВС, а также продемонстрировали ее диагностическую значимость для выявления малигнизации образований [8].

По данным литературы, *СЕМ* обладает более высокой точностью, специфичностью по сравнению с обычной РМГ у пациентов с ПВС, а также более частого совпадения диагноза с окончательными результатами послеоперационной гистологии. Это снижает частоту ложноположительных результатов и повторных обращений, делает его высокоточным средством прогнозирования злокачественных новообразований и может быть высокоинформативным диагностическим средством выявления сопутствующих злокачественных новообразований [5, 21].

Кроме того, *СЕМ* является потенциальной экономически эффективной заменой МРТ во многих аспектах визуализации молочной железы. *СЕМ* позволяет снизить количество ложноположительных диагнозов, что в свою очередь уменьшает количество не нужных оперативных вмешательств на молочной железе [28].

Дуктография (галактография). В настоящее время дуктография остается распространенным методом клинической диагностики у пациентов с выделениями из сосков [11].

Дуктография (галактография) – метод контрастирования млечных протоков, позволяет не только выявить причину патологической секреции с точностью до 92-96 %, но и определить точную локализацию патологического процесса, что чрезвычайно важно в выборе тактики лечения [2].

Многими авторами дуктография рекомендуется как метод объективной дифференциации доброкачественных и злокачественных поражений у пациентов с выделениями из сосков [1, 37].

Высокая информативность метода подтверждается данными исследований. Так, по данным ряда авторов, дуктография помогает в 93,8 % случаев обнаружить поражение, вызывающее ПВС [19].

По другим данным, при ПВС выполнение обычной дуктографии с контрастированием позволяет выявить внутрипротоковые папилломы в 65 % случаев [35].

Рядом исследователей изучена характеристика выявленных образований молочной железы при ПВС. Авторами было выявлено доброкачественных заболеваний в 68,3 %, заболеваний высокого риска

малигнизации – в 7,5 %, злокачественных новообразований – в 24,2 % наблюдений. Что касается доброкачественных заболеваний, то у 23,6 % пациентов наблюдались внутрипротоковое образование и эктазия протоков, а у 76,4 % – только расширение протоков [37].

В ряде случаев результаты дуктографии помогают определить несоответствие между результатами различных методов визуализации и гистологическим заключением, что является основанием для выполнения эксцизионной биопсии [14].

Следует отметить, что при доказанном злокачественном новообразовании молочной железы, или аргументированном подозрении на РМЖ выполнение дуктографии противопоказано [3].

Компьютерная томография. По данным литературы, компьютерная томография (КТ) – галактографическая виртуальная эндоскопия, является лучшим методом визуализации в диагностике ПБС [22].

Так, при выявлении злокачественных новообразований и образований с высокой степенью риска малигнизации, диагностические возможности КТ оказались лучше, чем у УЗИ и дуктографии. На основании результатов КТ исследования авторами разработана система оценки критериев, которая помогает в принятии решений по тактике лечения в клинической практике [12, 22].

Магнитно-резонансная томография. МРТ у пациентов с ПБС является надежным инструментом для выявления патологии, требующей хирургического вмешательства [12].

МРТ рассматривается как часть первоначального обследования при наследственных формах рака с высокой вероятностью развития злокачественного образования [25, 33].

По мнению ведущих специалистов, МРТ настоятельно рекомендуется проводить пациентам при проведении уточняющей диагностики по поводу ПБС из-за ее высокой чувствительности. МРТ с контрастным усилением (КУ) в настоящее время считается высокоинформативным методом диагностики для выработки оптимальной тактики лечения [8, 15].

Так, по данным ряда исследователей, выполнение МРТ с КУ в диагностике ПБС позволяет обнаружить истинную причину ПБС у 90,9 % пациентов. По мнению авторов, частота выявления источника при проведении галактографии, УЗИ и МРТ с КУ была сходной [19].

Другие авторы предлагают использовать МРТ при рутинном обследовании пациентов с ПБС, а при отрицательной МРТ проводить последующее инструментальное обследование [12].

Применение МРТ при ПБС выявляет множественные образования в молочной железе с характерным гиперинтенсивным сигналом T1, исходящим от протоков, идущих к соску [29].

Изучение семиотических и кинетических

критериев при проведении динамической МРТ молочных желез позволяет проводить дифференциальную диагностику, в частности выявить ряд признаков, характерных для протоковой карциномы *in situ* [4].

Сравнительное изучение МРТ и дуктографии показало, что МРТ молочных желез имеет преимущество перед дуктографией в диагностике причины патологических выделений, обладая более высокой чувствительностью [25].

Дуктоскопия. По данным литературы, дуктоскопия может быть полезна, если другие методы визуализации не выявляют источник ПБС, хотя она и не является широко доступным методом [38].

По мнению некоторых исследователей, дуктоскопия является методом визуализации второй линии и предназначена для визуализации внутрипротоковых заболеваний, главным образом с целью определения их этиологии [15].

Показания и кратность проведения дуктоскопии определяются индивидуально. В частности, повторную дуктоскопию некоторые авторы рекомендуют проводить при диагностическом обследовании пациентов, страдающих персистирующим или рецидивирующим ПБС, также после неудачной первой попытки проведения дуктоскопии. В целом, применение дуктоскопии дает возможность избежать ненужного хирургического вмешательства в 59 % случаев [23].

Осложнений при выполнении дуктоскопии исследователи не отмечают, однако на этапе освоения методики возможна травматизация протоков [2].

Рядом исследователей для выявления РМЖ в реальном времени разработана эффективная система искусственного интеллекта, использующая изображения, полученные с помощью дуктоскопии. Система *IDBCS (The intelligent ductoscopy for breast cancer diagnostic system)* продемонстрировала высокую информативность при выявлении РМЖ, а в перспективе может применяться в диагностике доброкачественного поражения млечных протоков [38].

Комбинированное применение методов инструментальной диагностики при ПБС. УЗИ, в дополнение к РМГ, считается стандартным методом визуализации при диагностике ПБС, но их чувствительность в некоторых случаях низкая [21].

По мнению многих авторов, галактография, УЗИ и МРТ с КУ обладают высокой чувствительностью для выявления очагов поражения у пациентов с ПБС. По данным ряда исследований, чувствительность галактографии, УЗИ и МРТ-КУ составила 93,6 %, 92,2 % и 90,6 % соответственно. При использовании двойной и тройной комбинаций методов визуализации для выявления очага поражения чувствительность составила 100 % [19].

Высокая категория *BI-RADS*, деформация молочной железы, неоднозначная УЗ картина, выраженная жировая прослойка, визуализируемое образование и его тип на РМГ являются характеристиками,

подозрительными на РМЖ. Гипер/изоэхогенное образование, центральное расположение, внутрипротоковое расположение авторы в значительной степени связывают с внутрипротоковой папилломой [26].

По данным литературы, комбинация цифровой РМГ и УЗИ показала чувствительность 93 % и специфичность 98 %, в то время как МРТ с КУ показала чувствительность 100 % и специфичность 100 % в выявлении злокачественных новообразований [14].

На этом основании сделан вывод, что пациенты с отрицательными результатами УЗИ, МРТ и РМГ могут наблюдаться в течение 2 лет, проходя обследование каждые 6 мес. [38].

Другие авторы предлагают выделить группу, куда следует включить пациентов без видимой патологии и с отрицательными результатами визуализации (РМГ, УЗИ и МРТ), которые не соглашаются на проведение хирургического вмешательства. Авторы предлагают проводить пациентам консервативное симптоматическое лечение с тщательным наблюдением: УЗИ раз в два года и РМГ ежегодно [39].

Морфологическое исследование. По данным литературы, с целью верификации патологического процесса и установления причины ПВС рекомендуется проводить следующие исследования [30]:

1. *Цитологическое исследование мазков-отпечатков.*

2. *Цитологическое исследование пунктата при тонкоигольной аспирационной биопсии образования под УЗ навигацией.*

3. *Гистологическое исследование биоптатов, полученных при дуктоскопии, core-биопсии.*

4. *Определение прогностических белков p63, cyclin D1 в зонах пролиферации протокового и долькового эпителия молочной железы при исследовании материала, взятого с помощью core-биопсии.*

Цитологическое исследование мазков-отпечатков выделений из соска – это простой и информативный метод для оценки причины ПВС. Поскольку существует много противоречий относительно ценности данного исследования, оно должно дополняться другими методами для установления окончательного диагноза [11, 30].

По мнению многих авторов, всем пациентам при первичном обращении выполняется забор материала и цитологическое исследование отделяемого из сосков. По данным цитологического исследования можно высказать аргументированное подозрение, в частности на внутрипротоковую папиллому. Так, при подозрении на внутрипротоковую папиллому в цитологической картине определяются гемосидерофаги в 76 %, макрофаги – в 56 %, сосочкоподобные структуры – в 4 % наблюдений [6].

Существует альтернативное мнение, что данные цитологического исследования сами по себе не должны влиять на принятие решения о хирургическом вмешательстве [35].

В дополнение к цитологическому исследованию мазков-отпечатков, при выявлении выделений из сосков и подозрении на наличие образования в молочной железе, ряд авторов рекомендует проводить тонкоигольную аспирационную биопсию с цитологическим исследованием материала [30, 31].

Большинство авторов считает необходимым проводить биопсию под контролем визуализации при любых нетипичных результатах обследования [3, 36].

Что касается проведения толстоигольной биопсии, по убеждению ряда исследователей, core-биопсию образования с гистологическим исследованием материала в обязательном порядке следует проводить при любом подозрении на РМЖ на фоне ПВС [32].

В качестве альтернативы толстоигольной биопсии применяется *вакуумно-ассистированная биопсия (ВАБ)* под УЗ контролем, которая является также и лечебной методикой [2].

По результатам морфологического исследования биопсийного материала в большинстве случаев выявляются внутрипротоковые папилломы без атипии, реже с подозрением или наличием признаков злокачественности [29].

Подробно изучена взаимосвязь между выделениями из сосков и характером патологии молочной железы. Так, изучение цитологии и последующее обследование подтвердили РМЖ в 12,5 %, дисплазию тяжелой степени – в 4,4 %, внутрипротоковую папиллому – в 22,2 %, другую доброкачественную патологию – в 15,0 % наблюдений, а неспецифические доброкачественные изменения зарегистрированы у 45,9 % пациенток. Анализ физиологической характеристики выделений выявил спонтанные выделения в 10,0 %, не кровянистые и не прозрачные – в 10,0 %, двусторонние выделения – в 7,5 % наблюдений. При этом злокачественная патология чаще была связана с пожилым возрастом и наличием кровянистых выделений из сосков [14].

Результаты патологоанатомических исследований при ПВС показали доброкачественный характер патологии в 92,3 %, а злокачественный – в 5,8 % случаев. У 2 % пациентов при патологоанатомическом исследовании не было обнаружено никаких изменений [19].

Лечение. Хирургическое лечение при ПВС временно является последним этапом диагностического процесса и направлено на удаление зоны поражения с помощью открытой резекции молочной железы, или ВАБ молочной железы под УЗ контролем. Полученный операционный материал в обязательном порядке направляется на морфологическое исследование с целью уточнения причины ПВС и проведения специальной терапии в случае обнаружения РМЖ [7, 15].

По мнению ряда исследователей, даже в отсутствии злокачественного процесса необходим

мультидисциплинарный подход к лечению ПВС с участием врачей лучевой диагностики, что играет важную роль в выявлении причины и определении степени распространенности заболевания перед хирургическим вмешательством [10].

Тактика лечения. По данным ряда исследователей, при ПВС подлежат хирургическому лечению пациенты с аномалиями визуализации, предшествующим РМЖ или РМЖ в семейном анамнезе, мутациями *BRCA1/2*, или ПВС, сохраняющимися более 2 лет [28].

Сочетание ПВС с тяжелыми формами дисплазии или атипичической гиперплазией приводит к необходимости хирургического вмешательства, объем которого зависит от качества проведенного предоперационного обследования [6, 27].

Полное или частичное удаление млечных протоков является одновременно и диагностическим, и лечебным мероприятием [1, 39].

Необходимость операции и её объем у пациентов с ПВС без подозрительных клинических проявлений и рентгенологических изменений четко не определены [24].

В случае серьезных клинических подозрений в отсутствии изменений при проведении визуализирующих методов исследования, для исключения злокачественного процесса стандартом лечения ранее однозначно считалось оперативное лечение [16, 27].

Проведенные рядом авторов исследования показали, что при отсутствии изменений на УЗИ, РМГ и МРТ, риск обнаружения злокачественной опухоли после оперативного лечения довольно низкий. Кроме того, авторы отмечают, что сама операция сопряжена с возможными осложнениями: потере чувствительности ареолы соска из-за нарушения иннервации или некроза сосково-ареолярного комплекса вследствие нарушения кровоснабжения [26].

Периоперационная локализация. Большую проблему представляет локализация пораженных млечных протоков перед и во время планируемой операции. От точной маркировки зависит не только радикальность вмешательства, но и его безопасность, что позволяет уменьшить как время операции, так и объем резецируемых тканей молочной железы [2, 27].

Для локализации зоны поражения используются такие эффективные методы визуализации, как интраоперационная ультразвуковая локализация или предоперационная дуктоскопия с инъекцией смеси метиленового синего или рентгеноконтрастного красителя. Такой подход может обеспечить прямую визуализацию зон поражения во время операции для лучшей идентификации и адекватного хирургического вмешательства [15, 39].

По данным литературных источников, в настоящее время оптимальным методом является применение *фибродуктоскопии* (ФДС) в сочетании с окрашиванием метиленовым синим, обладающим преимуществом в точном определении местоположения

пораженного протока. Кроме того, при такой комбинации удается ограничиться небольшим хирургическим разрезом, уменьшить количество удаляемых тканей и, главное, заметно облегчить поиски и интраоперационное выделение пораженного млечного протока [39].

Рядом авторов изучались результаты в зависимости от времени введения метиленового синего пациентам по отношению к оперативному вмешательству. В группе наблюдения метиленовый синий вводили сразу после дуктоскопии, а затем через 12–24 часа проводилось хирургическое вмешательство, в то время как в контрольной группе введение метиленового синего производилось за несколько минут до хирургического вмешательства. ФДС в сочетании с окрашиванием метиленовым синим обладает такими преимуществами, как точная локализация пораженного протока, небольшой хирургический разрез, минимальный объем удаленных тканей и простота обнаружения устья пораженного млечного протока [16].

Традиционное хирургическое лечение. По данным ряда авторов, в качестве хирургического вмешательства при диагностике заболеваний молочной железы может быть рекомендовано иссечение центрального или одиночного млечного протока, патология которого выявлена при обследовании [31].

По рекомендации Ассоциации хирургов молочной железы (США), диагностическая операция проводится при выделениях из одиночного протока, окрашенных кровью или прозрачных выделениях для симптоматического лечения [36].

Полное удаление протоков при ПВС рядом авторов рассматривается в качестве максимального объема оперативного вмешательства и требует объективного обоснования [35].

Наличие кровянистых выделений из сосков повышает риск развития злокачественного новообразования, но в большинстве случаев при морфологическом исследовании удаленных протоков выявляется доброкачественная патология молочной железы [36].

Разумеется, среди клиницистов имеются и много противников хирургической тактики лечения. Ряд авторов предлагает далее совершенствовать диагностические методы для предотвращения неоправданных хирургических вмешательств [23].

Вакуумно-ассистированная биопсия. Хирургическое лечение с помощью ВАБ молочной железы под УЗ контролем получило широкое признание в лечении патологии молочной железы. Именно ВАБ обеспечивает желаемые результаты при удалении доброкачественных образований или раннего выявления злокачественных новообразований [15, 24].

В настоящее время ВАБ молочной железы при ПВС является ключевым методом, объединяющим и диагностический и лечебный компоненты [34].

На данный момент ВАБ молочной железы с целью минимизации хирургического вмешательства

включает: стереотаксическую ВАБ, ручную ВАБ под контролем УЗИ и ВАБ под контролем МРТ [29].

По данным литературных источников, хирургическое вмешательство в виде ВАБ молочной железы под УЗ контролем для удаления поражений и получения образцов отличается высокой эффективностью, безопасностью и практичностью [7].

Установлено, что использование ВАБ обеспечивает хорошие показатели излечения от ПВС при внутривидеопротоковом поражении молочной железы [34].

Заключение. Выделения из соска признаны третьим по распространенности симптомом заболеваний молочной железы после болевого синдрома и наличия образований в ней.

Хотя выделения из соска в основном связаны с доброкачественными заболеваниями, частота возникновения РМЖ колеблется в диапазоне от 5 % до 12 %.

Вся диагностическая тактика в оценке выделений из соска начинается с изучения анамнеза и подробного физикального исследования.

В сочетании с диагностическими методами проводится дифференциальная диагностика ПВС от выделений физиологического характера.

В диагностике определяется категория BI-RADS и проводится уточнение причины заболевания.

При использовании УЗИ, РМГ и МРТ с контрастным усилением в двойных и тройных комбинациях, дуктографии и дуктоскопии частота выявления очагов поражения может быть увеличена до 100 %.

Дальнейшая хирургическая тактика при ПВС обоснована вероятностью малигнизации, либо невозможности исключения злокачественного процесса.

На практике широко применяется традиционное хирургическое вмешательство в виде центральной секторальной резекции. Варианты и объем оперативного вмешательства варьируют от удаления одиночного млечного протока до резекции всех протоков в зависимости от зоны и протяженности поражения протоков.

Периоперационная локализация зоны поражения молочной железы имеет большое значение перед и во время оперативного вмешательства.

Эффективным методом предоперационной маркировки считается *фибродуктоскопия* в сочетании с немедленным окрашиванием метиленовым синим. Преимуществами такой комбинации является точная локализация пораженного протока, небольшой хирургический разрез, меньший объем удаленных тканей и простота обнаружения устья выделенного млечного протока.

Оптимальным методом хирургического вмешательства является применение ВАБ молочной железы под контролем УЗИ, которая получила широкое применение. Метод обеспечивает отличные результаты при удалении доброкачественных образований или раннем выявлении злокачественных новообразований.

Весь процесс диагностики и лечения пациентов с ПВС следует проводить по четко разработанному алгоритму действий.

Литература / References

1. Аничкина К.А., Юрканова Д.Д., Пастернак А.В. Современный взгляд на лечение внутривидеопротоковой папилломы молочной железы. Неделя молодежной науки-2023, 2023. С. 301–302 / Anichkina KA, Yurkanova DD, Pasternak AV. Sovremennyy vzglyad na lechenie vnutripapillomovoy papillomy molochnoy zhelezy [A Modern Approach to the Treatment of Intraductal Papilloma of the Breast]. Nedelya molodezhnoi nauki-2023; 2023. Russian.
2. Гусейнов А.З. Внутривидеопротоковая папиллома молочной железы // Клиническая медицина и фармакология. 2020. Т. 6, № 2. С. 2–12 / Guseynov AZ. Vnutripapillomovaya papilloma molochnoy zhelezy [Intraductal Papilloma of the Breast]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2020;6(2):2-12. Russian.
3. Гусейнов А.З. Современная диагностика и лечение заболеваний молочной железы. Монография. Тула: Изд-во «ТулГУ», 2022. 264 с. / Guseynov AZ. Sovremennaya diagnostika i lechenie zabolovaniy molochnoy zhelezy. Monografiya [Modern Diagnosis and Treatment of Breast Diseases. Monograph]. Tula: "TSU" Publishing House; 2022. Russian.
4. Карпова М.С., Алиева Г.С., Петровский А.В. Возможности магнитно-резонансной маммографии в диагностике неинвазивного протокового рака молочной железы (обзор литературы и собственный опыт использования) // Радиология–практика. 2024. № 6. С. 60–70 / Karpova MS, Alieva GS, Petrovsky AV. Vozmozhnosti magnitno-rezonansnoy mammografii v diagnostike neinvazivnogo protokovogo raka molochnoy zhelezy (obzor literatury i sobstvennyy opyt ispol'zovaniya) [Possibilities of Magnetic Resonance Mammography in Diagnosing Non-invasive Ductal Breast Cancer (Literature Review and Personal Experience)]. Radiologiya-praktika. 2024;6:60-70. Russian.
5. Моисеенко В.В., Ванькова Е.М., Зайцев В.Ф. Мастопатия и гинекомастия. Изд-во «Litres», 2022. 280 с. / Moiseenko VV, Van'kova EM, Zaitsev VF. Mastopatiya i ginekomastiya [Mastopathy and Gynecomastia]. "Litres" Publishing House; 2022. Russian.
6. Оксанчук Е.А., Меских Е.В. Внутривидеопротоковая папиллома: диагностика и лечение // Вопросы онкологии. 2022. Т. 68, № 53. С. 95–96 / Oksanchuk EA, Mesikh EV. Vnutripapillomovaya papilloma: diagnostika i lechenie [Intraductal Papilloma: Diagnosis and Treatment]. Voprosy Onkologii. 2022;68(53):95-6. Russian.
7. Поддубный А.А., Семичковский Л.А., Беларусь Р. Вакуумная биопсия молочной железы под ультразвуковой навигацией // Национальные редакционные коллегии. 2021. Т. 9, № 3-4. С. 250–255 / Poddubny AA, Semichkovskiy LA, Belaruss RV. Vakumnaya biopsiya molochnoi zhelezy pod ul'trazvukovoy navigatsiyey [Vacuum Biopsy of the Breast under Ultrasound Navigation]. Natsional'nye redaktsionnye koleгии. 2021;9(3-4):250-5. Russian.
8. Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А. Доброкачественные опухоли молочной железы и факторы риска их развития // Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 5. С. 128–137 / Pushkarev AV, Galeev MG, Pushkarev VA. Dobrokachestvennyye opukholi molochnoi zhelezy i faktory riska ikh razvitiya [Benign Breast Tumors and Risk Factors for Their Development]. Uralskiy meditsinskiy zhurnal. 2022;21(5):128-37. Russian.
9. Савеок К.Э. Оценка факторов риска развития рака молочной железы на фоне внутривидеопротоковой папилломы // Молодежный инновационный вестник. 2022. Т. 11. С. 322–324 / Saveok KE. Otsenka faktorov riska razvitiya raka molochnoi zhelezy na fone vnutripapillomovoy papillomy [Evaluation of Risk Factors for Breast Cancer Development Against the Background of Intraductal Papilloma]. Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik. 2022;11:322-4. Russian.
10. Султонкулова М.К., Джалолова Ф.М., Ибрагимова М.С. Роль инновационных методов в ранней диагностике внутривидеопротоковых неоплазий молочной железы // Universal journal of medical and natural sciences. 2023. Т. 1, № 7. С. 69–74 / Sultonkulova MK, Djalolova FM, Ibragimova MS. Rol' innovatsionnykh metodov v rannei diagnostike vnutripapillomovoykh neoplazii molochnoi zhelezy [Role of Innovative Methods in Early Diagnosis of Intraductal Neoplasms of the Breast]. Universal Journal of Medical and Natural Sciences. 2023;1(7):69-74. Russian.
11. Alabdulsalam A., Almulhim C.F. Diagnostic yield and accuracy

of nipple discharge cytology as a screening tool for detection of breast cancer // *International journal of medicine in developing countries*. 2024. Vol. 8, № 6. P. 1512 / Alabdulsalam A, Almulhim CF. Diagnostic yield and accuracy of nipple discharge cytology as a screening tool for detection of breast cancer. *International journal of medicine in developing countries*. 2024;8(6):1512.

12. Avdan Aslan A., Gültekin S. What is the role of breast MRI in the management of women with pathologic nipple discharge and normal conventional imaging? // *Irish journal of medical science*. 2023. Vol. 192, № 5. P. 2331–2335 / Avdan Aslan A, Gültekin S. What is the role of breast MRI in the management of women with pathologic nipple discharge and normal conventional imaging? *Irish journal of medical science*. 2023;192(5):2331-5.

13. Balogun O.S., Lawal A.O., Mekanjuola A. Diagnostic and therapeutic roles of microdocheotomy and subareolar ducts excision for pathological nipple discharge in Lagos // *West African journal of medicine*. 2023. Vol. 40, № 7. P. 736–741 / Balogun OS, Lawal AO, Mekanjuola A. Diagnostic and therapeutic roles of microdocheotomy and subareolar ducts excision for pathological nipple discharge in Lagos. *West African journal of medicine*. 2023;40(7):736-41.

14. Chung H.L., Bevers T.B., Legha R.S. Nipple discharge imaging evaluation with mammography, ultrasound, galactography, and MRI // *Academic radiology*. 2023. Vol. 30, № 5. P. 785–797 / Chung HL, Bevers TB, Legha RS. Nipple discharge imaging evaluation with mammography, ultrasound, galactography, and MRI. *Academic radiology*. 2023;30(5):783-97.

15. Gao Y., Wang Q. Techniques for diagnosis and treatment of pathological nipple discharge // *J Oncology*. 2023. Vol. 3, № 2. P. 1112 / Gao Y, Wang Q. Techniques for diagnosis and treatment of pathological nipple discharge. *J Oncology*. 2023;3(2):1112.

16. Gao Y., Ge Z., Wang Z. Ultrasound-guided vacuum-assisted breast complete duct excision: a novel minimally invasive surgical technique for pathological nipple discharge // *J. Surgery*. 2023. Vol. 3, N 2. P. 1131 / Gao Y, Ge Z, Wang Z. Ultrasound-guided vacuum-assisted breast complete duct excision: a novel minimally invasive surgical technique for pathological nipple discharge. *J. Surgery*. 2023;3(2):1131.

17. Gulati M., Singla V., Singh T. Nipple Discharge: When is it Worrisome? // *Current problems in diagnostic radiology*. 2023. Vol. 52, Issue 6. P. 560–569 / Gulati M, Singla V, Singh T. Nipple Discharge: When is it Worrisome? *Current problems in diagnostic radiology*. 2023;52(6):560-9.

18. Haider R. Anatomy of the Breast // *International journal of scientific multidisciplinary research*. 2023. Vol. 1, № 5. P. 401–422 / Haider R. Anatomy of the Breast. *International journal of scientific multidisciplinary research*. 2023;1(5):401-22.

19. Doğan S., Durmuş E., Öztürk F. Comparison of galactography, ultrasonography and contrast enhanced magnetic resonance imaging findings with pathology results in patients with pathologic nipple discharge. *Sakarya tıp dergisi*. 2024. Vol. 14, № 2. P. 191–201 / Doğan S, Durmuş E, Öztürk F. Comparison of galactography, ultrasonography and contrast enhanced magnetic resonance imaging findings with pathology results in patients with pathologic nipple discharge. *Sakarya tıp dergisi*. 2024;14(2):191-201.

20. Jiang B., Gao Y., Yu H. Clinical significance of contrast-enhanced ultrasound galactography in pre-operative diagnosis of patients with pathologic nipple discharge // *Ultrasound in medicine & biology*. 2024. Vol. 50, № 2. P. 191–197 / Jiang B, Gao Y, Yu H. Clinical significance of contrast-enhanced ultrasound galactography in pre-operative diagnosis of patients with pathologic nipple discharge. *Ultrasound in medicine & biology*. 2024;50(2):191-7.

21. Khalaf L.M., El-Sharkawy M.A., Zedan M.R. Contrast enhanced digital mammography as a predictor of breast cancer in patient with pathological nipple discharge // *Egyptian journal of radiology and nuclear medicine*. 2024. Vol. 55, № 1. P. 126 / Khalaf LM, El-Sharkawy MA, Zedan MR. Contrast enhanced digital mammography as a predictor of breast cancer in patient with pathological nipple discharge. *Egyptian journal of radiology and nuclear medicine*. 2024;55(1):126.

22. Ma N., Zhu J., Wang Y. Computed tomography–galactography virtual endoscopy: a better imaging method for the diagnosis of pathologic nipple discharge // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2023. Vol. 50, № 4. P. 81 / Ma N, Zhu J, Wang Y. Computed tomography–galactography virtual endoscopy: a better imaging method for the diagnosis of pathologic nipple discharge. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2023;50(4):81.

23. Makineli S., van Wijnbergen J.W.M., Vriens M.R. Role of duct

excision surgery in the treatment of pathological nipple discharge and detection of breast carcinoma: systematic review // *BJS open*. 2023. Vol. 7, № 4. P. zrad066 / Makineli S, van Wijnbergen JWM, Vriens MR. Role of duct excision surgery in the treatment of pathological nipple discharge and detection of breast carcinoma: systematic review. *BJS open*. 2023;7(4):zrad066.

24. Makineli S., van Wijnbergen J.W., Vriens M.R. The role of duct excision surgery in the treatment of pathological nipple discharge and detection of breast carcinoma. *European journal of surgical oncology*. 2024. Vol. 50, № 2. DOI: 10.1016/j.ejso.2023.107533 / Makineli S, van Wijnbergen JW, Vriens MR. The role of duct excision surgery in the treatment of pathological nipple discharge and detection of breast carcinoma. *European journal of surgical oncology*. 2024;50(2). DOI: 10.1016/j.ejso.2023.107533.

25. Merrill A, Lo M., Fournier C. Is MRI or galactography better for diagnosing the cause of pathologic nipple discharge in women? Evidence-Based Practice. 2024;27(1):22 / Merrill A, Lo M, Fournier C. Is MRI or galactography better for diagnosing the cause of pathologic nipple discharge in women? *Evidence-Based Practice*. 2024;27(1):22.

26. Oh J., Park J.Y. Clinicopathological and imaging features of breast papillary lesions and their association with pathologic nipple discharge // *Diagnostics*. 2023. Vol. 13, № 5. P. 878 / Oh J, Park JY. Clinicopathological and imaging features of breast papillary lesions and their association with pathologic nipple discharge. *Diagnostics*. 2023;13(5):878.

27. Pushpa N.B., Vidya C.S., Manjappa M. A review on anatomical and surgical importance of mammary gland // *Digital journal of clinical medicine*. 2023. Vol. 5, № 4. P. 180–186 / Pushpa NB, Vidya CS, Manjappa M. A review on anatomical and surgical importance of mammary gland. *Digital journal of clinical medicine*. 2023;5(4):180-6.

28. Ong A.H.J., Goh Y., Quek S.T. The Utility of contrast-enhanced mammography in the evaluation of bloody nipple discharge – a multicenter study in the Asian population // *Diagnostics*. 2024. Vol. 14, № 20. P. 2297 / Ong AHJ, Goh Y, Quek ST. The Utility of contrast-enhanced mammography in the evaluation of bloody nipple discharge – a multicenter study in the Asian population. *Diagnostics*. 2024;14(20):2297.

29. Osterterg-Hill C.A., Wang Y., Nickolich S. Bloody nipple discharge due to intraductal papilloma in an adolescent girl // *BMJ Case Reports CP*. 2023. Vol. 16, № 3. P. e254177 / Osterterg-Hill CA, Wang Y, Nickolich S. Bloody nipple discharge due to intraductal papilloma in an adolescent girl. *BMJ Case Reports CP*. 2023;16(3):e254177.

30. Quinn C., Maguire A., Rakha E. Pitfalls in breast pathology // *Histopathology*. 2023. Vol. 82, № 1. P. 140–161 / Quinn C, Maguire A, Rakha E. Pitfalls in breast pathology. *Histopathology*. 2023;82(1):140-61.

31. Raheem D.A., Mahmood H.K., Mutaab F.M. Nipple discharge, imaging evaluation and therapeutic approaches (Prospective study to 172 patients) // *Texas journal of medical science*. 2024. Vol. 51. P. 8–21 / Raheem DA, Mahmood HK, Mutaab FM. Nipple discharge, imaging evaluation and therapeutic approaches (Prospective study to 172 patients). *Texas journal of medical science*. 2024;51:8-21.

32. Ramakant P. Evaluation and management strategies in a patient presented with nipple discharge // *Journal of surgery archives*. 2023. Vol. 1, № 01. P. 13–15 / Ramakant P. Evaluation and management strategies in a patient presented with nipple discharge. *Journal of surgery archives*. 2023;1(01):13-5.

33. Stafford A.P., Lucy M., Willey S.C. Workup and treatment of nipple discharge – a practical review // *Annals of breast surgery*. 2021. Vol. 5, № 22. P. 1–8 / Stafford AP, Lucy M, Willey SC. Workup and treatment of nipple discharge – a practical review. *Annals of breast surgery*. 2021;5(22):1-8.

34. Valizadeh P., Jannatdoust P., Shahsavarhaghghi S. Ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy for breast intraductal lesions: a meta-analysis of underestimation and pathological nipple discharge cure rates: US-guided VAB Bx for intraductal lesions // *Archives of breast cancer*. 2024. Vol. 11, № 1. P. 13–26 / Valizadeh P, Jannatdoust P, Shahsavarhaghghi S. Ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy for breast intraductal lesions: a meta-analysis of underestimation and pathological nipple discharge cure rates: US-guided VAB Bx for intraductal lesions. *Archives of breast cancer*. 2024;11(1):13-26.

35. Wang Y., Pu Y., Yin M. The application of contrast-enhanced ultrasound galactography in patients with pathologic nipple discharge // *Ultrasonic imaging*. 2023. Vol. 45, № 1. P. 17–21 / Wang Y, Pu Y, Yin M. The application of contrast-enhanced ultrasound galactography in patients with pathologic nipple discharge. *Ultrasonic imaging*. 2023;45(1):17-21.

36. Ward K., Selvarajah G., Al-Omishy H. Surgical outcomes of total duct excision in the diagnosis and management of nipple discharge // The Annals of the royal college of surgeons of England. 2024. Vol. 106, N 6. P. 515–520 / Ward K, Selvarajah G, Al-Omishy H. Surgical outcomes of total duct excision in the diagnosis and management of nipple discharge. The Annals of the royal college of surgeons of England. 2024;106(6):515-20.

37. Wu T., Zhang K., Wang Y. The “Trunk sign”: A novel X-ray sign in galactography of patients with nipple discharge suggesting malignancy // Medicine. 2023. Vol. 102, № 32. P. e34589 / Wu T, Zhang K, Wang Y. The “Trunk sign”: A novel X-ray sign in galactography of patients with nipple discharge suggesting malignancy. Medicine. 2023;102(32):e34589.

38. Xu F., Zhu C., Wang Z. Deep learning for real-time detection of breast cancer presenting pathological nipple discharge by ductoscopy // Frontiers in oncology. 2023. Vol. 13. P. 1103145 / Xu F, Zhu C, Wang Z. Deep learning for real-time detection of breast cancer presenting pathological nipple discharge by ductoscopy. Frontiers in oncology. 2023;13:1103145.

39. Yang W., Zhang Y., Wang H.L. A retrospective study of ductoscopy combined with immediate methylene blue staining in nipple discharge diseases // Scientific reports. 2023. Vol. 13, № 1. P. 19344 / Yang W, Zhang Y, Wang HL. A retrospective study of ductoscopy combined with immediate methylene blue staining in nipple discharge diseases. Scientific reports. 2023;13(1):19344.

Библиографическая ссылка:

Гусейнов А.З., Федорищев В.И. Патологические выделения из сосков (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 42–50. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-42-50. EDN BGLRCG.

Bibliographic reference:

Guseinov AZ, Fedorishchev VI. Patologicheskie vydeleniya iz soskov (obzor literatury) [Pathological nipple discharge (a literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:42-50. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-42-50. EDN BGLRCG. Russian.



СИНДРОМ «СУХОГО РТА»: РОЛЬ РАЦИОНАЛЬНОЙ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ГИГИЕНЫ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

А.А. НЕСМЕЯНОВ*, Н.Н. БЕДЕЛОВ**, А.К. ИОРДАНИШВИЛИ***

*Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Кондратьевский пр-т, д. 72, лит. А, г. Санкт-Петербург, 195272, Россия

**ООО «Эстетика тела», Большая Конюшенная ул., д. 25, г. Санкт-Петербург, 191186, Россия

***Федеральное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия

Аннотация. Актуальность. В настоящее время в медицинские организации часто обращаются люди старших возрастных групп с жалобой на сухость в полости рта, которая мучительна для пациентов и плохо поддается лечению. Поэтому, актуальным для практического здравоохранения является поиск простых методов, позволяющих улучшить психическое состояние пациентов при синдроме «сухого рта». **Цель исследования** – оценить эффективность рационального ухода за зубами и полостью рта у пожилых пациентов, страдающих синдромом «сухого рта». **Материалы и методы исследования.** В клиническом исследовании было обследовано 43 пациента пожилого возраста, которые страдали синдромом «сухого рта» и частичной или полной потерей естественных зубов и были разделены на 3 группы. В 1 группу вошли пациенты, которые отказались от изготовления им съемных зубных протезов и применяли обычную для них гигиену полости рта. Во 2 группу вошли люди, которым были изготовлены съемные акриловые зубные протезы, и они во время адаптационного периода применяли обычные для них средства по уходу за зубами и полостью рта. В 3 группу вошли пациенты, которым изготовлены съемные акриловые зубные протезы и рекомендовалось осуществлять индивидуальный гигиенический уход за зубами и зубными протезами специальными профилактическими средствами. На протяжении адаптационного периода (30 суток) оценивали скорость слюноотделения, а также показатели психического здоровья: уровни тревоги и депрессии. **Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования установлено, что у пожилых пациентов, страдающих синдромом «сухого рта» повышены уровни тревоги и депрессии. Пользование такими пациентами съемными зубными акриловыми протезами усугубляет их психическое состояние из-за неблагоприятной тенденции к повышению уровней тревоги и депрессии, которые сохранялись до завершения адаптационного периода. В тоже время, применение специальных профилактических средств по уходу за полостью рта и съемными зубными протезами, не смотря на сохраняющуюся гипосаливию позволяет достоверно улучшить психическое состояние пациентов в адаптационном периоде путем снижения уровней тревоги и депрессии. **Заключение.** Грамотно подобранные средства для индивидуального ухода за зубами и съемными зубными протезами у пациентов, страдающих синдромом «сухого рта», позволяют улучшить их психическое состояние на протяжении периода привыкания к съемным зубным протезам.

Ключевые слова: люди пожилого возраста, гипосаливия, ротовая жидкость, смешанная слюна, слюноотделение, синдром «сухого рта», средства ухода за зубами и полостью рта, адгезивные средства для фиксации зубных протезов, психическое состояние пациента.

DRY MOUTH SYNDROME: THE ROLE OF RATIONAL INDIVIDUAL HYGIENE IN ENSURING MENTAL HEALTH

A.A. NESMEYANOV*, N.N. BEDELOV**, A.K. IORDANISHVILI***

*Private Educational Institution of Higher Education "Saint Petersburg Medical and Social Institute," Kondratievsky ave., 72, lit. A, St. Petersburg, 195272, Russia

**LLC "Estetika Tela" (Body Aesthetics), Bolshaya Konyushennaya str., 25, Saint Petersburg, 191186, Russia

***Federal State-Funded Military Educational Institution of Higher Education "S.M. Kirov Military Medical Academy" of the Ministry of Defense of Russia, Akademika Lebedeva str., 6J, Saint Petersburg, 194044, Russia

Abstract. Relevance. Currently, medical organizations frequently encounter older adults presenting with complaints of dry mouth, a condition that is distressing for patients and difficult to treat. Therefore, the search for simple methods to improve the mental health of patients with dry mouth syndrome is relevant to practical healthcare. **Purpose of the study** was to assess the effectiveness of rational oral and dental care in elderly patients suffering from dry mouth syndrome. **Materials and Methods.** A clinical study examined 43 elderly patients with dry mouth syndrome and partial or complete loss of natural teeth, divided into three groups. Group 1 included patients who declined removable dentures and continued their usual oral hygiene routine. Group 2 consisted of patients who received removable acrylic dentures and used their usual oral hygiene products during the adaptation period. Group 3 included patients who received removable acrylic dentures and were advised to perform individual hygienic care for their teeth and dentures using special preventive products. During the adaptation period (30 days), salivation rate and mental health indicators such as anxiety and depression levels were assessed. **Results and Discussion.** The study revealed that elderly patients with dry mouth syndrome have increased levels of anxiety and depression. The use of removable acrylic dentures by these patients worsens their mental state due to an unfavorable trend of rising anxiety and depression levels, which persisted until the end of the adaptation period. However, the use of specialized preventive products for oral and denture care significantly improved the mental state of patients during the adaptation period by reducing anxiety and depression

levels, despite persistent hyposalivation. **Conclusion.** Properly selected tools for individual oral and denture care in patients with dry mouth syndrome can improve their mental state during the period of adaptation to removable dentures.

Keywords: elderly patients, hyposalivation, oral fluid, mixed saliva, salivation, dry mouth syndrome, oral and dental care products, adhesive products for denture fixation, mental health of patients.

Актуальность. В настоящее время в стоматологические поликлиники, частные стоматологические клиники и кабинеты обращаются люди старших возрастных групп с жалобой на сухость в полости рта. Анализ причин возникновения сухости в полости рта показывает, что в подавляющем большинстве случаев она связана с нарушением функции слюнных желез, как больших, так и малых [5]. Этиология гипосаливии обычно связана с заболеваниями эндокринной системы (сахарный диабет), реактивно-дистрофическими заболеваниями слюнных желез (болезнь Микулича, синдром Шегрена), а также с сиалоаденопатиями, обусловленными химиотерапевтическим и/или лучевым лечением опухолей орорфарингеальной зоны и другими причинами [2]. Гипосаливия очень мучительна для пациентов, особенно старших возрастных групп, так как именно они наиболее часто пользуются съемными зубными протезами, которые опираются на слизистую оболочку рта и травмируют ее. Кроме того, гипосаливия плохо поддается лечению [6, 9]. Именно это позволило в 2017 г. выделить синдром «сухого рта» и раскрыть для врачей разных специальностей медицинские и социальные проблемы этой патологии [1]. Поэтому, актуальным для практического здравоохранения является поиск простых методов, позволяющих улучшить психическое состояние пациентов при рассматриваемой патологии, в том числе облегчить пользование ими съемными зубными протезами.

Целью настоящего клинического исследования явилась оценка эффективности рационального ухода за зубами и полостью рта у пожилых пациентов, страдающих синдромом «сухого рта».

Материал и методы исследования. В клиническом исследовании было обследовано 43 (8 мужчин и 35 женщин) пациента пожилого возраста (62-75 лет) которые страдали синдромом «сухого рта» и частичной (34 чел.) или полной (9 чел.) потерей естественных зубов. Исходя из цели работы, пациентов разделили на 3 группы. В 1 (контрольную) группу вошли 11 чел., которые отказались от изготовления им съемных зубных протезов и применяли обычную для них гигиену полости рта (зубные пасты, ополаскиватели и т.п.). В группу сравнения (2 группа исследования) вошли 12 чел., которым были изготовлены съемные акриловые зубные протезы для устранения частичной (8 чел.) или полной (4 чел.) утраты естественных зубов. Эти пациенты во время адаптационного периода применяли обычные для них средства по уходу за зубами и полостью рта, а также не использовали каких-либо средств, улучшающих фиксацию съемных зубных протезов. В основную группу исследования (3 группа) вошли 20 чел., которым также как

и пациентам 2 группы были изготовлены съемные акриловые зубных протезы для устранения частичной (17 чел.) или полной (3 чел.) потери зубов, но при этом пациентам 3 группы рекомендовалось осуществлять индивидуальный гигиенический уход за зубами и полостью рта с использованием отечественной инновационной зубной пасты R.O.C.S. PRO MOISTURIZING УВЛАЖНЯЮЩЕЙ (компания DRC (Россия), производящая продукцию под брендом R.O.C.S.), а также на протяжении всего периода исследования, за который был принят адаптационный период, составляющий 30 суток, использовать отечественный адгезивный крем для фиксации съемных зубных протезов АСЕПТА PARODONTAL (ЗАО «ВЕРТЕКС» г. Санкт-Петербург, Россия).

Для оценки роли индивидуальной гигиены рта до протезирования и спустя 15 суток после его завершения, а также по окончании адаптационного периода, изучали скорость нестимулированного слюноотделения, то есть, объем образовавшейся ротовой жидкости (смешанная слюна) на 10 мин., которую собирали в мерную пробирку после приема пищи не ранее 2 часов и после однократного ополаскивания полости рта 30 мл дистиллированной воды. Оценку количества выделенной слюны осуществляли исходя из общепринятых стандартов: гипосаливации – до 3,0 мл, нормальная секреция слюны – 3,1-6,0 мл и 6,1 и более мл – гиперсаливации [8].

Оценку психического состояния пациентов 2 и 3 групп исследования проводили до протезирования, через 15 суток после его завершения, а также по завершению адаптационного периода проводили на основании исследования уровней тревоги и депрессии пациентов. Для сравнительной оценки уровня тревоги и депрессии у пациентов обеих групп исследования использовали *госпитальную шкалу тревоги (HADS-A)* и *депрессии (HADS-D)*, предложенную в 1983 г. A.S. Zigmond и R.P. Snaith [11] в русскоязычной валидизированной версии [4, 7]. Психическое состояние пациентов контрольной группы, а также оценку скорости слюноотделения у них осуществляли трижды: при первичном осмотре, через 15 и 30 суток после него.

Исследование выполнено за час до хирургического вмешательства, а также через 1, 3 и 5 суток после операции. Исследование полностью соответствовало этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

Достоверность различий средних величин независимых выборок подвергали оценке при помощи параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и

непараметрического критерия Манна-Уитни при от-
личии от нормального распределения показателей.
Проверку на нормальность распределения оценивали
при помощи критерия Шапиро-Уилкса. Для статисти-
ческого сравнения долей с оценкой достоверности
различий применяли критерий Пирсона χ^2 с учетом
поправки Мантеля-Хэнзеля на правдоподобие. Во
всех процедурах статистического анализа считали
достигнутый уровень значимости (p), критический
уровень значимости при этом был равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В начале описа-
ния результатов исследования подчеркнем причину
выбора средств для ухода за зубами и полостью рта у
пациентов 3 основной группы. Так, рекомендацию по
использованию зубной пасты *R.O.C.S. PRO
MOISTURIZING УВЛАЖНЯЮЩЕЙ* пациентам давали в
связи с тем, что это отечественная первая зубная па-
ста, которая благодаря содержанию в ней альгината
калия, ксилита, бромелаина, а также экстрактов цве-
тов японской жимолости и запатентованной арома-
тической композиции *OPTAFOLON* (специальный аро-
матический комплекс, стимулирующий выделение
слюны), способна создавать на поверхности слизи-
стой оболочки влагоудерживающий защитный слой,
позволяющий качественно и безопасно удалять зуб-
ной налет, защищать зубы от кариеса, уменьшать
риск воспалительных процессов в полости рта и под-
держивать собственный механизм увлажнения поло-
сти рта, что важно у лиц, страдающих гипосаливией и
пользующихся съемными и другими видами зубных
протезов [10]. Рекомендация по использованию па-
циентами с синдромом «сухого рта» отечественный
адгезивный крем для фиксации протезов *АСЕПТА
PARODONTAL*, позволяет уменьшить травмирование
слизистой оболочки протезного ложа, а также устра-
нять ее воспалительные процессы и оптимизировать
мукозальный иммунитет из-за содержания экстракта
подорожника [2, 3].

Анализ результатов изучения скорости слюноот-
деления показал, что у всех пожилых пациентов диа-
гностировали синдром «сухого рта», то есть гипосали-
вию, так как на протяжении всего периода наблюде-
ния за пациентами 3 групп исследования не было от-
мечено положительной динамики в скорости слюно-
отделения (рис. 1). Достоверных различий в скорости
слюноотделения не отметили, как среди групп иссле-
дования ($p > 0,05$), так и в группах исследования
($p > 0,05$) согласно срокам проведения данного обсле-
дования на скорость слюноотделения. То есть, не
была выявлена связь скорости слюноотделения на
пользование съемными зубными протезами, а также
на профилактические средства по уходу за зубами и
полостью рта.

В ходе проведенной работы по оценке психиче-
ского состояния обследованных было установлено,
что у пациентов 1 группы на всем протяжении иссле-
дования имела место клинически выраженная

тревога (рис. 3) и субклинически выраженная депрес-
сия (рис. 2). Эти показатели сохранялись в течение
всего периода наблюдения за этими пациентами
($p > 0,05$).

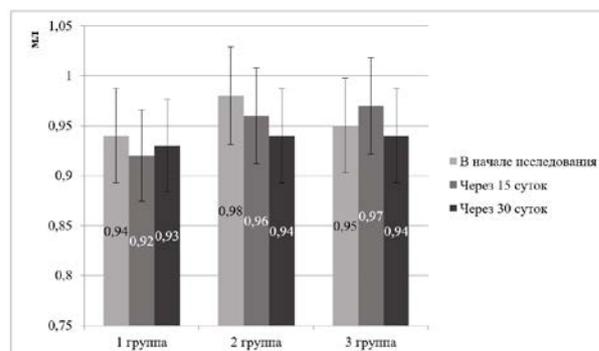


Рис. 1. Количество ротовой жидкости у пациентов всех групп на протяжении клинического исследования, (мл)

У пациентов 2 группы до протезирования и
пользования зубными протезами, также как и у паци-
ентов 1 контрольной группы, отмечали клинически
выраженную тревогу (рис. 2) и субклинически выра-
женную депрессию (рис. 3). На 15 сутки пользования
съемными зубными протезами у пациентов 2 группы
отмечали тенденции к повышению уровня тревоги и
депрессии, которые сохранялись в конце адаптаци-
онного периода ($p > 0,05$). Это свидетельствовало, что
пользование съемными зубными протезами у паци-
ентов, страдающих синдромом «сухого рта», неблаго-
приятно влияет на изученные показатели психиче-
ского состояния пациентов.

У пациентов 3 группы до протезирования и
пользования зубными протезами, как и у пациентов
1 контрольной группы и 2 группы сравнения, также
отмечали клинически выраженную тревогу (рис. 2) и
субклинически выраженную депрессию (рис. 3). На 15
и 30 сутки наблюдения у пациентов 3 группы отме-
чена достоверная противоположная динамика пока-
зателей тревоги ($p < 0,05$) и депрессии ($p < 0,05$). На
15 сутки пользования съемными зубными протезами
у пациентов 3 группы исследования показатель тре-
воги снизился с 12,32 баллов до 7,16 баллов ($p < 0,05$),
а на 30 сутки исследования составил 4,56 балла
($p < 0,01$), то есть, находился в пределах нормы. Ана-
логичная положительная динамика у пациентов
3 группы исследования отмечена также в отношении
показателя уровня депрессии. Так, на 15 сутки наблю-
дения у пациентов 3 группы отмечено снижение
уровня депрессии с 8,81 до 6,12 баллов, а на 30 сутки
– до 5,89 баллов ($p < 0,05$), что можно было интерпре-
тировать как нормальные значения данного показате-
ля. Таким образом, у пожилых пациентов, страда-
ющих синдромом «сухого рта» при уходе за полостью
рта с применением зубной пасты *R.O.C.S. PRO
MOISTURIZING УВЛАЖНЯЮЩЕЙ*, а также использо-
вании адгезивного крема для фиксации протезов

АСЕПТА PARODONTAL отмечалась положительная динамика в их психическом состоянии. Так как на протяжении всего периода наблюдения за ними (адаптационный период) у них достоверно снижались уровни тревоги и депрессии, показатели которых по завершению наблюдения за ними можно было трактовать как нормальные.

Анализируя полученные данные, можно утверждать, что для пожилых пациентов, страдающих синдромом «сухого рта», который является весьма мучительным, приводящим к изменению их психического состояния, а именно повышению уровней тревоги и депрессии. Пользование такими пациентами съемными зубными акриловыми протезами усугубляет их психическое состояние, так как в исследовании показана неблагоприятная тенденция к повышению уровней тревоги и депрессии, которые сохранялись до завершения адаптационного периода, то есть на всем протяжении выполненного исследования. В тоже время, применение зубной пасты R.O.C.S. PRO MOISTURIZING УВЛАЖНЯЮЩЕЙ, а также использовании адгезивного крема для фиксации протезов АСЕПТА PARODONTAL у пациентов с синдромом «сухого рта» облегчало их психическое состояние не смотря на то, что достоверных изменений в скорости слюноотделения у этих пациентов отмечено не было.

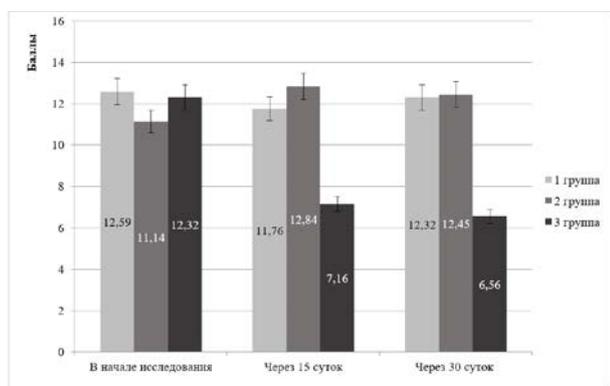


Рис. 2. Характеристика уровня тревоги у пациентов исследованных групп, (баллы)

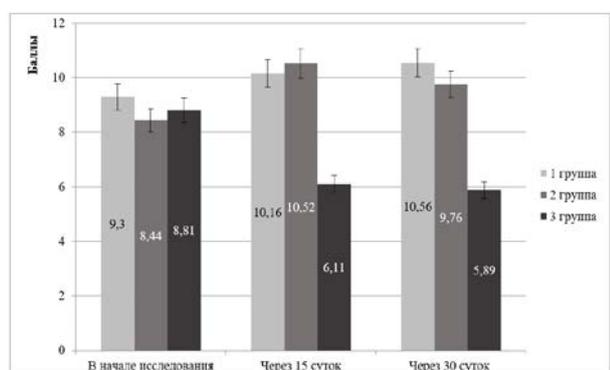


Рис. 3. Характеристика уровня депрессии у пациентов исследованных групп, (баллы)

Заключение. Проведенное клиническое исследование показало, что у пожилых людей, страдающих синдромом «сухого рта» не зависимо от его этиологии, имеются нарушения психики, выражающиеся повышением уровней тревоги и депрессии. Пользование такими пациентами съемными зубными протезами неблагоприятно влияет на их психическое состояние. В тоже время, грамотно подобранные средства для индивидуального ухода за полостью рта, а именно зубная паста, создающая на поверхности слизистой оболочки рта влагоудерживающий защитный слой, а также использование адгезивного средства для фиксации съемных зубных протезов реально позволяет улучшить психическое состояние пациентов, путем уменьшения уровней их тревоги и депрессии на протяжении периода привыкания к съемным зубным протезам, хотя использование использованных в исследовании профилактических гигиенических средств не влияло на скорость слюнообразования.

Литература / References

- Иорданишвили А.К., Лобейко В.В. Синдром «сухого рта»: медицинские и социальные аспекты проблемы // Экология и развитие общества. 2017. № 3. С. 25–29 / Iordanishvili AK, Lobeyko VV. Sindrom 'sukhogo rta': meditsinskiye i sotsial'nyye aspekty problemy [Dry Mouth Syndrome: Medical and Social Aspects of the Problem]. Ecology and Society Development. 2017;3:25–9. Russian.
- Иорданишвили А.К., Беделов Н.Н., Керимханов К.А. Использование съемных зубных протезов при синдроме «сухого рта» // Институт стоматологии. 2023. № 1. С. 27–29 / Iordanishvili AK, Bedelov NN, Kerimkhanov KA. Ispol'zovaniye syemnykh zubnykh protezov pri sindrome 'sukhogo rta' [Use of Removable Dentures in Dry Mouth Syndrome]. Institut stomatologii. 2023;1:27–9. Russian.
- Керимханов К.А., Малышев М.Е., Иорданишвили А.К. Особенности микробиоты и мукозального иммунитета при пользовании съемными зубными протезами // Институт стоматологии. 2022. № 1. С. 25–27 / Kerimkhanov KA, Malyshev ME, Iordanishvili AK. Osobennosti mikrobioty i mukozal'nogo immuniteta pri pol'zovanii syemnymi zubnymi protezami [Features of Microbiota and Mucosal Immunity in the Use of Removable Dentures]. Institut stomatologii. 2022;1:25–7. Russian.
- Кукшина А.А., Котельникова А.В., Рассулова М.А., Дайлидович В.С. Исследование психометрических свойств «госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS), рекомендованной для врачей общесоматической практики, на выборке пациентов с нарушением двигательных функций // Клиническая и специальная психология. 2023. № 12. С. 11–24. DOI: 10.17759/cpse.20233120201 / Kukshina AA, Kotelnikova AV, Rasulova MA, Dailidovich VS. Issledovaniye psikhometricheskikh svoystv "gospital'noy shkoly trevogi i depressii" (HADS), rekomendovannoy dlya vrachei obshchesomaticheskoy praktiki, na vyborke patsiyentov s narusheniem dvizhitel'nykh funktsiy [Study of the Psychometric Properties of the "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HADS), Recommended for General Somatic Practitioners, in a Sample of Patients with Motor Function Impairments]. Klinicheskaya i spetsial'naya psikhologiya. 2023;12:11–24. DOI: 10.17759/cpse.20233120201. Russian.
- Леонтьев В.К. Фундаментальные основы резистентности, регуляции и патологии зубочелюстной системы. М., 2023. 234 с. / Leontyev VK. Fundamental'nye osnovy rezistentnosti, regulyatsii i patologii zubochelyustnoy sistemy [Fundamental Principles of Resistance, Regulation, and Pathology of the Dentofacial System]. Moscow; 2023. Russian.
- Матина В.Н., Иорданишвили А.К. Заболевания, травмы и опухоли слюнных желез. СПб.: Человек, 2024. 124 с. / Matina VN, Iordanishvili AK. Zabolevaniya, travmy i opukholny slyunnykh zhelez [Diseases, Injuries, and Tumors of the Salivary Glands]. St. Petersburg: Che-lovek; 2024. Russian.
- Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Лепилкина Т.А., Рупчев Г.Е., Кибитов А.А. Валидизация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции // Профилактическая медицина. 2023. Т. 26, № 4.

С. 7–14. DOI: 10.17116/profmed2023260417 / Morozova MA, Potanin SS, Beniashvili AG, Burminskiy DS, Lepilkina TA, Rupchev GE, Kibitov AA. Validizatsiya russkoyazychnoy versii Hospital'noy shkoly trevogi i depressii v obshchey populatsii [Validation of the Russian Version of the Hospital Anxiety and Depression Scale in the General Population]. Profilakticheskaya meditsina. 2023;26(4):7-14. DOI: 10.17116/profmed2023260417. Russian.

8. Сивков А.Е., Алямовский В.В., тарасова Н.В., Дуж А.Н., Овчинникова С.А. Способ определения секреции смешанной слюны и устройство для его осуществления. Патент РФ № 2719585 С1 RU от 04.04.2019 / Sivkov AE, Alyamovskiy VV, Tarasova NV, Duzh AN, Ovchinnikova SA. Sposob opredeleniya sekretsii smeshannoy slyuny i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya [Method for Determining the Secretion of Mixed Saliva and the Device for Its Implementation]. Russian Federation Patent RU No. 2719585, 2019. Russian.

9. Griffin S.O., Jones J.A., Brunson D., Griffin P.M., Bailey W.D. Burden of oral disease among older adults and implications for public health priorities // American journal of public health. 2012.

Vol. 102, № 3. P. 411–418. DOI: 10.2105/AJPH.2011.300362 / Griffin SO, Jones JA, Brunson D, Griffin PM, Bailey WD. Burden of oral disease among older adults and implications for public health priorities. American journal of public health. 2012;102(3):411-8. DOI: 10.2105/AJPH.2011.300362.

10. Le Bars P., Kouadio A.A., Bandiaky O.N., Le Guéhenne L., de La Cochetière M.F. Host's Immunity and Candida Species Associated with Denture Stomatitis: A Narrative Review // Microorganisms. 2022. Vol. 10, № 7. P. 1437. DOI: 10.3390/microorganisms10071437 / Le Bars P, Kouadio AA, Bandiaky ON, Le Guéhenne L, de La Cochetière MF. Host's Immunity and Candida Species Associated with Denture Stomatitis: A Narrative Review. Microorganisms. 2022;10(7):1437. DOI: 10.3390/microorganisms10071437.

11. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale // Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983. Vol. 67, № 6. P. 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447 / Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983;67(6):361-70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.

Библиографическая ссылка:

Несмеянов А.А., Беделов Н.Н., Иорданишвили А.К. Синдром «сухого рта»: роль рациональной индивидуальной гигиены в обеспечении психического здоровья // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 51–55. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-51-55. EDN TRWGPA.

Bibliographic reference:

Nesmeyanov AA, Bedelov NN, Iordanishvili AK. Sindrom «sukhogo rta»: rol' ratsional'noy individual'noy gigeny v obespechenii psikhicheskogo zdorov'ya [Dry mouth syndrome: the role of rational individual hygiene in ensuring mental health]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:51-55. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-51-55. EDN TRWGPA. Russian.

УДК: 616.12-073.97-71 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-56-60 EDN YWJLFH

**РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПО ОДНОКАНАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ БЕЗ УЧАСТИЯ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА**

Н.О. КУЗНЕЦОВА, А.А. НАРТОВА, Н.К. КУРБАНАЛИЕВА, Д.Ш. АДУЕВА, Е.Ю. ЧУРСИНА, Р.Э. ЖВАНИЯ, Д.И. УСТИНОВА, А.С. КОСТИКОВА, М.В. КАЗАКОВА, Л.А. ТАРНАЕВА, П.Ш. ЧОМАХИДЗЕ, Ф.Ю. КОПЫЛОВ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Большая Пироговская, д. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация. Цель работы – провести сплошной скрининг нарушений ритма сердца, в том числе фибрилляции предсердий, среди населения крупного города без привлечения медицинского персонала методом регистрации одноканальной электрокардиограммы портативным регистратором. **Материалы и методы исследования.** Добровольцы регистрировали 1-минутные записи одноканальной электрокардиограммы в I стандартном отведении у всех подряд прохожих в городе Москве. Записи электрокардиограммы обрабатывались уникальным алгоритмом разметки и анализа электрокардиограммы с автоматическим определением нарушений ритма. После этого, все записи были просмотрены двумя независимыми экспертами по функциональной диагностике. Выявленные пациенты с нарушениями ритма были приглашены и обследованы в клиниках Сеченовского Университета. **Результаты и их обсуждение.** Всего проанализировано 737 записей электрокардиограммы. Пригодных для анализа – 699 (94,8 %). Выявлено 19 пациентов с фибрилляцией предсердий (2,7 %). Впервые выявлено 4 случая фибрилляции предсердий – 0,6 % от всех скринированных и 21 % от всех лиц с выявленной фибрилляцией предсердий. Коррекция или же назначение ритмурежающей терапии понадобилось 17 из 19 пациентов с фибрилляцией предсердий (89,5 %). При сравнении экспертного мнения и результатов автоматического анализа лишь у одного пациента автоматический алгоритм не выявил фибрилляцию предсердий, тогда как эксперты констатировали ее наличие. Выявлено 47 пациентов с предсердной экстрасистолией, 16 человек – с желудочковой экстрасистолией, 10 лиц – с атриовентрикулярной блокадой 1 степени. **Заключение.** Автоматический алгоритм обработки одноканальной электрокардиограммы без участия медицинского персонала выявляет аритмию с высокой точностью. Более 20 % пациентов с фибрилляцией предсердий не знают о её наличии. До 90 % пациентов с фибрилляцией предсердий, требуют коррекции терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, скрининг, одноканальная электрокардиограмма, аритмия, экстрасистолия.

RESULTS OF HEART RHYTHM DISTURBANCE SCREENING USING SINGLE-CHANNEL ELECTROCARDIOGRAM WITHOUT MEDICAL PERSONNEL INVOLVEMENT

N.O. KUZNETSOVA, A.A. NARTOVA, N.K. KURBANALIEVA, D.SH. ADUEVA, E.YU. CHURSINA, R.E. ZHVANIYA, D.I. USTINOVA, A.S. KOSTIKOVA, M.V. KAZAKOVA, L.A. TARNAEVA, P.SH. CHOMAKHIDZE, F.YU. KOPYLOV

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Bolshaya Pirogovskaya Street, building 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract. Purpose of this study was to conduct a population-wide screening for heart rhythm disorders, including atrial fibrillation, among the residents of a large city without the involvement of medical personnel using a portable single-lead electrocardiogram recorder. **Materials and Methods.** Volunteers recorded 1-minute single-lead electrocardiogram (ECG) tracings in lead I from consecutive passersby in Moscow. The ECG recordings were processed using a unique annotation and analysis algorithm with automatic rhythm disturbance detection. Subsequently, all recordings were reviewed by two independent functional diagnostics experts. Patients identified with rhythm disturbances were invited for further examination at Sechenov University clinics. **Results and Discussion.** A total of 737 ECG recordings were analyzed, of which 699 (94.8 %) were suitable for analysis. Nineteen patients (2.7 %) were diagnosed with atrial fibrillation. Four new cases of atrial fibrillation were identified, accounting for 0.6 % of all screened individuals and 21 % of those with detected atrial fibrillation. Rhythm-controlling therapy was required for 17 out of 19 patients with atrial fibrillation (89.5 %). Comparing expert opinions with the results of the automatic analysis, only one patient's atrial fibrillation was missed by the algorithm, whereas the experts identified it. Forty-seven patients with atrial extrasystole, 16 with ventricular extrasystole, and 10 individuals with first-degree atrioventricular block were also detected. **Conclusion.** The automatic algorithm for processing single-lead ECGs without medical personnel involvement detects arrhythmias with high accuracy. Over 20% of patients with atrial fibrillation are unaware of their condition. Up to 90 % of patients with atrial fibrillation require therapy adjustment.

Keywords: atrial fibrillation, screening, single-lead electrocardiogram, arrhythmia, extrasystole.

Введение. Среди всех сердечно-сосудистых заболеваний наиболее социально значимой является фибрилляция предсердий (ФП), распространенность которой в популяции составляет 1-2 %, с ожидаемым увеличением в 2,3 раза [1, 14].

ФП приводит к инсульту до 20 % пациентов при отсутствии адекватной антитромботической терапии, которая может снизить этот риск до 1 % и ниже [11, 12]. Кроме того, необходима терапия для поддер-

жания искомых значений по частоте сердечных сокращений (ЧСС), способная в значительной степени повысить качество жизни и не допустить частотозависимое remodelирование сердца (тахиндуцированную кардиомиопатию, дестабилизацию уровня артериального давления, развитие сердечной недостаточности) [7, 10].

Следует подчеркнуть, что около 10 % случаев ФП являются практически асимптомными, и приводят к 25 % от всех случаев инсульта [18]. В связи с этим, особое внимание уделяется удаленному мониторингованию электрокардиограммы (ЭКГ), своевременному выявлению эпизодов ФП в популяции и незамедлительному началу антикоагулянтной и антиаритмической терапии при необходимости.

Для решения задачи раннего выявления эпизодов ФП были разработаны алгоритмы анализа одноканальной ЭКГ – наиболее доступного сигнала, который можно получить при использовании различных портативных устройств – простых, доступных, не требующих вмешательства врача, пригодных для индивидуального использования [3, 9, 17, 18]. Было установлено, что алгоритм анализа одноканальной ЭКГ способен определить наличие ФП с точностью выше 95 % [3, 9, 13].

Целью нашего исследования было проведение сплошного скрининга нарушений ритма сердца, в том числе ФП, среди населения крупного города без привлечения медицинского персонала методом регистрации одноканальной ЭКГ портативным регистратором с определением распространенности аритмии, выявлением неизвестных ранее эпизодов ФП, а также с оценкой эффективности проводимой терапии

Материалы и методы исследования. Добровольцы среди студентов Сеченовского Университета были оснащены 10 портативными одноканальными электрокардиографами *CardioQVARK* (ООО «КардиоКВАРК», Россия), выполненными в виде чехла для смартфона с твердотельным датчиком ЭКГ и датчиком фотоплетизмографии, с дистанционной передачей ЭКГ по сети интернет на сервер компании с дальнейшим автоматическим анализом и проверкой двумя независимыми экспертами.

Работа проводилась в рамках исследования, одобренного на заседании локальной этической комиссии Сеченовского Университета № 07-21 от 28.04.2021 г.

Электрокардиограф *CardioQVARK* зарегистрирован в Российской Федерации в качестве одноканального портативного электрокардиографа (регистрация в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения РФ от 15 февраля 2019 г. № РЗН 2019/8124) (рис. 1*).

В течение 1 недели добровольцы регистрировали 1-минутные записи одноканальной ЭКГ в I стандартном отведении у всех подряд прохожих старше

30 лет (возраст определялся путем опроса) в любой локации в городе Москва. Было рекомендовано не регистрировать ЭКГ внутри и в непосредственной близости от любых лечебных учреждений.

Все лица, участвовавшие в исследовании, подписывали информированное согласие и заполняли анкету, отвечая на следующие вопросы: возраст, пол, курение, какую аритмию им документировали ранее, переносили ли они инфаркт миокарда или инсульт, принимают ли они антиаритмические или антитромботические препараты, а также страдают ли они артериальной гипертензией или сахарным диабетом.

Из исследования не исключались пациенты, которые знали о наличии у них фибрилляции предсердий, так как работа была скрининговая со сплошным набором, в том числе для определения комплаентности пациентов к лечению и необходимости его коррекции.

Непосредственно после регистрации запись ЭКГ посылалась на сервер, где программный автоматический алгоритм, запатентованный компанией «КардиоКварк», проводил оценку качества, фильтрацию, разметку ЭКГ, определение интервалов сердечного цикла (*PQ*, *QT*, *QTc*, *QRS*), наличия экстрасистолии (числа и вида), а также трепетания или фибрилляции предсердий. Формировался отчет в *PDF* формате с указанием о наличии тех или иных нарушений сердечного ритма и проводимости. В течение текущего дня каждая запись ЭКГ просматривалась двумя независимыми экспертами по функциональной диагностике, после чего выносилось решение о наличии у пациента ФП. Затем все пациенты, принимавшие участие в исследовании, приглашались на кардиологическое исследование, включавшее в себя опрос, осмотр, 12-канальную ЭКГ в покое, *эхокардиографию* (ЭхоКГ) и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (в случае соответствующих жалоб или изменений по ЭКГ покоя). Эхокардиографическое обследование выполнялось на аппарате *GE VIVID 7* с оценкой всех показателей на основании действующих рекомендаций [16]. Суточное мониторирование ЭКГ и ЭКГ покоя проводились на аппаратах *Schiller*. По результатам обследования кардиологами назначалась необходимая кардиотропная терапия.

Скрининг продолжался 7 дней, в течение последующих 2-х недель пациенты были обследованы. Всего было зарегистрировано 737 одноканальных одномоментных ЭКГ. Дизайн нашего исследования представлен на рис. 2.

Исследование было сплошное скрининговое, поэтому мы включали всех лиц, независимо от того, знали они о наличии ФП или нет.

Результаты и их обсуждение. Всего было включено в работу 737 пациентов. Из них пригодных для анализа записей одноканальной одномоментной ЭКГ оказалось 699 (94,8 %). Остальные 38 ЭКГ были резко зашумлены, алгоритм автоматического анализа не сформировал заключение, а два независимых врача-

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 2

эксперта подтвердили низкое качество записи ЭКГ.

Все ЭКГ, проанализированные автоматическим алгоритмом на сервере, признаны пригодными для анализа двумя независимыми врачами-экспертами.

Средний возраст пациентов составил $59,2 \pm 18,8$ лет (мужчины 48,6 %).

Курение отметили в анкете 188 участников (26,9 %). Указали о наличии артериальной гипертензии 202 участника (28,9 %), сахарного диабета – 62 человека (8,9 %), перенесенного инфаркта миокарда – 28 человек (4,0 %), инсульта головного мозга – 20 участников (2,9 %).

О наличии экстрасистолии указали 111 человек (15,9 % опрошенных), из которых лишь 12 пациентов указали на регулярное наблюдение у врачей и прием антиаритмической терапии. Всего выявлено 19 пациентов с фибрилляцией предсердий (2,7 %). Знали о наличии пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (при опросе на улице) 15 человек – 2,15 % всех опрошенных, из них 14 человек указали на прием антиаритмических препаратов (бета-блокаторов, низких доз дигоксина, антиаритмических препаратов 3 класса), а 10 человек сообщили о приеме антикоагулянтной терапии – все рассказали о приеме новых антикоагулянтов: 8 человек – ривароксабана и 2 человека – апиксабана. После обследования оказалось, что среди пациентов с выявленной ФП все имели более 2 баллов для мужчин и более 3 баллов для женщин по шкале *CHA2DS2VASc* (средний балл – 3,8 для мужчин, 4,6 для женщин), и им требовалось назначение антикоагулянтной терапии. При этом не все участники, знающие о имеющейся у них фибрилляции предсердий, получали необходимое лечение. Таким образом, 9 пациентам была инициирована антикоагулянтная терапия, которая ранее не назначалась – 47,4 % от всех пациентов с выявленной ФП, что соответствует 1,3 % от всех скринированных. Учитывая отсутствие пациентов с почечной недостаточностью, назначалась полная доза антикоагулянтов.

Не знали о наличии ФП 4 человека – 0,6 % от всех скринированных и 21 % от всех лиц с выявленной ФП. Средний возраст этих пациентов составил 62,3 года. После обследования оказалось, что все они не имели жалоб, которые могли бы соответствовать эпизодам ФП (класс I и IIa по шкале *EHRA*). При обследовании, в том числе при проведении холтеровского ЭКГ мониторинга, все указанные пациенты имели постоянный тип аритмии. При ЭхоКГ у 3 пациентов из 4 индекс объема левого предсердия оказался менее 40 мл/м². Тяжелые сопутствующие заболевания (в т.ч. заболеваний щитовидной железы) у данных пациентов отсутствовали. При чреспищеводной ЭхоКГ тромбоза ушка левого предсердия выявлено не было. Учитывая желание пациента, было рекомендовано восстановление синусового ритма. У одного пациента из 4 указанных было принято решение воздержаться от восстановления синусового ритма в связи с наличием митральной недостаточности средней степени тяжести, выраженной

дилатации левого предсердия – 55 мл/м², а также учитывая удовлетворительную переносимость аритмии, и нежелание пациента проходить стационарное лечение.

Из 19 пациентов с выявленной ФП коррекция/назначение ритм-урежающей терапии (бета-блокаторы и/или дигоксин) понадобилось 17 (89,5 %). У 3 пациентов были выявлены паузы в работе сердца в ночные часы (от 3 до 5 секунд), у 14 пациентов – значительная тенденция к тахисистолии. Лишь у 2 пациентов частота сердечных сокращений контролировалась в нормальном диапазоне.

Во время дополнительного кардиологического обследования дополнительных случаев ФП зарегистрировано не было.

Сравнительный анализ пациентов с выявленной ФП и без ФП приведен в табл. Статистически достоверно различалась частота инсульта в анамнезе и сахарного диабета.

Таблица

Характеристика пациентов с ФП и без ФП (699 пациентов)

Параметр	ФП выявлена <i>n</i> = 19 (% от <i>n</i>)	ФП не выявлена <i>n</i> = 680 (% от <i>n</i>)	ОШ (ДИ 95 %)	Достоверность (<i>p</i>)
Пол (муж)	31,58	49,12	-	> 0,05
Возраст (лет)	$62,3 \pm 16,1$	$59,1 \pm 18,3$	-	> 0,05
Курение	10,53	27,35	-	> 0,05
Сахарный диабет	36,84	8,09	6,63 (2,51-17,52)	< 0,001
Артериальная гипертензия	21,05	29,12	-	> 0,05
Инфаркт в анамнезе	5,26	3,97	-	> 0,05
Инсульт в анамнезе	26,32	2,21	15,83 (5,05-49,62)	< 0,001

Примечание: * – ФП – фибрилляция предсердий

Наряду с выявлением ФП, мы оценивали и другие нарушения ритма и проводимости по однокамерной ЭКГ.

Распределение различной кардиальной патологии, а также доля пациентов, которые не знали о своей патологии, представлены на диаграмме 1.

Таким образом, 21 % пациентов с ФП, 95,7 % пациентов с частой (более 10 % за сутки от общего числа сердечных циклов) предсердной экстрасистолией, 68,75 % лиц с желудочковой экстрасистолией, а также 90 % пациентов с атриовентрикулярной блокадой 1 степени не знали о своей аритмии, ранее не обследовались и не наблюдались у врача [6]. Следует подчеркнуть, что указаны лишь те пациенты с экстрасистолией, которым после проведения комплексного кардиологического обследования потребовалось назначение антиаритмической терапии, согласно действующим рекомендациям [1, 2, 5, 8].

После коррекции терапии всем пациентам было рекомендовано проведение дальнейшего обследования для выявления причин аритмии. Оценка результатов дообследования в нашу задачу не входила. Последующая коррекция терапии проводилась врачом по месту жительства.

Фибрилляция предсердий встречается с частотой около 2 % среди населения [1, 14]. В нашем исследовании мы выявили ФП со схожей частотой – 2,7 % выборки.

В проведенном исследовании пароксизмальная форма ФП зарегистрирована не была, вероятнее всего, из-за однократной одноминутной регистрации ЭКГ. В другом нашем исследовании при ежедневной регистрации одноминутной одноканальной ЭКГ утром и вечером, а также при жалобах пациента, пароксизмальная форма ФП была выявлена у 24,4 % пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у которых ранее не было указания на данную аритмию [4].

Выявление как постоянной малосимптомной формы, так и пароксизмов ФП требует регулярного выполнения ЭКГ, что не всегда представляется возможным и требует обращения в медицинское учреждение [9]. Напротив, существующие алгоритмы разметки ЭКГ и автоматического выявления аритмии по одноканальным записям позволяют диагностировать ФП с точностью выше 90 % [3, 9, 17]. В нашей работе мнения двух независимых экспертов совпали с результатами автоматического анализа у 18 из 19 пациентов (94,7 %). Лишь у одного пациента автоматический алгоритм не выявил ФП, тогда как эксперты констатировали ее наличие, указав при этом наличие большого числа артефактов, что могло послужить причиной ошибки автоматической обработки записи ЭКГ.

Следует отметить, что у 38 пациентов (5,2 % от всех включенных) не удалось получить удовлетворительного качества записи одноканальной ЭКГ при использовании указанного портативного регистратора. Причинами этому могут служить сухость кожи, тремор, движение пальцев или рук во время регистрации ЭКГ. Это, несомненно, является ограничением применения многих портативных устройств по регистрации ЭКГ, что требует совершенствования технологий создания датчиков и фильтров для ЭКГ сигнала.

Большое значение уделяется тому, что зачастую аритмия, в частности эпизоды ФП, малосимптомны или бессимптомны, и многие пациенты не знают о своем диагнозе [9, 14, 18]. Неназначение антиаритмической и антикоагулянтной терапии приводит к многократному повышению частоты осложнений, в первую очередь ишемического инсульта [15, 19]. По данным нашей работы 21 % пациентов с выявленной ФП не знали о её существовании и не принимали должной терапии. После обследования пациентов мы скорректировали дозы препаратов или же назначили антикоагулянтное лечение практически половине пациентов с ФП.

Кроме этого, нами были выявлены такие нару-

шения ритма и проводимости как частая предсердная экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, атриоventрикулярная блокада 1 степени. Выявление данных отклонений способствовало дальнейшему дообследованию пациентов. Все нарушения, требовавшие медикаментозного лечения, были бессимптомны что подчеркивает необходимость регулярного обследования [12].

Следует отметить, что жизнеугрожающих нарушения ритма и проводимости во время проведения исследования зарегистрировано не было.

Заключение. Показана высокая точность автоматического алгоритма определения различных нарушений ритма и проводимости при регистрации одноканальной ЭКГ без участия медицинского персонала. Доля нарушений ритма, которые были впервые выявлены, и доля пациентов, которым была проведена коррекция терапии определяет несомненное практическое значение скринингового обследования популяции для диагностики и лечения кардиальной патологии, что позволит значительно снизить риски тяжелых сосудистых осложнений, в частности инсульта при фибрилляции предсердий.

Конфликт интересов отсутствует.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» № 075-15-2022-304

Литература / References

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. Фибрилляция и трепетание предсердий // Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 7. С. 4594 / Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu. 2020 Fibrilyatsiya i trepetaniye predserdiy. Klinicheskiye rekomendatsii [Clinical Guidelines for Atrial fibrillation and Atrial Flutter]. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594. Russian.
2. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Попов С.В. Российское кардиологическое общество. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 5. С. 4484 / Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV. Russian Society of Cardiology. 2020. Nadzheludochkovyye takhikardii u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii [Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults]. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4484. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4484. Russian.
3. Вишнякова Н.А., Янин В.А., Копылов Ф.Ю. Опыт применения метода одноканальной электрокардиографии с возможностью дистанционной передачи в амбулаторных учреждениях // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. № 1. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-7.pdf> (дата обращения 31.01.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16554 / Vishnyakova NA, Yanin VA, Kopylov FY. Opyt primeneniya metoda odnokanal'noy jelektrokardiografii s vozmozhnost'ju distantsionnoy peredachi v ambulatornykh uchrezhdeniyah [Experience of the use of the single-channel electrocardiography with the possibility of remote transmission in outpatient facilities]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Jan 31];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-7.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16554.
4. Захаров И.П., Чомахидзе П.Ш., Копылов Ф.Ю. Определение риска развития пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и сниженной фракцией выброса // Кардиология. 2024. Т. 64, № 3. С. 25–33 / Zakharov IP, Chomakhidze PSh, Kopylov FYu. Opredelenie riska razvitiya parokszima fibrillyatsii predserdiy u patsiyentov s khronicheskoy serdchnoy nedostatochnost'yu s sokhrannoy i snizhennoy fraktsiyey

vybroza [Determination of the risk of developing paroxysm of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction]. *Cardiology*. 2024;64(3):25-33. DOI: 10.18087/cardio.2024.3.n2466. Russian.

5. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 7. С. 4600 / Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM. Zheludochkovyye narusheniya ritma. Zheludochkovyye takhikardii i vnezapnaya serdchnaya smert' [Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death]. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4600. Russian.

6. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Курприянова О.О. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. 2014. № 2. С. 6–71 / Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OO. National Russian recommendations for the use of Holter monitoring techniques in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;2:6-71. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71. Russian.

7. Орлов О.С., Асфур А., Шекочихин Д.Ю. Предикторы развития тахикардии-индуцированной кардиомиопатии среди пациентов с впервые возникшей декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка неишемического генеза и персистирующими предсердными тахикардиями // Кардиология. 2022. Т. 62, № 11. С. 56–62 / Orlov OS, Asfour A, Shchekochikhin DYU. Prediktory razvitiya takhikardiya-indutsirovannoy kardiomiopatii sredi patsiyentov s vpervye voznikshikh dekompensatsiyei khronicheskoy serdtsevoy nedostatochnosti so snizhennoy fraktsiyei vybroza levogo zheludochka neishemicheskogo geneza i persistiruyushchimi pedsierdnyimi takhiaritiyami. [Predictors of tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with first-time decompensation of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction of nonischemic etiology and persistent atrial tachyarrhythmia]. *Kardiologiya*. 2022;62(11):56-62. DOI: 10.18087/cardio.2022.11. n2262. Russian.

8. Ревшвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 4. С. 4448 / Revshvili ASH, Artyukhina EA, Glezer MG. 2020 Bradiaritmiy i narusheniya provodimosti. Klinicheskie rekomendatsii. [Clinical practice guidelines for Bradyarhythmias and conduction disorders]. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4448. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4448. Russian.

9. Рябыкина Г.В., Вишнякова Н.А., Смирнова Я.С. Диагностика фибрилляции предсердий дистанционными электрокардиографическими методами в условиях первичного звена здравоохранения // Кардиологический вестник. 2020. Т. 15, № 1. С. 46–57 / Ryabikina GV, Vishniakova NA, Smirnova YaS. Diagnostika fibrillyatsii pedsierdiy distantsionnymi elektrokardiograficheskimi metodami v usloviyakh pervichnogo zvena zdavoohraneniya // *Kardiologicheskii vestnik*. 2020. T. 15, № 1. S. 46-57 / Ryabikina GV, Vishniakova NA, Smirnova YaS. Diagnostika fibrillyatsii pedsierdiy distantsionnymi elektrokardiograficheskimi metodami v usloviyakh pervichnogo zvena zdavoohraneniya [The diagnostics of the atrial fibrillation by the telecommuting ECG methods by the means of the primary health-care facilities]. *Cardiological Bulletin*. 2020;15(1):46-57. DOI: 10.36396/MS.2020.16.1.007. Russian.

10. Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В. Ассоциация между фибрилляцией предсердий и смертностью от различных причин у населения Российской Федерации // Кардиология. 2015. Т. 55, № 12. С. 70–76 / Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV. Associatsiya mezhdu fibrillyatsiyei pedsierdiy i smertnost'yu ot razlichnykh prichin u naseleniya Rossiyskoy Federatsii [Association of atrial fibrillation with mortality from various causes in population of Russian Federation]. *Cardiology*. 2015;55(12):70-6. DOI: 10.18565/cardio.2015.12.70-76. Russian.

11. Dinç Y., Bakar M., Hakyemez B. Causes of Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation // *Turkish Journal Of Neurology*. 2020. Vol. 26, N 4. P. 311–315. DOI: 10.4274/tnd.2020.60820 / Dinç Y, Bakar M, Hakyemez B. Causes of Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Turkish Journal Of Neurology*. 2020;26(4):311-5. DOI: 10.4274/tnd.2020.60820.

12. Fu D.G. Cardiac Arrhythmias: Diagnosis, Symptoms, and Treatments // *Cell Biochem Biophys*. 2015. Vol. 73, N 2. P. 291–296. DOI: 10.1007/s12013-015-0626-4 / Fu DG. Cardiac Arrhythmias: Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(2):291-6. DOI: 10.1007/s12013-015-0626-4.

13. Gognieva D., Vishnyakova N., Mitina Yu. Remote Screening for Atrial Fibrillation by a Federal Cardiac Monitoring System in Primary Care Patients in Russia: Results from the Prospective Interventional Multicenter FECAS-AFS Study // *Global Heart*. 2022. Vol. 17, N 1. P. 1–10. DOI: 10.5334/gh.1057 / Gognieva D, Vishnyakova N, Mitina Yu. Remote Screening for Atrial Fibrillation by a Federal Cardiac Monitoring System in Primary Care Patients in Russia: Results from the Prospective Interventional Multicenter FECAS-AFS Study. *Global Heart*. 2022;17(1):1-10. DOI: 10.5334/gh.1057.

14. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, N 5. P. 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612 / Hindricks G, Potpara T, Dagres N. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

15. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2014. Vol. 45, N 7. P. 2160–2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024 / Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.

16. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J Am Soc Echocardiogr*. 2015. Vol. 28, N 1. P. 1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003 / Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

17. Nazarian S., Lam K., Darzi A. Diagnostic Accuracy of Smartwatches for the Detection of Cardiac Arrhythmia: Systematic Review and Meta-analysis // *J Med Internet Res*. 2021. Vol. 23, N 8. P. e28974. DOI: 10.2196/28974 / Nazarian S, Lam K, Darzi A. Diagnostic Accuracy of Smartwatches for the Detection of Cardiac Arrhythmia: Systematic Review and Meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2021;23(8):e28974. DOI: 10.2196/28974.

18. Stachon P., Ahrens I., Faber T. Asymptomatic atrial fibrillation and risk of stroke // *Panminerva Med*. 2015. Vol. 57, N 4. P. 211–215 / Stachon P, Ahrens I, Faber T. Asymptomatic atrial fibrillation and risk of stroke. *Panminerva Med*. 2015;57(4):211-5.

19. Svennberg E., Engdahl J., Al-Khalili F. Mass screening for untreated atrial fibrillation: The STROKESTOP Study // *Circulation*. 2015. Vol. 131, N 25. P. 2176–2184. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343 / Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F. Mass screening for untreated atrial fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131(25):2176-84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343.

Библиографическая ссылка:

Кузнецова Н.О., Нартова А.А., Курбаналиева Н.К., Адуева Д.Ш., Чурсина Е.Ю., Жвания Р.Э., Устинова Д.И., Костикова А.С., Казакова М.В., Тарнаева Л.А., Чомакхидзе П.Ш., Копылов Ф.Ю. Результаты скрининга нарушений сердечного ритма по одноканальной электрокардиограмме без участия медицинского персонала // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 56–60. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-56-60. EDN YWJLJFH.

Bibliographic reference:

Kuznetsova NO, Nartova AA, Kurbanalieva NK, Adueva DSh, Chursina EYu, Zhvaniya RE, Ustinova DI, Kostikova AS, Kazakova MV, Tarnaeva LA, Chomakhidze PSh, Kopylov FYu. Rezul'taty skringinga narushenij serdechnogo ritma po odnokanal'noj elektrokardiogramme bez uchastiya medicinskogo personala [Results of heart rhythm disturbance screening using single-channel electrocardiogram without medical personnel involvement]. *Journal of New Medical Technologies*. 2025;1:56-60. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-56-60. EDN YWJLJFH. Russian.

УДК: 618.33-008.6:612.135 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-61-66 EDN QFEWUJ

**ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА**

Е.А. РОКОТЯНСКАЯ, Г.Н. КУЗЬМЕНКО, Т.В. БИЧАГОВА, М.М. КЛЫЧЕВА, С.Б. НАЗАРОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Победы, д. 20, г. Иваново, 153045, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить микроциркуляцию и маркеры эндотелиальной дисфункции в крови у женщин, беременность которых осложнилась задержкой роста плода ранней и поздней формы. **Материалы и методы исследования.** Обследованы 158 пациенток, из которых – 88 беременных с задержкой роста плода (41 – с ранней формой и 47 – с поздней формой) и 70 женщин с физиологической беременностью, которым проведено определение в крови концентрации оксида азота, сероводорода и гомоцистеина, лазерная доплеровская флоуметрия. **Результаты и их обсуждение.** При анализе базального кровотока у беременных с задержкой роста плода относительно группы контроля выявлено значимое снижение показателя микроциркуляции, в основном, при ранней форме задержки роста плода и повышение коэффициента вариации, наиболее выраженное при поздней форме. При ранней манифестации данного осложнения беременности зафиксировано значимое снижение амплитуды эндотелиальных колебаний кровотока и индекса эффективности микроциркуляции относительно группы контроля. У пациенток с задержкой роста плода выявлено статистически значимое снижение уровня оксида азота и повышение концентрации гомоцистеина в периферической крови относительно группы контроля, как при ранней, так и при поздней форме задержки роста плода. Корреляционный анализ показал значимые взаимосвязи между показателями лазерной доплеровской флоуметрии и содержанием маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у обследованных женщин. При задержке роста плода значимо чаще, чем при физиологически протекающей беременности, встречались патологические типы микроциркуляции – спастико-атонический и застойно-стазический. **Заключение.** При задержке роста плода имеются нарушения микроциркуляции, связанные с эндотелиальной дисфункцией, наиболее выраженные при ранней форме, проявляющиеся в изменениях активных и пассивных механизмов регуляции тканевой перфузии, в сочетании с ослаблением компенсаторных возможностей поддержания кровотока с преобладанием патологических типов микроциркуляции.

Ключевые слова: микроциркуляция, задержка роста плода, беременность, эндотелиальная дисфункция, лазерная доплеровская флоуметрия.

FEATURES OF BLOOD MICROCIRCULATION IN PREGNANT WOMEN WITH EARLY AND LATE FETAL GROWTH RETARDATION

Е.А. ROKOTYANSKAYA, G.N. KUZMENKO, T.V. BICHAGOVA, M.M. KLYCHEVA, S.B. NAZAROV

Federal State Budgetary Institution "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Pobedy St., 20, Ivanovo, 153045, Russia

Abstract. The purpose of the study was to investigate microcirculation and markers of endothelial dysfunction in the blood of women whose pregnancy was complicated by early and late forms of fetal growth restriction (FGR). **Materials and Methods.** A total of 158 patients were examined, including 88 pregnant women with FGR (41 with early-onset and 47 with late-onset FGR) and 70 women with physiological pregnancy. Blood concentrations of nitric oxide, hydrogen sulfide, and homocysteine were measured, and laser Doppler flowmetry was performed. **Results and Discussion.** Analysis of basal blood flow in pregnant women with FGR, compared to the control group, revealed a significant decrease in microcirculation indices, mainly in early-onset FGR, and an increase in the coefficient of variation, which was most pronounced in late-onset FGR. In early-onset FGR, a significant reduction in the amplitude of endothelial blood flow oscillations and the microcirculation efficiency index was observed compared to the control group. In women with FGR, a statistically significant decrease in nitric oxide levels and an increase in homocysteine concentration in peripheral blood were detected, regardless of the FGR onset type. Correlation analysis demonstrated significant relationships between laser Doppler flowmetry parameters and the levels of endothelial dysfunction markers in the blood of the examined women. Pathological microcirculation types-spastic- atonic and congestive-stasis-were significantly more frequent in FGR compared to physiological pregnancy. **Conclusion.** FGR is associated with microcirculatory disorders linked to endothelial dysfunction, which are most pronounced in early-onset FGR. These disorders manifest as alterations in active and passive mechanisms of tissue perfusion regulation, combined with reduced compensatory capacity for maintaining blood flow, with a predominance of pathological microcirculation types.

Keywords: microcirculation, fetal growth restriction, pregnancy, endothelial dysfunction, laser Doppler flowmetry.

Актуальность. Несмотря на большое количество исследований, ведущихся относительно этиологии и патогенеза задержки роста плода (ЗРП), данная проблема в настоящее время не теряет своей актуальности, становясь частой причиной преждевременных

родов, перинатальной заболеваемости и смертности [5, 12]. ЗРП встречается по разным источникам в 5-10 % случаев, при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе данный показатель увеличивается до 25 %. В практике акушера-гинеколога

принято выделять две формы ЗРП – ранняя с манифестацией до 32-х недель гестации и поздняя, формирующаяся после 32-х недель беременности [5, 11]. Ранний фенотип ЗРП наблюдается в 30 % случаях, имеет высокую ассоциацию с *преэклампсией* (ПЭ), генетическими и хромосомными нарушениями у плода, с неблагоприятными перинатальными исходами; поздний фенотип встречается чаще – в 70 % случаев от всех ЗРП и характеризуется связью с материнским фактором – соматической патологией женщины, перенесенной инфекцией, имеет более благоприятные перинатальные исходы [4, 5].

Физиологические изменения при беременности охватывают все органы и системы организма женщины, в том числе, систему кровообращения и *микроциркуляции* (МЦ), они имеют приспособительный характер, обеспечивая правильное развитие и рост плода за счет сбалансированной работы системы мать-плацента-плод. Гормональные перестройки во время беременности приводят к снижению эластичности сосудистой стенки и расширению сосудов, как крупных, так и периферических отделов русла, то есть затрагивают систему МЦ [10]. В настоящее время проблема изучения состояния МЦ при различных состояниях, в том числе при беременности привлекает все большее внимание ученых. *Лазерная доплеровская флоуметрия* (ЛДФ) является качественным, простым и неинвазивным методом оценки МЦ, характеризует не только тканевую перфузию, но и дает представление о регуляторных механизмах в системе МЦ [2]. Особенности МЦ методом ЛДФ изучались при гипертензивных расстройствах у беременных, у них выявлены патологические типы МЦ, выраженность которых зависела от тяжести ПЭ и наличия у женщины *артериальной гипертензии* (АГ) [1]. Ранее опубликованы данные, что при беременности, осложненной анемией, отмечается застойный тип МЦ на уровне посткапиллярного звена, что позволило предположить определенную роль микротромбозов в патогенезе развития плацентарной недостаточности при анемии [9]. Различные маркеры эндотелиальной дисфункции изучаются в настоящее время при ПЭ и ЗРП, которые вместе с преждевременными родами входят в понятие «больших акушерских синдромов», среди них *сероводород* (H_2S) – регулятор микрососудистой реактивности, вазодилатор, играет определенную роль в развитии ПЭ и ЗРП [3]; *оксид азота* (NO) – влияет на имплантацию плодного яйца, регулирует микроциркуляцию крови, стимулирует процессы роста плода, его недостаток приводит к ЗРП и угрозе невынашивания беременности [6]; *гомоцистеин* (ГЦ) – один из эндогенных тиолов, повышение его уровня в крови описано при «больших акушерских синдромах» [13–15].

Информации об особенностях системы МЦ и о содержании маркеров эндотелиальной дисфункции в крови женщин при беременности, осложненной различными формами ЗРП, в доступной научной

литературе недостаточно.

Цель исследования – изучить особенности микроциркуляции и содержание маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у женщин, беременность которых осложнилась задержкой роста плода ранней и поздней формы.

Материалы и методы исследования. Проведено инструментальное и лабораторное обследование 158 беременных женщин в сроке от 24 до 37 недель гестации путем одномоментного сравнительного исследования без рандомизации. Основную группу составили 88 пациенток с ЗРП, из которых 41 женщина с ранней формой ЗРП (1 подгруппа) и 47 – с поздней формой (2 подгруппа); контрольную – 70 пациенток с неосложненной беременностью, родоразрешенные в ФГБУ Ивановский НИИ Мид им. В.Н. Городкова МЗ РФ.

Критерии включения: одноплодная беременность, отсутствие тяжелой соматической патологии и генетических аномалий у плода, подтвержденный диагноз ЗРП. Критерии диагноза ЗРП (*предполагаемая масса плода* (ПМП) и/или *окружность живота* (ОЖ) менее 10-го перцентиля в сочетании с патологическими показателями кровотока при доплерографии); ранняя форма ЗРП устанавливалась при выявлении вышеперечисленных признаков впервые до 32 недель беременности, поздняя форма – в сроке, равном 32 недели и более [5]. Критерии невключения: многоплодие, тяжелая соматическая патология, осложнения беременности, генетические аномалии у плода. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института, протокол № 6 от 05.12.2022 г.

Всем пациенткам при поступлении в стационар утром выполнялся забор венозной крови из локтевой вены. В сыворотке крови были определены: нитраты и нитриты (мкмоль/л) способом их восстановления с использованием хлорида ванадия; уровень H_2S (мкмоль/л) методом колориметрии на спектрофотометре *Solar PV 1251C* (Беларусь); содержание ГЦ (мкмоль/л) на иммуноферментном анализаторе *Immulite 1000* с использованием тест-систем (*Siemens*, США).

МЦ кожи левого предплечья исследована на лазерном анализаторе капиллярного кровотока – ЛАКК-М (ООО НПП «Лазма», Москва) методом ЛДФ с использованием датчика со световым зондом. Пациентки за час до исследования не кушали, не пили, не курили, не выполняли физических упражнений. Обследование проводилось лежа на спине или левом боку, руки вытянуты вдоль туловища с регистрацией ЛДФ-граммы в течение 3-х минут. Проведена автоматическая компьютерная обработка результатов на аппарате ООО НПП «ЛАЗМА», версия 3.2.0.439. Этапы исследования МЦ: 1) оценка параметров базального кровотока – *показатель микроциркуляции* (ПМ, перф. ед.), *среднее квадратичное отклонение* (СКО, перф. ед.) и *коэффициент вариации* (Kv , %); 2) анализ *амплитудно-частотного спектра* (АЧС) колебаний перфузии с использованием вейвлет-

преобразования сигнала, с расчетом амплитуд колебаний активных (эндотелиальных (Аэ, перф. ед.), миогенных (Ам, перф. ед.), нейрогенных (Ан, перф. ед.)) и пассивных (пульсовых (Ас, перф. ед.) и дыхательных (Ад, перф. ед.)) факторов модуляции кровотока; 3) оценка интегральных показателей гемодинамики – индекса эффективности МЦ (ИЭМ, перф. ед.) и показателя шунтирования (ПШ, перф. ед.); 4) определение основных типов МЦ [2].

Полученные данные статистически обработаны в пакете прикладных лицензионных программ «Microsoft Office» и «Statistica for Windows 6.0». С помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова проверена нормальность распределения выборки. Показатели в случае ненормального распределения указаны в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей ($Me (Q25\% - Q75\%)$). С помощью двухточечного критерия Фишера и U-критерия Манна-Уитни оценена статистическая значимость различий ($p < 0,05$). Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентов. Путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена для непараметрических данных выявлены корреляционные связи между признаками.

Таблица 1

Параметры базального кровотока в микроциркуляторном русле у беременных с различными формами задержки роста плода

Показатели	Контрольная группа n = 70	Основная группа (ЗРП) n = 88	Ранняя ЗРП n = 41	Поздняя ЗРП n = 47
ПМ, перф. ед.	3,18 (2,32; 10,93)	2,99 (2,16; 5,29)	2,48 (1,95; 3,14)	3,33 (2,72; 6,58)
p		0,03	0,001	
СКО, перф. ед.	2,09 (1,39; 2,81)	1,89 (1,23; 2,81)	2,14 (1,29; 2,97)	1,66 (1,25; 2,50)
Kv, %	11,80 (7,19; 23,44)	12,51 (8,90; 32,27)	11,47 (8,87; 24,72)	18,81 (9,03; 37,39)
p		0,04		0,04

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с контрольной группой

Результаты и их обсуждение. Возраст пациенток с ЗРП составил 30,5 (25,0-35,0) лет, группы контроля – 27 (24,0-33,0) лет ($p > 0,05$), был сопоставим между группами. В результате анализа состояния МЦ выявлено, что у беременных с ЗРП ПМ был значимо ниже относительно группы контроля ($p = 0,03$), такая же тенденция сохранялась при наличии ранней формы ЗРП ($p = 0,001$) (табл. 1), что свидетельствует о вазоконстрикции и снижении перфузии тканей в результате уменьшения диаметра приносящих сосудов [2]. Значения ПМ у пациенток с поздней ЗРП не имели значимых различий с показателями контрольной группы ($p > 0,05$). Также у беременных с ЗРП, причем только с поздней ее формой, определено значимое повышение Kv относительно контроля ($p = 0,04$ в

обоих случаях) при стабильно неизменном показателе СКО, что может говорить о высокой напряженности механизмов регуляции кровотока с целью адекватной перфузии тканей, как проявление реакции адаптации [8], которая, по нашим данным, наиболее выражена при поздней форме ЗРП.

Параметры АЧС колебаний кровотока в МЦ русле у беременных с различными формами ЗРП представлены в табл. 2, они характеризуют основные регуляторные механизмы функционирования МЦ. Выявлено значимое снижение Аэ колебаний у пациенток с ЗРП относительно группы контроля ($p = 0,03$), зафиксированное, в основном, при ранней манифестации данного осложнения беременности ($p = 0,04$). Данный показатель говорит об активных тонус-формирующих механизмах регуляции тканевой перфузии, связанных с функционированием эндотелиальной выстилки сосудов, продуцирующей NO [2, 8]. Снижение Аэ колебаний позволяет говорить о повышении сосудистого тонуса за счет уменьшения метаболической активности эндотелия и снижения уровня секреции NO при развитии ЗРП, особенно при ее ранней манифестации, то есть о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе ЗРП. Данную гипотезу подтверждает проведенный нами анализ маркеров эндотелиальной дисфункции в периферической крови обследованных женщин (табл. 3). У пациенток с ЗРП по сравнению с контролем выявлено статистически значимое снижение уровня NO в периферической крови, как при ранней, так и при поздней форме ($p < 0,05$ во всех случаях); а также значимое увеличение содержания ГЦ, особо выраженное при ранней форме ЗРП ($p < 0,05$ во всех случаях); значимых различий в показателях H_2S между группами не найдено ($p > 0,05$ во всех случаях). NO и H_2S способствуют расслаблению гладкомышечных клеток сосудов, способствуя расширению их просвета, кроме того, рядом исследователей доказан эндотелий-протективный и проангиогенный эффекты данных газотрансмиттеров [3, 6]. Снижение в крови матери данных соединений играет неблагоприятную роль в системе МЦ и приводит к формированию ЗРП, что усугубляется при наличии недостатка кислорода, необходимого для синтеза NO из его предшественника L-аргинина [6]. Встречаются новаторские работы по применению донаторов NO и H_2S в качестве терапии ЗРП у экспериментальных животных и беременных женщин, но по данному вопросу имеется ряд ограничений ввиду отсутствия крупных исследований на предмет безопасности применения данной методики у людей [6]. ГЦ препятствует синтезу NO эндотелием и активирует протромботические факторы, тем самым увеличивая свертывающий потенциал крови и нарушая МЦ [15]. Большинство ученых показали, что гипергомоцистемия ассоциирована с возникновением «больших акушерских синдромов» [14], что подтверждается результатами собственных исследований. Изучение Ан

и Ам колебаний, участвующих в активной регуляции тонуса сосудов МЦ русла, не обнаружило значимых различий между группами ($p > 0,05$ во всех случаях). Данный факт может свидетельствовать об отсутствии симпатикотонии и морфологической перестройки стенки сосудов прекапиллярного сегмента МЦ русла у женщин с ЗРП и основной роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе данного осложнения гестации, в отличие от различных видов гипертензивных расстройств у беременных, при которых исследователи выявили снижение Ам колебаний, как проявление влияния симпатического отдела ВНС на тонус сосудов и выраженной вазоконстрикции при наличии АГ [7]. При изучении пассивных механизмов модуляции кровотока у женщин с ЗРП выявлено значимое снижение Ад относительно контрольной группы независимо от срока возникновения ($p = 0,01$ во всех случаях) при стабильном уровне Ас ($p > 0,05$ во всех случаях). Показатель Ад должен компенсаторно повышаться при снижении ПМ, зафиксированном нами у беременных с ЗРП, в результате адекватной регуляции кровотока в системе МЦ, препятствуя застою крови в венах, но этого не происходит [2], что может говорить о нарушениях пассивных механизмов модуляции кровотока МЦ русла при наличии ЗРП. При этом ПШ не имел значимых различий между группами ($p > 0,05$ во всех случаях), что говорит о стабильности работы шунтового кровотока. Высокая активность пассивных механизмов регуляции кровотока и шунтов была показана при гипертензивных расстройствах у беременных, что, по мнению авторов, доказывает нарастание притока крови для компенсации недостаточной работы эндотелиальных и нейрогенных механизмов гемоперфузии в условиях застоя крови [1].

Таблица 2

Параметры амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока в микроциркуляторном русле у беременных с различными формами задержки роста плода

Показатели	Контрольная группа $n = 70$	Основная группа (ЗРП) $n = 88$	Ранняя ЗРП $n = 41$	Поздняя ЗРП $n = 47$
Аэ, перф. ед.	0,79 (0,38; 1,23)	0,37 (0,22; 0,88)	0,32 (0,04; 0,84)	0,45 (0,31; 0,95)
p		0,03	0,04	
Ан, перф. ед.	0,88 (0,49; 1,25)	0,59 (0,33; 1,02)	0,59 (0,28; 0,96)	0,58 (0,44; 1,05)
Ам, перф. ед.	0,62 (0,34; 0,89)	0,46 (0,32; 0,72)	0,46 (0,27; 0,69)	0,46 (0,35; 0,75)
Ад, перф. ед.	0,27 (0,21; 0,39)	0,24 (0,22; 0,33)	0,24 (0,21; 0,34)	0,26 (0,22; 0,32)
p		0,01	0,01	0,01
Ас, перф. ед.	0,91 (0,72; 1,20)	0,75 (0,56; 1,03)	0,72 (0,49; 0,84)	0,84 (0,63; 1,09)
Пш, перф. ед.	1,34 (1,12; 1,63)	1,29 (1,04; 1,57)	1,26 (1,05; 1,56)	1,32 (1,03; 1,57)
ИЭМ, перф. ед.	3,33 (1,43; 4,47)	2,48 (2,22; 3,35)	2,33 (2,14; 3,11)	2,67 (2,41; 3,4)
p		0,04	0,04	

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с контрольной группой

ИЭМ, являющийся интегральным показателем ЛДФ-граммы, рассчитывается, как соотношение активных и пассивных механизмов регуляции кровотока, отражает насыщенность тканей кислородом [2]. В нашей работе показано значимое снижение ИЭМ у женщин с ЗРП, в основном, при ранней ее манифестации, относительно группы контроля ($p = 0,04$ в обоих случаях), что может свидетельствовать о снижении насыщения тканей кислородом и питательными веществами в системе мать-плацента-плод, реализуемых в плацентарной дисфункции и недостаточном росте плода.

Таблица 3

Содержание оксида азота, сероводорода и гомоцистеина в периферической крови у беременных с различными формами задержки роста плода

Показатели	Контрольная группа $n = 70$	Основная группа (ЗРП) $n = 88$	Ранняя ЗРП $n = 41$	Поздняя ЗРП $n = 47$
NO мкмоль/л	44,0 (39,0; 51,0)	41,0 (38,0; 45,3)	41,0 (37,0; 46,0)	41,0 (39,0; 45,0)
p		0,04	0,04	0,03
H ₂ S мкмоль/л	51,0 (33,8; 57,3)	47,0 (30,0; 66,0)	46,0 (29,0; 56,3)	49,0 (34,3; 67,3)
ГЦ мкмоль/л	7,36 (6,0; 9,17)	8,7 (6,0; 12,1)	9,43 (7,12; 14,4)	7,62 (5,81; 11,5)
p		0,03	0,003	
$p 1$				0,04

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с контрольной группой, $p 1$ – уровень статистической значимости по сравнению с ранней ЗРП

Проведенный корреляционный анализ показал значимые взаимосвязи между показателями ЛДФ-граммы и содержанием маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у обследованных женщин: между Kv и уровнем ГЦ ($r = -0,22$, $p = 0,04$), Ад и уровнем NO ($r = 0,21$, $p = 0,03$), Ад и содержанием H₂S в крови ($r = -0,36$, $p = 0,00$), что подтверждает нашу гипотезу о роли данных маркеров в изменениях МЦ у беременных с различными формами ЗРП.

Совокупная оценка показателей ЛДФ-граммы позволила выделить превалирующие при ЗРП гемодинамические типы МЦ (рис.). При ЗРП значимо чаще, чем при физиологически протекающей беременности, встречались патологические типы МЦ (56 (63,6 %) против 10 (14,3 %), $p = 0,0001$), среди которых преобладали спастико-атонический и застойно-статический. При ранней форме ЗРП спастико-атонический тип МЦ отмечался значимо чаще, чем другие патологические типы МЦ (15 (36,5 %) против 5 (12,2 %) и 4 (9,8 %) соответственно, $p = 0,001$ в обоих случаях), для поздней формы ЗРП был характерен застойно-статический тип МЦ, встречавшийся значимо чаще, чем при ранней форме ЗРП (12 (25,5 %) против 4 (9,8 %), $p = 0,04$). Для данных типов МЦ характерны уменьшение притока и оттока крови в системе МЦ,

спазм сосудов прекапиллярного звена, застой на уровне венул и нарушение реологии крови [2]. Гиперемический тип МЦ, реже фиксированный нами при ЗРП, преимущественно встречается при гипертензивных расстройствах у беременных, он связан с компенсаторной реакцией организма в ответ на повышение сосудистого сопротивления при повышении артериального давления в условиях АГ [1].

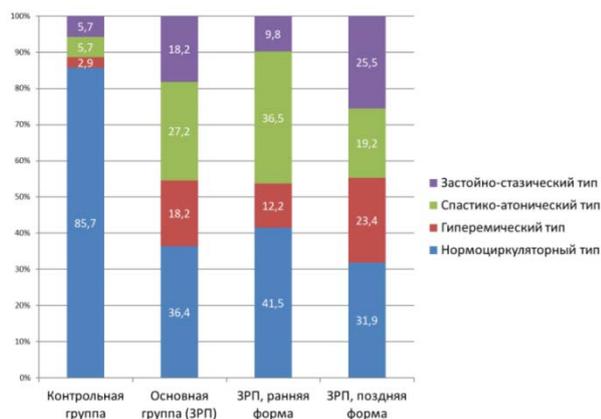


Рис. Частота встречаемости гемодинамических типов микроциркуляции у беременных с ранней и поздней задержкой роста плода

Заключение. При задержке роста плода имеются нарушения микроциркуляции, связанные с эндотелиальной дисфункцией, наиболее выраженные при ранней форме, проявляющиеся в изменениях активных и пассивных механизмов регуляции тканевой перфузии, в сочетании с ослаблением компенсаторных возможностей поддержания кровотока с преобладанием патологических типов микроциркуляции.

Литература / References

1. Баев Т.О., Панова И.А., Кузьменко Г.Н., Клычева М.М., Назаров С.Б. Состояние микроциркуляции у беременных женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности // Научные результаты биомедицинских исследований. 2023. Т. 9, № 1. С. 113–128. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-8 / Baev TO, Panova IA, Kuzmenko GN, Klycheva MM, Nazarov SB. Sostoyaniye mikrotsirkulyatsii u beremennykh zhenshchin s gipertenzivnymi rasstroystvami v III trimestre beremennosti [The state of microcirculation in pregnant women with hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy]. Research results in biomedicine. 2023;9(1):113-28. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-8. Russian.
2. Бархатов И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95, № 1. С. 63–69 / Barkhatov IV. Primeneniye lazernoy dopplerovskoy floumetrii dlya otsenki narusheniy sistemy mikrotsirkulyatsii krovi cheloveka [Application of laser Doppler flowmetry to assess disorders of the human blood microcirculation system]. Kazan medical journal. 2014;95(1):63-9. Russian.
3. Жабченко И.А., Лищенко И.С. Современные взгляды на проблему задержки роста плода как осложнение постковидного эндотелиита: обзор литературы // Патология беременности. 2022. Т. 3, № 52. С. 57–67 / Zhabchenko IA, Lishchenko IS. Sovremennyye vzglyady na problemu zaderzhki rosta ploda kak oslozhneniye postkovidnogo endoteliita: obzor literatury [Modern views on the problem of fetal growth restriction as a complication of post-Covid endotheliitis: a literature review]. Patologiya beremennosti. 2022;3(52):57-67. Russian.

4. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Амосов М.С., Зуморина Э.М. Клинико-патогенетические варианты задержки роста плода различных сроков манифестации // Медицинский совет. 2021. № 3. С. 54–65. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-3-54-65 / Lipatov IS, Tezikov YuV, Amosov MS, Zumorina EM. Kliniko-patogeneticheskiye varianty zaderzhki rosta ploda razlichnykh srokov manifestatsii [Clinical and pathogenetic variants of fetal growth retardation of different periods of manifestation]. Meditsinskiy sovet. 2021;3:54-65. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-3-54-65. Russian.
5. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022 / Nedostatochnyy rost ploda, trebuyushchiy predostavleniya meditsinskoy pomoshchi materi (zaderzhka rosta ploda). Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya) [Insufficient fetal growth requiring maternal medical care (fetal growth restriction). Clinical recommendations (treatment protocol)]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. Russian.
6. Осипов П.С., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С., Шугинин И.О. Что нового в предотвращении и терапии задержки роста плода? Роль оксида азота // РМЖ. Мать и дитя. 2023. Т. 6, № 3. С. 258–64. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-7 / Osipov RS, Kuznetsov PA, Dzhokhadze LS, Shuginin IO. Chto novogo v predotvrashchenii i terapii zaderzhki rosta ploda? Rol' oksida azota [What's new in the prevention and treatment of fetal growth restriction? The role of nitric oxide]. RMJ. Mother and child. 2023;6(3):258-64. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-7. Russian.
7. Панова И.А., Рокотянская Е.А., Малышкина А.И., Тихомирова О.В. Особенности эластических свойств артерий и вариабельности ритма сердца у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств на фоне антигипертензивной терапии // Медицинский альманах. 2018. Т. 6, № 57. С. 65–71 / Panova IA, Rokotyanskaya EA, Malyshkina AI, Tikhomirova OV. Osobennosti elasticheskikh svoystv arteriy i variabel'nosti ritma serdtsa u beremennykh zhenshchin s razlichnymi formami gipertenzivnykh rasstroystv na fone antigipertenzivnoy terapii [Features of elastic properties of arteries and heart rate variability in pregnant women with various forms of hypertensive disorders during antihypertensive therapy]. Meditsinskiy al'manakh. 2018;6(57):65-71. Russian.
8. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Наткина Д.У., Небиев-ридзе Н.Н. Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15, № 4. С. 495–501. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501 / Podzolkov VI, Bragina AE, Natkina DU, Nebieridze NN. Sostoyaniye sosudistoy stenki i parametry mikrotsirkulyatsii pri kontroliruyemoy i nekontroliruyemoy arterial'noy gipertenzii [State of the vascular wall and microcirculation parameters in controlled and uncontrolled arterial hypertension]. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2019;15(4):495-50. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501. Russian.
9. Рокотянская Е.А. Особенности состояния эндотелия сосудов и микроциркуляторного русла у беременных женщин с анемией // АГ-Инфо (журнал российской ассоциации акушеров-гинекологов). 2013. № 3. С. 17 / Rokotyanskaya EA. Osobennosti sostoyaniya endoteliya sosudov i mikrotsirkulyatornogo rusla u beremennykh zhenshchin s anemiyey [Features of the state of the vascular endothelium and microvasculature in pregnant women with anemia]. AG-Info (Journal of the Russian Association of Obstetricians and Gynecologists). 2013;3:17. Russian.
10. Роненсон А.М., Шифман Е.М., Куликов А.В. Волемические и гемодинамические изменения у беременных, рожениц и родильниц // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2018. Т. 5, № 1. С. 4–8. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-1-4-8 / Ronenson AM, Shifman EM, Kulikov AV. Volemicheskiye i gemodinamicheskiye izmeneniya u beremennykh, rozhenits i rodil'nits [Volemic and hemodynamic changes in pregnant women, parturient women and postpartum women]. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2018;5(1):4-8. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-1-4-8. Russian.
11. Ярыгина Т.А., Гус А.И. Задержка (замедление) роста плода: все, что необходимо знать практикующему врачу // Акушерство и гинекология. 2020. № 12. С. 14–24. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.14-24 / Yarygina TA, Gus AI.

Zaderzhka (zamedleniye) rosta ploda: vse, chto neobkhodimo znat' praktikiyushchemu vrachu [Retarded (slow) fetal growth: everything a practicing physician needs to know]. *Obstetrics and gynecology*. 2020;12:14-24. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.14-24>. Russian.

12. Damhuis S.E., Ganzevoort W., Gordijn S.J. Abnormal fetal growth: small for gestational age, fetal growth restriction, large for gestational age: definitions and epidemiology // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2021. Vol. 48, № 2. P. 267–279. DOI: 10.1016/j.ogc.2021.02.002 / Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal fetal growth: small for gestational age, fetal growth restriction, large for gestational age: definitions and epidemiology. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2021;48(2):267-79. DOI: 10.1016/j.ogc.2021.02.002.

13. Esse R., Barroso M., Tavares de Almeida I., Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, № 4. P. 867. DOI: 10.3390/ijms20040867 / Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to

Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(4):867. DOI: 10.3390/ijms20040867.

14. Gaiday A., Balash L., Tussupkaliyev A. The role of high concentrations of homocysteine for the development of fetal growth restriction // *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022. Vol. 44, № 4. P. 352–359. DOI: 10.1055/s-0042-1743093 / Gaiday A, Balash L, Tussupkaliyev A. The role of high concentrations of homocysteine for the development of fetal growth restriction. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(4):352-9. DOI: 10.1055/s-0042-1743093.

15. Liu C., Luo D., Wang Q., Ma Y., Ping L., Wu T., Tang J., Peng D., Zhao P. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: The Sichuan Homocysteine study // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020. Vol. 20, № 1. P. 176. DOI: 10.1186/s12884-020-02860-9 / Liu C, Luo D, Wang Q, Ma Y, Ping L, Wu T, Tang J, Peng D, Zhao P. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: The Sichuan Homocysteine study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):176. DOI: 10.1186/s12884-020-02860-9.

Библиографическая ссылка:

Рокотянская Е.А., Кузьменко Г.Н., Бичагова Т.В., Клычева М.М., Назаров С.Б. Особенности микроциркуляции крови у беременных женщин с ранней и поздней задержкой роста плода // *Вестник новых медицинских технологий.* 2025. № 1. С. 61–66. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-61-66. EDN QFEWUJ.

Bibliographic reference:

Rokotyanskaya EA, Kuzmenko GN, Bichagova TV, Klycheva MM, Nazarov SB. Osobennosti mikrocirkulyacii krovi u beremennyh zhenshchin s rannej i pozdnej zaderzhkoj rosta ploda [Features of blood microcirculation in pregnant women with early and late fetal growth retardation]. *Journal of New Medical Technologies.* 2025;1:61-66. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-61-66. EDN QFEWUJ. Russian.

УДК: 612.63+616-079.3+618.3-06 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-67-73 EDN GITENY



**ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН В ПРОГРАММЕ ЭКО: ЕСТЬ ЛИ СМЫСЛ?
(обзор литературы)**

К.О. НЕЧАЙ*, С.В. ХАБАРОВ**,**

*Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Волоколамское ш., д. 91, г. Москва, 125371, Россия

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет», Медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300028, Россия

***VitroClinic, Сеть клиник репродуктивного здоровья «Геном», Группа медицинских компаний «Медма», Волоколамский проезд, д. 1А, г. Москва, 125424, Россия

Аннотация. Дефицит витамина D является глобальной проблемой, затрагивающей более половины населения планеты как развивающихся, так и развитых стран. Сниженная концентрация витамина D в организме женщин в период гестации связана с повышенным риском развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета и других осложнений беременности. **Цель исследования** – обзор литературы за последние 5 лет в системах *PubMed* и *eLIBRARY.RU*, касающейся беременности, наступившей с помощью экстракорпорального оплодотворения, дефицита витамина D, определения уровня витамина D у беременных женщин. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы научные базы данных *PubMed* и *eLIBRARY.RU* за период 2020-2024 годы с использованием комбинации ключевых слов: «дефицит витамина D», «экстракорпоральное оплодотворение», «планирование беременности», «рутинное тестирование». Было идентифицировано 125 работ, из которых 35 отобраны для анализа. **Результаты и их обсуждение.** Полученные данные свидетельствуют о значительной распространенности дефицита витамина D среди женщин, готовящихся к беременности. Низкий уровень этого витамина может оказать неблагоприятное воздействие на процесс гестации и здоровье плода. Хотя эксперты рекомендуют прием витамина D беременным женщинам, оптимальная дозировка и целесообразность регулярного контроля его уровня продолжают оставаться предметом обсуждений. **Заключение.** Таким образом, необходимы дополнительные исследования для создания более точных рекомендаций относительно оптимальной дозировки и частоты тестирования уровня витамина D во время беременности, в особенности, наступившей методом экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: дефицит витамина D, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), планирование беременности, рутинное тестирование, персонализированный подход.

**DETERMINATION OF VITAMIN D LEVEL IN WOMEN UNDERGOING IVF: IS IT WORTH IT?
(literature review)**

K.O. NECHAY*, S.V. KHABAROV**,**

*Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency", Volokolamskoye Highway, 91, Moscow, 125371, Russia

**Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tula State University", Medical Institute, 128 Boldina St., Tula, 300028, Russia

*** VitroClinic, Genome Network of Reproductive Health Clinics, Medma Group of Medical Companies, 1A, Volokolamskiy proezd str., Moscow, 125424, Russia

Abstract. Vitamin D deficiency is a global issue affecting more than half of the world's population in both developing and developed countries. Reduced vitamin D levels in pregnant women are associated with an increased risk of developing preeclampsia, gestational diabetes, and other pregnancy complications. **The purpose of the study** is to review the literature from the last 5 years in the *PubMed* and *eLIBRARY.RU* databases regarding pregnancy through in vitro fertilization (IVF), vitamin D deficiency, and the determination of vitamin D levels in pregnant women. **Materials and Methods.** Scientific databases *PubMed* and *eLIBRARY.RU* were analyzed for the period 2020-2024 using a combination of keywords: "vitamin D deficiency," "in vitro fertilization," "pregnancy planning," "routine testing." A total of 125 papers were identified, of which 35 were selected for analysis. **Results and Discussion.** The data suggest a significant prevalence of vitamin D deficiency among women preparing for pregnancy. Low levels of vitamin D can negatively affect the course of pregnancy and fetal health. Although experts recommend vitamin D supplementation for pregnant women, the optimal dosage and the necessity of regular monitoring of its levels remain subjects of debate. **Conclusion.** Therefore, further studies are required to establish more precise recommendations regarding the optimal dosage and frequency of vitamin D testing during pregnancy, especially for those conceived through in vitro fertilization.

Keywords: vitamin D deficiency, in vitro fertilization (IVF), pregnancy planning, routine testing, personalized approach.

Введение. Согласно отечественным исследованиям, распространенность дефицита витамина D у

беременных женщин в Российской Федерации достигает 70 % и более [13]. Такая высокая prevalence,

обусловленная комплексом факторов, включая недостаточную инсоляцию, особенно в северных регионах, особенности питания и генетические предрасположенности, представляет серьезную проблему для современного акушерства. Дефицит витамина *D* в период гестации ассоциирован с повышенным риском развития таких осложнений, как преэклампсия, гестационный диабет, преждевременные роды и низкая масса тела новорожденного, что обусловлено его ключевой ролью в регуляции кальций-фосфорного обмена, иммунных процессах и развитии плаценты [15]. В связи с этим, мониторинг уровня витамина *D* у беременных женщин является важным компонентом прегравидарной подготовки и ведения беременности. При этом, изучение микронутриентного статуса женщин, планирующих беременность с помощью *экстракорпорального оплодотворения* (ЭКО), выносит проблему на более высокий уровень.

Цель исследования – провести систематический обзор литературы за последние 5 лет в международных (*PubMed*) и российских (*eLIBRARY.RU*) электронных библиотеках с целью оценки существующих научных данных о взаимосвязи между дефицитом витамина *D* и исходами беременности, наступившей спонтанно или в результате *вспомогательных репродуктивных технологий* (ВРТ). Особое внимание будет уделено роли определения уровня витамина *D* в прегравидарной подготовке и ведении беременности.

Материалы и методы исследования. Проанализированы научные базы данных *PubMed* и *eLIBRARY.RU* за период 2020-2024 годы с использованием комбинации ключевых слов: «дефицит витамина *D*», «экстракорпоральное оплодотворение», «планирование беременности», «рутинное тестирование». Было идентифицировано 125 работ, из которых 35 отобраны для анализа.

Результаты и их обсуждение. Работа, проведенная Л.А. Суплотовой и соавт. [14], показала частоту недостаточности и дефицита витамина *D* среди населения, проживающего в различных регионах РФ. Недостаточность *25(OH)D* была выявлена у 27,9 % участников, в то время как дефицит наблюдался у более, чем половины. В результате также была выявлена положительная корреляция между уровнем *25(OH)D* и возрастом участников (прямая зависимость). Помимо этого, авторами были сделаны выводы о наличии зависимости уровня *25(OH)D* от пола и расы добровольцев: у женщин концентрация витамина *D* в крови в среднем выше, чем у мужчин, а у представителей европеоидной расы уровень витамина *D* выше, чем у представителей монголоидной расы.

В исследовании Н.Н. Григорьева и В.В. Егорова [6] не выявлено значимых гендерных различий в уровнях *25(OH)D*. При этом учеными отмечена пространственная неоднородность распределения дефицита витамина *D* по территории страны, с более низкой распространенностью среди жителей крупных

городов. Особую значимость авторы придают необходимости систематического мониторинга статуса витамина *D* у трудоспособного населения.

Таким образом, вопрос нехватки витамина *D* среди населения РФ по-прежнему остается важным и нуждается в дополнительных исследованиях.

Традиционно витамин *D* связывали с регуляцией кальциево-фосфорного обмена. Однако, согласно данным 6-й Международной конференции, проведенной во Флоренции в сентябре 2022 года, все больший интерес исследователей привлекают внекостные эффекты витамина *D*.

Несмотря на значительный прогресс в изучении роли витамина *D* в организме человека, его влияние на репродуктивную функцию остается предметом интенсивных исследований. Актуальным вопросом является определение оптимальных стратегий коррекции дефицита витамина *D* у женщин на этапе прегравидарной подготовки и в период гестации.

В пионерском исследовании *Dokoh S.* и соавт. [24] проведенном в 1983 году, было показано, что клетки яичников кур и китайского хомяка экспрессируют рецепторы к 1,25-дигидроксивитамину *D3*, что свидетельствует о потенциальной роли витамина *D* в регуляции репродуктивной функции на клеточном уровне. Авторы предположили, что через взаимодействие с этими рецепторами витамин *D* может модулировать процессы пролиферации и дифференцировки клеток яичника.

Актуальной проблемой современной репродуктивной медицины является изучение роли витамина *D* в регуляции репродуктивной функции. Многочисленные исследования последних десяти лет посвящены выяснению механизмов влияния дефицита витамина *D* на фертильность и течение беременности.

Л.Ю. Замаховская и соавт. [8] предположили, что уровень витамина *D* может быть одним из факторов, влияющих на репродуктивную функцию женщин. Его оптимальное поступление во время прегравидарной подготовки обеспечивает здоровый период гестации и снижает риски развития таких состояний, как преэклампсия и гестационный сахарный диабет. Нормальный уровень *25(OH)D* в сыворотке крови беременной женщины, снижая риск окислительного стресса, помимо всего прочего способствует естественному родоразрешению.

Группа ученых под руководством *Xu F.* [36] отметила непосредственное влияние витамина *D* на образование зрелых яйцеклеток.

Взаимодействие витамина *D* с его ядерными *гормональными рецепторами* (*VDR*) в репродуктивной системе женщин может модулировать процессы фолликулогенеза и имплантации, что, вероятно, осуществляется через регуляцию экспрессии генов, участвующих в этих процессах. Результаты исследований [24, 29] позволяют предположить, что адекватный уровень витамина *D* может улучшить исходы ВРТ.

По данным С.В. Хабарова и соавт. [16], дефицит витамина *D* может нарушать нормальное функционирование репродуктивной системы, что проявляется в снижении фертильности и повышенном риске осложнений беременности. Авторы предполагают, что витамин *D* играет важную роль в регуляции процессов имплантации эмбриона и поддержании нормального течения беременности.

Согласно Т.Ф. Юматовой [18], недостаток витамина *D* является прогностическим критерием в генезе нарушений женской репродуктивной функции.

В исследовании А.Н. Водолаской и соавт. [5] была выявлена положительная корреляция между концентрацией витамина *D* в сыворотке крови и фолликулярной жидкости, что ассоциировалось с повышенными шансами наступления беременности.

Актуальной проблемой современной акушерской практики является изучение микронутриентного статуса беременных женщин и его роли в профилактике осложнений беременности и оптимизации перинатальных исходов.

Godfrey K.M. и соавт. [27] показали, что более 90 % участниц исследования на этапе подготовки к беременности имели недостаточный и (или) низкий уровень одного или нескольких витаминов, таких как витамин *D*, фолиевая кислота, рибофлавин или витамин *B12*. Кроме того, у многих из них на поздних сроках беременности развились маркеры дефицита витамина *B6*.

В работе Н.М. Платоновой и соавт. [13], проведенной на когорте из 1 198 здоровых беременных женщин, проживающих в различных регионах России (Москва, Смоленск, Иваново), оценивалась обеспеченность витамином *D*. Авторы установили, что достаточный уровень *25(OH)D* был выявлен менее чем у 7 % участниц, в то время как дефицит наблюдался более чем у 25 %. Наиболее низкие концентрации витамина были зарегистрированы в III триместре беременности.

О.Н. Беспалова и соавт. [3] провели исследование микронутриентного статуса женщин с нарушениями репродуктивной функции в Северо-Западном регионе России. В результате работы были получены данные о высокой распространенности дефицита витамина *D*, повышенном уровне гомоцистеина и низком индексе омега-3 среди женщин, сталкивающихся с репродуктивными неудачами и бесплодием. Это позволило установить связь между показателями микронутриентного статуса и факторами, влияющими на репродуктивную функцию.

Актуальной проблемой современной репродуктивной медицины является изучение особенностей течения беременности, наступившей после ВРТ, у женщин с анамнезом репродуктивных неудач. Повышенная уязвимость этой категории пациенток к различным негативным воздействиям требует разработки индивидуальных стратегий ведения беременности.

D-статус оказывает значительное влияние на фертильность женщин и показатели живорождения при использовании ВРТ. Многие исследователи связывают недостаток витамина *D* у беременных связан с повышенной частотой выкидышей, преждевременных родов, преэклампсии, гестационного сахарного диабета [1, 9, 11, 17].

Д.Н. Вашкова [4] отмечает в своей работе положительное влияние уровня витамина *D* на исходы ЭКО.

В исследовании Т.Г. Денисовой и соавт. [7] оценивался уровень *25(OH)D* у женщин с бесплодием и в контрольной группе беременных женщин. Авторы не выявили статистически значимых различий в концентрации *25(OH)D* между группами. При этом у всех участниц исследования, включая женщин из контрольной группы, были отмечены тенденции к снижению уровня витамина *D*.

Согласно А.В. Балущкой [2], при проведении ретроспективного анализа литературы в источниках *PubMed*, *Scopus*, Кокрановской библиотеке была обнаружена обратная связь между недостаточным уровнем витамина *D* и шансами успешного исхода программ ВРТ.

В своей работе Р.Р. Латфуллина [10] также делает вывод о прямом влиянии концентрации витамина *D* на исходы ВРТ.

Благоприятные исходы циклов ЭКО коррелировали с уровнем витамина *D*. Более успешный результат ЭКО ассоциировался с уровнем *25(OH)D* ≥ 50 нмоль/л в сыворотке крови беременных женщин, что отметили в своем исследовании Hasan H.A. и соавт. [29].

Проспективное когортное исследование, проведенное под руководством Tsiartas P. в 2020-2021 гг. в Университетской больнице Сальгренска (Гетеборг), показало, что у 27 % пациенток, планирующих ЭКО, уровень *25(OH)D* в сыворотке крови был ниже референтных значений [31].

В мета-анализе Iliuta F. и соавт. [30], включавшем 15 когортных исследований с участием 3711 пациенток, проходящих процедуру ЭКО, была выявлена положительная корреляция между уровнем витамина *D* и показателями имплантации и наступления беременности. В литературе описаны и альтернативные точки зрения на этот вопрос. Так, Cozzolino M. и соавт. [22] в своем исследовании не выявили существенного влияния уровня *25(OH)D* на основные показатели эффективности ЭКО. Однако, авторы отмечают, что различия в методологии исследований могут объяснять противоречивые результаты, полученные различными группами ученых. Для получения более достоверных данных необходимы дополнительные исследования с использованием унифицированных протоколов. В своем исследовании Antunes R.A. и соавт. [19] изучали возможность связи количества витамина *D* в организме женщин, проходивших

процедуру ЭКО, и числа зрелых яйцеклеток, полученных после стимуляции яичников. Результаты их работы показали отсутствие корреляции между изучаемыми показателями.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании *Doryanizadeh L.* и соавт. [25] с участием 180 пациенток, участвовавших в программе ЭКО, оценивали влияние предварительного приема кальцитриола на частоту наступления беременности. Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий в наступлении клинической беременности в обеих группах, авторы сделали вывод о позитивном влиянии приема кальцитриола на имплантацию.

Недавнее исследование, проведенное *Baldini G.M.* и соавт. [20], показало интересные для обсуждения результаты: использование препаратов холекальциферола за три месяца до ИКСИ улучшило качество эмбрионов и не зависело от первоначальной концентрации витамина *D* в сыворотке крови пациенток.

Работа *Meng X.* и соавт. [33] продемонстрировала, что прием добавок витамина *D* женщинами с бесплодием ассоциирован с более высокой частотой наступления клинической беременности по сравнению с плацебо-группой.

Bezerra Espinola M.S. и соавт. [21] в своем исследовании показали, что добавки с витамином *D* положительно влияют на имплантацию при ЭКО. При этом, изучая вопрос применения пищевых добавок у женщин, проходящих лечение с помощью ЭКО, *Hart R.J.* и соавт. [28] предлагают продолжение исследований о целесообразности добавок с витамином *D*.

Необходимость мониторинга *D*-статуса в целом у беременных женщин также остается дискуссионным вопросом. Российская ассоциация эндокринологов в своих клинических рекомендациях наряду с другими патологическими состояниями организма включает беременных и кормящих женщин в группу факторов риска развития тяжелого дефицита витамина *D* и подчеркивает необходимость проведения биохимического скрининга [12]. Авторы опубликованного в 2024 г. Руководства Международного общества эндокринологов попытались объединить и обновить знания, собранные по данной теме за последние десять лет, и пришли к неоднозначным выводам. *Demay M.V.* и соавт. [23] в своей работе заявляют, что нет необходимости проводить рутинное тестирование концентрации *25(OH)D* в сыворотке крови при отсутствии установленных клинических показаний, т.е. состояний организма, непосредственно влияющих на трансформацию витамина *D*. При этом, авторы рекомендуют эмпирически назначать добавки с витамином *D* беременным женщинам из-за его способности снижать риск развития патологических состояний матери, таких как преэклампсия и преждевременные роды, а также уменьшают вероятность

внутриутробной и неонатальной смертности. *Giustina A.* и соавт. [26] заявляют, что определять уровень метаболитов витамина *D* необходимо у детей, рожденных от матерей, страдающих этим витаминно-дефицитом, но не включают туда беременных женщин исходя из целесообразности экономии материальных ресурсов системы здравоохранения.

На вопрос о целесообразности эмпирического приема добавок с витамином *D* *Shah V.P.* и соавт. [34] ответили, что не было статистически значимой разницы в исследуемых группах в отношении преэклампсии и гестационной гипертензии, внутриутробной смертности и неонатальной смертности, преждевременных родов. При этом дополнительных исследований о необходимости приема добавок с витамином *D* во время беременности при уровне *25(OH)D* ниже порогового значения авторы не проводили.

Несмотря на неоднозначность результатов исследований, Всемирная Организация Здравоохранения сохраняет позицию о необходимости витаминно-профилактических мероприятий у беременных женщин и рекомендует назначение витамина *D* в качестве потенциальной меры профилактики осложнений беременности и улучшения здоровья матери и плода [35].

В работе *McCartney C.R.* и соавт. [32] отмечается отсутствие консенсуса в эндокринологическом сообществе относительно дозозависимых эффектов препаратов витамина *D*. Экспертная группа, признавая недостаточность имеющихся данных, пересмотрела ранее установленные референтные значения уровня витамина, что стимулирует проведение дополнительных исследований для разработки более обоснованных рекомендаций по профилактике и лечению его дефицита.

Заключение. Анализ существующих исследований не позволяет однозначно оценить роль витамина *D* в регуляции репродуктивной функции и успешности ВРТ. Результаты работ, посвященных влиянию витамина *D* на репродуктивную функцию, демонстрируют высокую вариабельность результатов и часто являются противоречивыми. Вероятными причинами такой вариабельности являются различия в методологии исследований, характеристиках изучаемых групп и определяемых исходах. Предметом научных дискуссий также остается отсутствие консенсуса среди специалистов относительно необходимости рутинного определения уровня *25-гидроксивитамина D* и его оптимальных пороговых значений. Для устранения этих противоречий и разработки оптимальных стратегий определения уровня витамина в различных клинических ситуациях, включая программы ВРТ, требуются дальнейшие исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: *написание работы не имело спонсорской поддержки.*

Литература / References

1. Артымук Н.В., Тачкова О.А. Дефицит витамина D и репродуктивное здоровье женщины // Акушерство и гинекология. 2021. № 3. С. 189–195. DOI: 10.18565/aig.2021.3.189-95 / Artymuk NV, Tachkova OA. Deficit vitamina D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny. [Vitamin D deficiency and a woman's reproductive health]. Obstetrics and Gynecology. 2021;3:189-95. DOI: 10.18565/aig.2021.3.189-195 Russian.
2. Балуцкая А.В. Влияние витамина D на результаты экстракорпорального оплодотворения // Клинические и теоретические аспекты современной медицины #СТА2022: сборник тезисов VII Всероссийской научной конференции, Москва, 16 декабря 2022 года. Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2023. 130 с. / Baluckaya AV. Vliyaniye vitamina D na rezul'taty ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya [The effect of vitamin D on the results of in vitro fertilization]. Clinical and theoretical aspects of modern medicine #STA2022: collection of abstracts of the VII All-Russian Scientific Conference, Moscow, December 16, 2022. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 2023. Russian.
3. Беспалова О.Н., Жернакова Т.С., Шенгелия М.О., Загайнова В.А., Пачулия О.В., Коган И.Ю. Микронутриентный статус женщин с нарушением репродуктивной функции в Северо-Западном регионе Российской Федерации // Акушерство и гинекология. 2022. № 10. С. 93–102. DOI: 10.18565/aig.2022.10.93-102 / Bepalova ON, Zhernakova TS, Shengeliya MO, Zagajnova VA, Pachuliya OV, Kogan IYu. Mikronutrientnyj status zhenshchin s narusheniem reproduktivnoj funkcii v Severo-Zapadnom regione Rossijskoj Federacii [Micronutrient status of women with reproductive dysfunction in the North-Western region of the Russian Federation]. Obstetrics and Gynecology. 2022;10:93-102. DOI: 10.18565/aig.2022.10.93-102 Russian.
4. Вашкова Д.Н. Уровень витамина D и его влияние на экстракорпоральное оплодотворение // Инновации и технологии в биомедицине: Научное электронное издание, Владивосток, 19–20 мая 2021 года. Владивосток: Дальневосточный федеральный университет, 2021. С. 66–68 / Vashkova DN. Uroven' vitamina D i ego vliyaniye na ekstrakorporal'noe oplodotvoreniye [Vitamin D levels and its effect on in vitro fertilization]. Innovations and technologies in biomedicine: Scientific electronic edition, Vladivostok, May 19–20, 2021. Vladivostok: Far Eastern Federal University; 2021. Russian.
5. Водолазкая, А.Н., Орлова, С.В., Никитина, Е.А., Прокопенко Е.В., Пигарева Ю.А., Балашова Н.В. Потенциальное влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины // Медицинский алфавит. 2023. № 8. С. 23–28. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-8-23-28 / Vodolazkaya AN, Orlova SV, Nikitina EA, Prokopenko EV, Pigareva YA, Balashova NV. Potencial'noe vliyaniye vitamina D na reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny [The potential effect of vitamin D on a woman's reproductive health]. The medical alphabet. 2023;8:23-8. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-8-23-28 Russian.
6. Григорьев, Н.Н., Егоров В.В. Распространенность дефицита витамина D у трудоспособного населения России // Общественное здоровье, социология и организация здравоохранения: интеграция науки и практики: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Якутск, 21–24 июня 2023 года. Якутск: Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, 2023. С. 218–221 / Grigor'ev NN, Egorov VV Rasprostranennost' deficita vitamina D u trudospobnogo naseleniya Rossii [The prevalence of vitamin D deficiency in the able-bodied population of Russia]. Public health, sociology and healthcare organization: integration of science and practice: proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation, Yakutsk, June 21–24, 2023. Yakutsk: Northeastern Federal University named after MK. Ammosov; 2023. Russian.
7. Денисова Т.Г., Васильева Э.Н., Грузинова Е.Н., Денисова Е.А., Романова Л.П. Особенности гинекологического анамнеза и обеспеченность витамином D женщин с бесплодием // Acta medica Eurasica. 2020. № 2. С. 1–7 / Denisova TG, Vasil'eva EN, Gruzinova EN, Denisova EA, Romanova LP. Osobennosti ginekologicheskogo anamneza i obespechennost' vitaminom D zhenshchin s besplodiem [Features of gynecological history and vitamin D provision in women with infertility]. Acta Medica Eurasica. 2020;2:1-7. Russian.
8. Замаховская, Л.Ю., Хабаров, С.В., Волков, В.Г. Оптимальный

- уровень витамина D как проблема современности // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2024. Т. 4, № 1. С. 63–67. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-4-63-67 / Zamahovskaya LYu, Khabarov SV, Volkov VG. Optimal'nyj uroven' vitamina D kak problema sovremennosti. Medicinskij alfavit. Sovremennaya laboratoriya [Optimal vitamin D levels as a modern problem]. The medical alphabet. Modern laboratory. 2024;4(1):63-7. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-4-63-67 Russian.
9. Кузнецова, И.В., Гаврилова Е.А. Дефицит витамина D в различные возрастные периоды женщины // Женская клиника. 2021. № 2. С. 13–24 / Kuznecova IV. Deficit vitamina D v razlichnye vozrastnye periody zhenshchiny [Vitamin D deficiency in different age periods of women]. Women's Clinic. 2021;2:13-24. Russian.
10. Латфуллина, Р.Р., Леваков С.А., Громова Т.А. Эффективность восполнения дефицита витамина D среди пациенток перед применением методов вспомогательных репродуктивных технологий // Тезисы V Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Отговские чтения», Санкт-Петербург, 15–16 ноября 2023 года. Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2023. С. 14–16 / Latfullina RR, Gromova TA, Levakov SA. Effektivnost' vospoleniya deficita vitamina D sredi pacientok pered primeneniem metodov vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologij [The effectiveness of vitamin D deficiency replacement among patients before using assisted reproductive technologies]. Abstracts of the V All-Russian scientific and practical Conference of obstetricians and gynecologists «Ott readings», St. Petersburg, November 15–16, 2023. Moscow: Editorial office of the journal StatusPraesens; 2023. Russian.
11. Леваков С.А., Громова Т.А., Латфуллина Р.Р. Дефицит витамина D как фактор развития неблагоприятных исходов беременности // Зарождение жизни. 2024. № 1. С. 16–19. DOI: 10.46393/27826384_2024_1_16 / Levakov SA, Gromova TA, Latfullina RR. Deficit vitamina D kak faktor razvitiya neblagopriyatnykh iskhodov beremennosti [Vitamin D deficiency as a factor in the development of adverse pregnancy outcomes]. The origin of life. 2024;1:16-9. DOI: 10.46393/27826384_2024_1_16. Russian.
12. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов» (Клинические рекомендации «Дефицит витамина D»), 2021 / Public organization «Russian Association of Endocrinologists» (Clinical recommendations «Vitamin D deficiency»); 2021. Russian.
13. Платонова Н.М., Рыбакова А.А., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Андреева Е.Н., Покусаева В.Н., Бойко Е.Л., Трошина Е.А. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ // Проблемы эндокринологии. 2020. Т. 66, № 6. С. 81–87. DOI: 10.14341/probl12693 / Platonova NM, Rybakova AA, Nikankina LV, Malysheva NM, Andreeva EN, Pokusaeva VN, Boyko EL, Troshina EA. Vitamin D i beremennost': sovremennoe sostoyaniye problem v central'nykh regionakh RF. Problemy endocrinologii [Vitamin D and pregnancy: the current state of the problem in the central regions of the Russian Federation]. Problems of endocrinology. 2020;66(6):81-7. DOI: 10.14341/probl12693 Russian.
14. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарева Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 67, № 2. С. 84–92. DOI: 10.14341/probl12736 / Avdeeva VA, Suplotova LA, Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Troshina EA. Deficit vitamina D v Rossii: pervye rezul'taty registrovogo neintervencionnogo issledovaniya chastoty deficita i nedostatochnosti vitamina D v razlichnykh geograficheskikh regionah strany [Vitamin D deficiency in Russia: The first results of a register-based non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographical regions of the country]. Problems of Endocrinology. 2021;67(2):84-92. DOI: 10.14341/probl12736 Russian.
15. Хабаров С.В., Денисова О.В., Далинская А.В. Роль дефицита и недостаточности витамина D у женщин в период гестации (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. № 3. С. 11–17. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-11-17. EDN PDKCVF / Khabarov SV, Denisova OV, Dalinskaya AV. Rol' deficita i nedostatochnosti vitamina D u zhenshchin v period gestatsii (obzor literatury) [The role of deficiency and insufficiency of vitamin D in pregnant women (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:11-7. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-11-17. EDN PDKCVF. Russian.
16. Хабаров С.В., Хадарцева К.А., Волков В.Г. Витамин D и

репродуктивное здоровье женщины // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т. 20, № 5. С. 45–53. DOI: 10.17116/rosakush20202005145 / Khabarov SV, Khadartseva KA, Volkov VG. Vitamin D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa [Vitamin D and a woman's reproductive health]. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2020;20(5):45-53. DOI: 10.17116/rosakush20202005145. Russian.

17. Ших, Е.В., Махова, А.А., Сизова, Ж.М., Ших, Н.В. Витамин D в профилактике осложнений беременности и заболеваний у детей первого года жизни // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20, № 5. С. 114–123. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-114-123 / Shih EV, Mahova AA, Sizova ZhM, Shih NV. Vitamin D v profilaktike oslozhnenij beremennosti i zabolevanij u detej pervogo goda zhizni [Vitamin D in the prevention of pregnancy complications and diseases in infants]. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2021;20(5):114-23. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-114-123. Russian.

18. Юматова Т.Ф., Будник И.В. Релевантность витамина D в генезе нарушений здоровья женщин // Вестник Медицинского института непрерывного образования. 2022. Т. 2, № 4. С. 68–75. DOI: 10.46393/27821714_2022_4_68 / Yumatova TF. Relevantnost' vitamina D v geneze narushenij zdorov'ya zhenshchin [The relevance of vitamin D in the genesis of women's health disorders]. Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. 2022;2(4):68-75. DOI: 10.46393/27821714_2022_4_68. Russian.

19. Antunes R.A., Melo B.M.L., Souza M.D.C.B., Souza M.M., Melo G.P.S., Jandre T.F.M., Mancebo A.C.A., Conceição F.L., Ortiga-Carvalho T.M. Vitamin D and follicular recruitment in the in vitro fertilization cycle // JBRA Assist Reprod. 2024. Vol. 28, N 2. P. 269–275. DOI: 10.5935/1518-0557.20240005 / Antunes RA, Melo BML, Souza MDCB, Souza MM, Melo GPS, Jandre TFM, Mancebo ACA, Conceição FL, Ortiga-Carvalho TM. Vitamin D and follicular recruitment in the in vitro fertilization cycle. JBRA Assist Reprod. 2024;28(2):269-75. DOI: 10.5935/1518-0557.20240005.

20. Baldini G.M., Russo M., Proietti S., Forte G., Baldini D., Trojano G. Supplementation with vitamin D improves the embryo quality in in vitro fertilization (IVF) programs, independently of the patients' basal vitamin D status // Arch Gynecol Obstet. 2024. Vol. 309, N 6. P. 2881–2890. DOI: 10.1007/s00404-024-07473-7 / Baldini GM, Russo M, Proietti S, Forte G, Baldini D, Trojano G. Supplementation with vitamin D improves the embryo quality in in vitro fertilization (IVF) programs, independently of the patients' basal vitamin D status. Arch Gynecol Obstet. 2024;309(6):2881-90. DOI: 10.1007/s00404-024-07473-7.

21. Bezerra Espinola M.S., Bilotta G., Aragona C. Positive effect of a new supplementation of vitamin D3 with myo-inositol, folic acid and melatonin on IVF outcomes: a prospective randomized and controlled pilot study // Gynecol Endocrinol. 2021. Vol. 37, N 3. P. 251–254. DOI: 10.1080/09513590.2020.1760820 / Bezerra Espinola MS, Bilotta G, Aragona C. Positive effect of a new supplementation of vitamin D3 with myo-inositol, folic acid and melatonin on IVF outcomes: a prospective randomized and controlled pilot study. Gynecol Endocrinol. 2021;37(3):251-4. DOI: 10.1080/09513590.2020.1760820.

22. Cozzolino M., Busnelli A., Pellegrini L., Riviello E., Vitagliano A. How vitamin D level influences in vitro fertilization outcomes: results of a systematic review and meta-analysis // Fertil Steril. 2020. Vol. 114, N 5. P. 1014–1025. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.040 / Cozzolino M, Busnelli A, Pellegrini L, Riviello E, Vitagliano A. How vitamin D level influences in vitro fertilization outcomes: results of a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2020;114(5):1014-25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.040.

23. Demay M.B., Pittas A.G., Bikle D.D., Diab D.L., Kiely M.E., Lazaretti-Castro M., Lips P., Mitchell D.M., Murad M.H., Powers S., Rao S.D., Scragg R., Tayek J.A., Valent A.M., Walsh J.M.E., McCartney C.R. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2024. Vol. 109, N 8. P. 1907–1947. DOI: 10.1210/clinem/dgae290 / Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, Lips P, Mitchell DM, Murad MH, Powers S, Rao SD, Scragg R, Tayek JA, Valent AM, Walsh JME, McCartney CR. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(8):1907-47. DOI: 10.1210/clinem/dgae290.

24. Dokoh S., Donaldson C.A., Marion S.L., Pike J.W., Haussler M.R. The ovary: a target organ for 1,25-dihydroxyvitamin D3 // Endocrinology. 1983. Vol. 112, N 1. P. 200–206. DOI: 10.1210/endo-112-1-200 / Dokoh S, Donaldson CA, Marion SL, Pike JW, Haussler MR. The

ovary: a target organ for 1,25-dihydroxyvitamin D3. Endocrinology. 1983;112(1):200-6. DOI: 10.1210/endo-112-1-200.

25. Doryanizadeh L., Morshed-Behbahani B., Parsanezhad M.E., Dabbaghmanesh M.H., Jokar A. Calcitriol Effect on Outcomes of In Vitro Fertilization in Infertile Women with Vitamin D Deficiency: A Double-Blind Randomized Clinical Trial // Z Geburtshilfe Neonatol. 2021. Vol. 225, N 3. P. 226–231. DOI: 10.1055/a-1206-1064 / Doryanizadeh L, Morshed-Behbahani B, Parsanezhad ME, Dabbaghmanesh MH, Jokar A. Calcitriol Effect on Outcomes of In Vitro Fertilization in Infertile Women with Vitamin D Deficiency: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. Z Geburtshilfe Neonatol. 2021;225(3):226-31. DOI: 10.1055/a-1206-1064.

26. Giustina A., Bilezikian J.P., Adler R.A., Banfi G., Bikle D.D., Binkley N.C., Bollerslev J., Bouillon R., Brandi M.L., Casanueva F.F., di Filippo L., Donini L.M., Ebeling P.R., Fuleihan G.E., Fassio A., Frara S., Jones G., Marocco C., Martineau A.R., Minisola S., Napoli N., Procopio M., Rizzoli R., Schafer A.L., Sempos C.T., Ulivieri F.M., Virtanen J.K. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows // Endocr Rev. 2024. Vol. 45, N 5. P. 625–654. DOI: 10.1210/endo/bnae009 / Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, Bollerslev J, Bouillon R, Brandi ML, Casanueva FF, di Filippo L, Donini LM, Ebeling PR, Fuleihan GE, Fassio A, Frara S, Jones G, Marocco C, Martineau AR, Minisola S, Napoli N, Procopio M, Rizzoli R, Schafer AL, Sempos CT, Ulivieri FM, Virtanen JK. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows // Endocr Rev. 2024;45(5):625-54. DOI: 10.1210/endo/bnae009.

27. Godfrey K.M., Titcombe P., El-Heis S., Albert B.B., Tham E.H., Barton S.J., Kenealy T., Chong M.F., Nield H., Chong Y.S., Chan S.Y., Cutfield W.S. NiPPeR Study Group. Maternal B-vitamin and vitamin D status before, during, and after pregnancy and the influence of supplementation preconception and during pregnancy: Prespecified secondary analysis of the NiPPeR double-blind randomized controlled trial // PLoS Med. 2023. Vol. 20, N 12. P. e1004260. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004260 / Godfrey KM, Titcombe P, El-Heis S, Albert BB, Tham EH, Barton SJ, Kenealy T, Chong MF, Nield H, Chong YS, Chan SY, Cutfield WS, NiPPeR Study Group. Maternal B-vitamin and vitamin D status before, during, and after pregnancy and the influence of supplementation preconception and during pregnancy: Prespecified secondary analysis of the NiPPeR double-blind randomized controlled trial. PLoS Med. 2023;20(12):e1004260. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004260.

28. Hart R.J. Nutritional supplements and IVF: an evidence-based approach // Reprod Biomed Online. 2024. Vol. 48, N 3. P. 103770. DOI: 10.1016/j.rbmo.2023.103770 / Hart RJ. Nutritional supplements and IVF: an evidence-based approach. Reprod Biomed Online. 2024;48(3):103770. DOI: 10.1016/j.rbmo.2023.103770.

29. Hasan H.A., Barber T.M., Cheaib S., Coussa A. Preconception Vitamin D Level and In Vitro Fertilization: Pregnancy Outcome. Endocr. Pract. 2025. Vol. 29, № 4. P. 235–239 / Hasan HA, Barber TM, Cheaib S, Coussa A. Preconception Vitamin D Level and In Vitro Fertilization: Pregnancy Outcome. Endocr. Pract. 2025;29(4):235-9 DOI: 10.1016/j.eprac.2023.01.005.

30. Iliuta F., Pijoan J.I., Lainz L., Exposito A., Matorras R. Women's vitamin D levels and IVF results: a systematic review of the literature and meta-analysis, considering three categories of vitamin status (replete, insufficient and deficient) // Hum Fertil (Camb). 2022. Vol. 25, N 2. P. 228–246. DOI: 10.1080/14647273.2020.1807618 / Iliuta F, Pijoan JI, Lainz L, Exposito A, Matorras R. Women's vitamin D levels and IVF results: a systematic review of the literature and meta-analysis, considering three categories of vitamin status (replete, insufficient and deficient). Hum Fertil (Camb). 2022;25(2):228-46. DOI: 10.1080/14647273.2020.1807618.

31. Maaherra Armstrong P., Augustin H., Bärebring L., Osmancevic A., Bullarbo M., Thurin-Kjellberg A., Tsiartas P. Prevalence of Vitamin D Insufficiency and Its Determinants among Women Undergoing In Vitro Fertilization Treatment for Infertility in Sweden // Nutrients. 2023. Vol. 15, N 12. P. 2820. DOI: 10.3390/nu15122820 / Maaherra Armstrong P, Augustin H, Bärebring L, Osmancevic A, Bullarbo M, Thurin-Kjellberg A, Tsiartas P. Prevalence of Vitamin D Insufficiency and Its Determinants among Women Undergoing In Vitro Fertilization Treatment for Infertility in Sweden. Nutrients. 2023;15(12):2820. DOI: 10.3390/nu15122820.

32. McCartney C.R., McDonnell M.E., Corrigan M.D., Lash R.W. Vitamin D Insufficiency and Epistemic Humility: An Endocrine Society Guideline Communication // J Clin Endocrinol Metab. 2024. Vol. 109, N 8. P. 1948–1954. DOI: 10.1210/clinem/dgae322 / McCartney CR,

McDonnell ME, Corrigan MD, Lash RW. Vitamin D Insufficiency and Epistemic Humility: An Endocrine Society Guideline Communication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1948-54. DOI: 10.1210/clinem/dgae322.

33. Meng X., Zhang J., Wan Q., Huang J., Han T., Qu T., Yu L.L. Influence of Vitamin D supplementation on reproductive outcomes of infertile patients: a systematic review and meta-analysis // *Reprod Biol Endocrinol.* 2023. Vol. 21, N 1. P 17. DOI: 10.1186/s12958-023-01068-8 / Meng X, Zhang J, Wan Q, Huang J, Han T, Qu T, Yu LL. Influence of Vitamin D supplementation on reproductive outcomes of infertile patients: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21(1):17. DOI: 10.1186/s12958-023-01068-8.

34. Shah V.P., Nayfeh T., Alsawaf Y., Saadi S., Farah M., Zhu Y., Firwana M., Seisa M., Wang Z., Scragg R., Kiely M.E., Lips P., Mitchell D.M., Demay M.B., Pittas A.G., Murad M.H. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D // *J Clin Endocrinol Metab.* 2024. Vol. 109, N 8. P. 1961–1974. DOI: 10.1210/clinem/dgae312 / Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, Saadi S,

Farah M, Zhu Y, Firwana M, Seisa M, Wang Z, Scragg R, Kiely ME, Lips P, Mitchell DM, Demay MB, Pittas AG, Murad MH. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1961-74. DOI: 10.1210/clinem/dgae312.

35. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience: Nutritional interventions update: Vitamin D supplements during pregnancy. Geneva: World Health Organization, 2020. PMID: 32783436 / WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience: Nutritional interventions update: Vitamin D supplements during pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2020. PMID: 32783436.

36. Xu F., Wolf S., Green O., Xu J. Vitamin D in follicular development and oocyte maturation // *Reproduction.* 2021. Vol. 161, N 6. P. R129–137. DOI: 10.1530/REP-20-0608 / Xu F, Wolf S, Green O, Xu J. Vitamin D in follicular development and oocyte maturation. *Reproduction.* 2021;161(6):R129-37. DOI: 10.1530/REP-20-0608.

Библиографическая ссылка:

Нечай К.О., Хабаров С.В. Определение уровня витамина D у женщин в программе эки: есть ли смысл? (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 67–73. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-67-73. EDN GITENY.

Bibliographic reference:

Nechay KO, Khabarov SV. Opredelenie urovnya vitamina D u zhenshchin v programme eko: est' li smysl? (obzor literatury) [Determination of vitamin D level in women undergoing IVF: is it worth it? (a literature review)]. *Journal of New Medical Technologies.* 2025;1:67-73. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-67-73. EDN GITENY. Russian.



**ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ
(обзор литературы)**

А.А. САВИЩЕВА*, Г.С. МАЛЬ**, В.А. ХАЧАТРЯН**

*ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», ул. Яблочкова, д.1а, г. Тула, 300053, Россия

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

Аннотация. Цель обзора – изучить и анализировать данные научной литературы о распространенности гипертриглицеридемии в настоящее время, фенотипе пациентов, подверженных к гипертриглицеридемии, современный взгляд на проблему лечения. **Результаты и их обсуждение.** Распространённость гипертриглицеридемии среди взрослого населения составляет около 10 % со значительными региональными различиями. У пациентов с гипертриглицеридемией повышен риск инсульта и ишемической болезни сердца, а в тяжелых случаях может развиваться острый панкреатит. До сих пор ведутся споры о том, способствуют ли триглицериды напрямую развитию сердечно-сосудистых заболеваний или являются биомаркером повышенного уровня атерогенных липопротеинов, богатых триглицеридами. В «Российских клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена» от 2023 г. представлено разделение пациентов по уровням триглицеридов, которое дифференцирует терапевтический подход: от 1,7 до $\leq 2,3$ ммоль/л; от 2,4 до 10 ммоль/л как предиктора развития острого панкреатита. Гипертриглицеридемия чаще всего встречается обычно выше у мужчин, чем у женщин, особенно в возрасте до 70 лет. С возрастом уровень повышается у представителей обоих полов. Повышение триглицеридов связано с беременностью, ожирением, метаболический синдром и сахарный диабет. **Заключение.** Таким образом, триглицериды в сыворотке крови стали важными маркерами остаточного риска и целями для лечения. Было бы полезно иметь возможность выявлять людей с высоким риском развития тяжёлой гипертриглицеридемии, чтобы проводить дальнейшее обследование и лечение для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и панкреатита в более позднем возрасте. В обзор включены 31 статей из рецензируемой литературы.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, липопротеины, триглицериды, липиды, сердечно-сосудистые заболевания, лечение, обзор.

**HYPERTRIGLYCERIDEMIA – CURRENT STATE OF THE ISSUE: EPIDEMIOLOGY, MODERN APPROACH TO TREATMENT
(Literature Review)**

A.A. SAVISHCHEVA*, G.S. MAL**, V.A. KHACHATRYAN**

*State Healthcare Institution of Tula Region "Tula Regional Clinical Hospital", 1a Yablochkova St., Tula, 300053, Russia

**Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kursk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Abstract. The purpose of this review is to study and analyze the current scientific literature on the prevalence of hypertriglyceridemia, the phenotype of patients prone to hypertriglyceridemia, and the modern approach to its treatment. **Results and Discussion.** The prevalence of hypertriglyceridemia among the adult population is approximately 10%, with significant regional differences. Patients with hypertriglyceridemia have an increased risk of stroke and ischemic heart disease, and in severe cases, acute pancreatitis may develop. The debate continues as to whether triglycerides directly contribute to the development of cardiovascular diseases or serve as biomarkers for elevated levels of atherogenic triglyceride-rich lipoproteins. The Russian clinical guidelines for lipid metabolism disorders from 2023 present a classification of patients based on triglyceride levels, which differentiates the therapeutic approach: from 1.7 to ≤ 2.3 mmol/L; from 2.4 to 10 mmol/L as a predictor for acute pancreatitis. Hypertriglyceridemia is most often observed at higher levels in men than in women, especially in those under 70 years of age. With age, levels rise in both sexes. Elevated triglycerides are associated with pregnancy, obesity, metabolic syndrome, and diabetes. **Conclusion.** Thus, serum triglycerides have become important markers of residual risk and targets for treatment. It would be useful to identify individuals at high risk for severe hypertriglyceridemia for further examination and treatment to reduce the risk of cardiovascular diseases and pancreatitis in later life. The review includes 31 articles from peer-reviewed literature.

Keywords: hypertriglyceridemia, lipoproteins, triglycerides, lipids, cardiovascular diseases, treatment, review.

Актуальность. Данная тема актуальна на сегодняшний день в связи с тем, что в последней версии «Клинических рекомендаций по нарушению липидного обмена» уровень триглицеридов возведен в качестве самостоятельного маркера для диагностики

нарушения липидного обмена. Это позволило сфокусировать больше взгляд на повышение уровня триглицеридов. Особую актуальность приобретает скрининг пациентов с гипертриглицеридемией.

Выявление гипертриглицеридемии с помощью

скрининга имеет большое значение. Это не только позволяет выявить пациентов с высоким уровнем триглицеридов, подтверждённых риску развития панкреатита, но и дает возможность контролировать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Тщательная оценка липидного профиля пациента – это ключевой шаг для определения его риска и выбора оптимального лечения. Снижение уровня триглицеридов при их значительном повышении имеет первостепенное значение для предотвращения панкреатита.

Триглицериды – это важнейшие молекулы, необходимые для эффективного накопления избыточной энергии в организме. Триглицериды перемещаются по кровотоку различными липопротеинами, около 90 % циркулирует с хиломикронами, *липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП)* и остатками хиломикронов [13]. Патогенный эффект в первую очередь обусловлен холестериновым компонентом липопротеинов, богатых триглицеридами, частицами как таковыми и изменениями в метаболизме *липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)* и *липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)*, вызванными повышенной концентрацией липопротеинов, богатых триглицеридами. Чем выше уровень триглицеридов в сыворотке крови, тем больше преимущество холестерина, не относящегося к ЛПВП, перед холестерином ЛПНП в отношении стратификации риска и мониторинга лечения. По этой причине особенно полезно определять уровень холестерина, не относящегося к ЛПВП, у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов [20, 25].

Цель обзора – изучить и анализировать данные научной литературы о распространенности гипертриглицеридемии в настоящее время, фенотипе пациентов, подверженных к гипертриглицеридемии, современный взгляд на проблему лечения.

Результаты и их обсуждение. Гипертриглицеридемия – распространённое нарушение обмена веществ, в патофизиологии которого значительную роль играют как генетические факторы, так и образ жизни. Гипертриглицеридемия представляет риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у населения в целом и панкреатита примерно у двух процентов людей с чрезвычайно высоким уровнем триглицеридов [20, 27].

Существует два основных пути метаболизма триглицеридов. Экзогенный путь начинается в тонком кишечнике и заканчивается в печени. При этом пути пищевые липиды всасываются в кишечнике и упаковываются в хиломикроны. Триглицериды попадают в кровоток через лимфатическую систему, а затем подвергаются гидролизу липазами, которые превращают триглицериды в свободные жирные кислоты и глицерин, которые затем поступают либо в периферические ткани для выработки энергии, либо в адипоциты для накопления энергии (рис.). В ходе этого процесса триглицериды превращаются в оста-

точные частицы и в основном поглощаются печенью. При эндогенном пути печень синтезирует триглицериды из глицерина и свободные жирные кислоты, которые поступают из следующих трёх основных источников: адипоцитов, остаточных частиц триглицеридов и пищевых жиров, которые напрямую поступают в кишечник через воротную вену. Затем триглицериды высвобождаются печенью, когда она секретирует ЛПНП в плазму. Как и в случае с ЛПВП, ЛПНП могут подвергаться липолизу и образовывать остаточные частицы или подвергаться более полному липолизу и превращаться в ЛПНП. ЛПНП также удаляются печенью с помощью рецептора ЛПНП, но избыток ЛПНП может откладываться в сосудах, где они могут вызывать атеросклероз [4, 20].

Хиломикроны содержат пищевые жиры, которые были метаболизированы до жирных кислот и моно- или диглицеридов в тонком кишечнике, прежде чем были поглощены энтероцитами и повторно собраны в триглицериды. Последние вместе с холестерином, фосфолипидами и *аполипопротеином B48 (apoB48)* собираются в Хиломикроны и секретируются в лимфатическую систему, а затем в кровоток, где они могут доставляться в жировую ткань для хранения или как в скелетную, так и в сердечную мышцу для использования энергии [24, 27]. Некоторые вторичные факторы, такие как сахарный диабет, ожирение, лечение эстрогенами, употребление алкоголя и диета с высоким содержанием жиров, могут ещё больше усугублять влияние генов на сильно повышенный уровень триглицеридов [4]. Повышенный уровень триглицеридов напрямую связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями [25].

Гипертриглицеридемия часто сопутствует другим заболеваниям, таким как ожирение, диабет 2-го типа и метаболический синдром, которые способствуют повышению заболеваемости, смертности и расходов на здравоохранение [23]. Гипертриглицеридемия, особенно при сахарном диабете, рассматривается как основная причина высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности; очень высокий уровень триглицеридов может вызвать острый панкреатит. Часто она обнаруживается случайно [22].

Вторичные причины, такие как, например, диабет 2-го типа и гипотиреоз, также являются распространёнными причинами гипертриглицеридемии. Гипертоническая болезнь является третьей по распространённости причиной панкреатита, при этом общая смертность составляет от 5 % до 6 % на один эпизод. Кроме того, было доказано, что тяжелая гипертоническая болезнь оказывает множество других неблагоприятных воздействий на нормальную жизнь пациентов. Повышение уровня триглицеридов в плазме крови является результатом чрезмерной выработки и нарушения выведения богатых триглицеридами липопротеинов – *липопротеинов очень низкой*

плотности (ЛПОНП) и хиломикрон. Гипертриглицеридемия характеризуется накоплением в кровотоке крупных ЛПОНП-ЛПОНП₁ и продуктов их липолиза, а также нарушениями в каскаде выделения липидов из ЛПОНП-ЛПНП, что приводит к повышению концентрации остаточных липопротеинов и мелких плотных липопротеинов низкой плотности [30].

Высокий уровень триглицеридов в крови сопоставим по опасности с заболеваниями, связанными с высоким уровнем холестерина. Риск развития ишемической болезни сердца таких пациентов составляет 57-76 %. Чем выше концентрация триглицеридов, тем выше вероятность серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда и инсульт [9].

Национальное обследование здоровья и питание в США (более 30 лет наблюдений), показывают более высокий уровень триглицеридов у мужчин, особенно в возрасте до 70 лет, с общим повышением уровня с возрастом у обоих полов. Рост заболеваемости гипертриглицеридемией среди молодежи связан с увеличением числа случаев ожирения и диабетом [17].

Гипертриглицеридемия встречается у 10 % взрослого населения, причем распространенность варьируется в зависимости от региона. Повышенный риск ишемической болезни сердца (57-76 %) напрямую коррелирует с уровнем триглицеридов: чем он выше, тем чаще возникают смертельные исходы, инфаркты и инсульты.

К сожалению, не существует унифицированной классификации гипертриглицеридемии. Европейское общество кардиологов и Американский колледж кардиологов выделяют умеренную гипертриглицеридемии – от 1,7 до 5,6 ммоль/л; от умеренной до тяжелой гипертриглицеридемии – от 5,65 до 11,3 ммоль/л; тяжелую гипертриглицеридемии – $\geq 11,3$ ммоль/л. Согласно отчету группы экспертов Национальной образовательной программы (NCEP ATP-III – от англ. *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*), уровень ТГ от 1,7 до 2,3 ммоль/л интерпретируют как промежуточно-высокий; от 2,3 до 5,6 ммоль/л – как гипертриглицеридемия; $> 5,6$ ммоль/л – как выраженную гипертриглицеридемии [28].

В «Российских клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена» от 2023 г. отсутствует классификация гипертриглицеридемии, однако представлено разделение пациентов по уровням триглицеридов, которое дифференцирует терапевтический подход: от 1,7 до $\leq 2,3$ ммоль/л; от 2,4 до 10 ммоль/л как предиктора развития острого панкреатита [1, 2].

Однако у людей с нормальным уровнем липидов показатели триглицеридов после еды редко превы-

шают 4,6 ммоль/л (400 мг/дл) даже после приема жирной пищи [2]. Умеренная гипертриглицеридемия: повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, незначительно повышенный риск острого панкреатита. Тяжелая гипертриглицеридемия: повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, значительно повышенный риск острого панкреатита [25].

При интерпретации результатов анализа на концентрацию триглицеридов следует учитывать, что эти пороговые значения относятся к уровню триглицеридов натощак. Поскольку уровень триглицеридов в крови после приема пищи может варьироваться как по величине, так и по продолжительности, пороговые значения после приема пищи не установлены. Уровень триглицеридов обычно достигает пика через 4-6 часов после приема жирной пищи. Кроме того, в настоящее время не существует стандартизированного «теста на толерантность к жирам» – по аналогии с тестом на толерантность к глюкозе, – который позволил бы оценить реакцию уровня триглицеридов после приема пищи [25].

Гипертриглицеридемии можно условно разделить на две категории: первичную (в основном генетические нарушения, связанные с изменениями в генах и белках, участвующих в метаболизме этих липидов) и вторичную (т.е. заболевания и/или образ жизни, которые препятствуют регулированию уровня триглицеридов в плазме крови) [1, 2].

Действительно, каждое изменение в генах, участвующих в метаболизме триглицеридов, может существенно повлиять на возникновение гипертриглицеридемии. Полные знания о генетической природе гипертриглицеридемии являются основой для разработки фармакологических методов лечения, способных существенно повлиять на прогноз для таких пациентов. Генетические механизмы, предрасполагающие к гипертриглицеридемии, влияют на синтез, метаболизм или выведение триглицеридов, что приводит к повышению уровня триглицеридов в крови [9].

При семейном синдроме хиломикронемии обнаруживается аутосомно-рецессивный или сложный гетерозиготный вариант критического гена, регулирующего катаболизм хиломикрон. Более чем в 80 % случаев семейной гиперхолестеринемии заболевание вызвано аутосомно-рецессивным вариантом гена липопротеинлипазы. Остальные случаи семейного синдрома хиломикронемии вызваны аутосомно-рецессивными вариантами APOA5 (кодирующий аполипопротеин A-V, который стабилизирует комплекс липопротеин-LPL), APOC2 кодирующий аполипопротеин C-II, который действует как существенный активатор LPL), GPIIIBP1 или LMF1, которые влияют на функцию и созревание липопротеинлипазы и тем самым влияют на уровень хиломикро-

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 3

нов. В частности, *APOA5* и *APOC2* являются активаторами липопротеинлипазы, *LMF1* необходим для созревания и транспортировки активной липопротеинлипазы, а *GPIHBP1* закрепляет липопротеинлипазу на поверхности эндотелиальных клеток капилляров [6]. Распространённость семейного синдрома хиломикронемии составляет от 1:100 000 до 1:1 000 000. У пациентов обычно наблюдается тяжёлая гипертриглицеридемия (более 10 ммоль/л) и высокий уровень хиломикронатов натошак с раннего возраста. У пациентов часто в анамнезе имеется острый или рецидивирующий панкреатит [15].

Мутации в гене *аполипопротеина E (apoE)* могут влиять на возникновение семейной дисбеталипопротеинемии – патологического состояния, характеризующегося гипергликемией натошак и после приёма пищи из-за снижения выведения остатков липопротеинов. *ApoE* играет ключевую роль в выведении остатков хиломикронатов и очень низких липидов. В частности, остатки хиломикронатов удаляются после взаимодействия с рецепторами ЛПНП и протеогликанами гепарансульфата, но это взаимодействие опосредуется *apoE*, который выступает в качестве кофактора. Кроме того, апоЕ способен модулировать деградацию триглицеридов с помощью липопротеинлипазы [14, 18].

Таким образом, изменения в функциях и структуре *apoE* могут привести к нарушениям в метаболизме остатков хиломикронатов. Хотя гормональные нарушения, ожирение и/или возраст влияют на фенотипическое проявление этого заболевания [8].

Следовательно, вторичные состояния в основном представлены следующим:

1. клиническое состояние / повседневное поведение, способное повышать уровень триглицеридов (употребление с пищей продуктов, богатых триглицеридами, злоупотребление алкоголем, метаболический синдром, ожирение, диабет, беременность, гипотиреоз, почечная недостаточность, синдром Кушинга и/или острый гепатит);

2. редкие генетические причины (изменение метаболизма гликогена, аутоиммунные заболевания, инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ]);

3. лекарственно-индуцированный гипертриглицеридемии (заместительная гормональная терапия, бета-блокаторы, ингибиторы ВИЧ и т.д.)

Роль гипертриглицеридемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний была спорной темой на протяжении десятилетий. Уровень триглицеридов в ЛПНП обратно пропорционален уровню холестерина в ЛПВП. Необходимо отметить, что ЛПНП переносят триглицериды и значительное количество холестерина, что делает сомнительным влияние триглицеридов на риск сердечно-сосудистых заболеваний с учётом холестерина в ЛПНП (который обычно рассчитывается частично на основе концентрации

триглицеридов). В последнее время изучение вариантов генов, участвующих в метаболизме триглицеридов и гипертриглицеридемии, значительно укрепило аргументы в пользу того, что триглицериды или, по крайней мере, богатые триглицеридами липопротеины, причинно связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8].

Триглицериды и их остатки являются важным фактором, способствующим развитию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Риск развития атеросклероза, связанный с триглицеридами, зависит от концентрации атерогенных частиц, содержащих *Аполипопротеин В (apoB)*, и усиливается из-за содержания в них триглицеридов. В общей популяции у людей с гипертонической болезнью значительно выше риск развития *ишемической болезни сердца (ИБС)*, ишемического инсульта и смертности. Несколько исследований продемонстрировали взаимосвязь между повышением уровня триглицеридов в плазме крови и риском развития ИБС.

Связь гипертриглицеридемии с атеросклерозом можно объяснить несколькими механизмами. Первое что нужно отметить, ЛПВП, как и другие липопротеины, содержащие *ApoB*, являются атерогенными. Кроме того, гипертриглицеридемия вызывает изменения в профиле липопротеинов, поскольку стимулируется активность белка-переносчика эфиров холестерина, который отвечает за обмен триглицеридов на эфиры холестерина между ЛПВП и липопротеинами с низким содержанием триглицеридов. Таким образом, истощение запасов холестерина в частицах ЛПНП и ЛПВП усиливается, что приводит к уменьшению размера частиц и содержания холестерина. Образующиеся в результате мелкие плотные частицы ЛПНП более атерогенны [3, 31].

На повышения уровня триглицеридов в сыворотке крови, играют как генетические факторы, так и факторы образа жизни. Первичная гипертриглицеридемия с тяжёлыми последствиями имеет как моногенные, так и полигенные детерминанты, хотя в большинстве случаев она является полигенной и часто сочетается с негенетическими заболеваниями.

Существуют препараты, которые могут повышать уровень триглицеридов, в том числе кортикостероиды, тиазиды, неселективные бета-блокаторы, эстроген, тамоксифен, секвестранты желчных кислот, циклофосфамид, антиретровирусные препараты и нейролептики второго поколения. К другим факторам, способствующим гипертонической болезни, которые следует учитывать, относятся заболевания почек, гипотиреоз, парапротеинемия и некоторые аутоиммунные заболевания [19].

Тяжёлая гипертриглицеридемия может привести к острому панкреатиту, и считается, что гипертриглицеридемия является причиной 1-10 % случаев острого панкреатита. Однако поддержание уровня триглицеридов ниже 500 мг/дл должно предотвра-

щать развитие панкреатита, вызванного триглицеридами [5, 29].

Патогенез тяжелой гипертриглицеридемии может быть связан с нарушением функции *липопротеинлипазы* (ЛПЛ) из-за патогенных вариантов в гене липопротеинлипазы и/или генах, связанных с функцией липопротеинлипазы, также влияет употребление алкоголя и прием лекарств, сопутствующих заболеваний, приводящих к повышению уровня триглицеридов, и генетических вариантов, предрасполагающих к повышению уровня триглицеридов. Кроме того, концентрация триглицеридов примерно 23 ммоль/л недавно была обнаружена у пациентов с COVID-19. Эти пациенты получали *тоцилизумаб* или *пропофол* (содержащий липиды), которые, вызывают гипертриглицеридемию [21].

Очень важно определить фенотип пациентов, подверженных к гипертриглицеридемии.

Исследования аборигенных общин, ведущих образ жизни охотников-собирателей, и возрастные изменения липидного обмена у западных популяций показали, что оптимальная концентрация триглицеридов в плазме крови находится в диапазоне ниже 1,2 ммоль/л (менее 100 мг/дл) [10, 11]. В развитых странах средний уровень триглицеридов в плазме крови удваивается с раннего взрослого возраста (средний уровень триглицеридов 0,8 ммоль/л примерно в 20 лет) до среднего возраста (средний уровень 1,5 ммоль/л примерно в 50 лет). Этот рост, по крайней мере частично, обусловлен возрастным увеличением массы тела, поскольку существует тесная связь между избыточным весом или ожирением и более высокими темпами синтеза триглицеридов в печени и секреции очень низких плотности липопротеинов. И наоборот, снижение веса приводит к уменьшению уровня триглицеридов и снижению выработки ЛПОНП. Беременность – ещё одно физиологическое состояние, связанное с развитием гипертриглицеридемии; уровень ЛПОНП повышается в несколько раз в течение беременности, вероятно, в результате воздействия эстрогена на сборку и секрецию ЛПОНП для доставки триглицеридов в плаценту. Также, возможно, из-за генетической предрасположенности или нарушения обмена веществ, может развиваться явная гипертриглицеридемия, особенно в третьем триместре [12, 23].

Гипертриглицеридемия тесно связана с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Например, до 50 % пациентов с диабетом 2-го типа имеют сопутствующую гипертриглицеридемию. Помимо этого, часто существует генетическая предрасположенность, которая в сочетании с факторами образа жизни приводит к гипертриглицеридемии. Эта предрасположенность обычно полигенна и может включать широкий диапазон уровней триглицеридов в сыворотке крови [25].

С клинической точки зрения гипертриглицеридемия важна в двух аспектах:

Во-первых, у пациентов с гипертриглицеридемией выше риск развития атеросклероза и его поздних осложнений. Существует причинно-следственная зависимость между концентрацией триглицеридов и риском развития атеросклероза при концентрации триглицеридов до 1000 мг/дл (11,4 ммоль/л). Повышенный риск обусловлен тем, что липопротеины, богатые триглицеридами, содержат *аполипопротеин В* (*apoB*); на сегодняшний день считается, что все липопротеины, содержащие *apoB*, обладают атерогенным эффектом [16].

Во-вторых, у большинства пациентов с гипертриглицеридемией также снижен уровень холестерина *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП), и долгое время считалось, что повышенный риск развития атеросклероза обусловлен снижением уровня холестерина ЛПВП. Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний обусловлен повышенным уровнем богатых триглицеридами (содержащих *апопротеин-В*) липопротеинов. Поскольку богатые триглицеридами липопротеины содержат не только триглицериды и *apo-B*, но и различное количество холестерина (остаточный холестерин, также известный как холестерин *липопротеинов очень низкой плотности* [ЛПОНП]), концентрация ЛПОНП/остаточного холестерина также связана с атеросклерозом [16].

Таким образом, гипертриглицеридемия чаще всего встречается у больных с таким фенотипом: обычно выше у мужчин, чем у женщин, особенно в возрасте до 70 лет. С возрастом уровень повышается у представителей обоих полов. Повышение триглицеридов связано с возрастным увеличением массы тела и жировой ткани, беременность, ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет. Помимо этого, часто существует генетическая предрасположенность, которая в сочетании с факторами образа жизни приводит к гипертриглицеридемии.

Терапевтические подходы к лечению гипертриглицеридемии. В настоящее время существует несколько доступных подходов к снижению уровня триглицеридов в плазме, которые включают изменение образа жизни, прием фибратов и омега-3 жирных кислот. При лечении пациентов с гипертриглицеридемией первостепенное значение имеет изменение образа жизни. Здоровое питание с низким содержанием жиров (снижение веса), физическая активность. Ключевыми мерами являются отказ от алкоголя и значительное сокращение потребления быстро усваиваемых углеводов, особенно напитков, содержащих сахар. Кроме того, следует ограничить потребление животных жиров. Учитывая центральную роль изменений в образе жизни, пациентам следует предлагать консультации по питанию. Не менее важно увеличить физическую активность до уровня от 2,5 до 5 часов в неделю аэробных упражнений средней интенсивности [16]. У пациентов

с избыточным весом цель состоит в том, чтобы добиться снижения веса, а у пациентов с сахарным диабетом – в том, чтобы добиться хорошего контроля уровня сахара в крови. В целом, по нашему опыту, лишь небольшая часть пациентов с гипертриглицеридемией нуждается в специальном медикаментозном лечении для снижения уровня триглицеридов [16, 25].

Главная задача медикаментозного лечения является снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости. Поскольку снижение уровня холестерина ЛПНП доказано уменьшает этот риск, начальным этапом лечения пациентов с гипертриглицеридемией должна стать попытка достичь целевого уровня именно этого показателя. Необходимо использовать все доступные стратегии снижения ЛПНП, для этого следует изменить образ жизни, назначить статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK. При этом необходимо учитывать общие риски. Несмотря на то, что эти препараты напрямую не влияют на уровень триглицеридов, их применения необходимы для снижения риска средства заболеваний. После достижения целевого уровня холестерина ЛПНП необходимо принять решение о том, требуется ли специальное лечение гипертриглицеридемии для достижения целевого уровня холестерина, не относящегося к ЛПВП (вторичная цель) [16, 26].

Жирные кислоты омега-3 – это полиненасыщенные жирные кислоты. Омега-3 жирные кислоты имеют ключевое значение в клеточной физиологии. Эти незаменимые жирные кислоты не могут синтезироваться в организме из простых углеродных молекул. К основным омега-3 жирным кислотам относятся *альфа-линоленовая кислота* (АЛК), которую можно извлечь из различных растительных масел, таких как льняное, соевое и рапсовое. Кроме того, важную роль играют *эйкозапентаеновая кислота* (ЭПК) и *докозагексаеновая кислота* (ДГК), которые в основном поступают из рыбы и морепродуктов. Хотя небольшое количество ДГК может образовываться в организме при удлинении цепи АЛК, основные источники этих кислот все же находятся в океанских продуктах. Таким образом, регулярное потребление рыбы и растительных масел способствует получению необходимых омега-3 жирных кислот, которые важны для здоровья [26].

Высокие дозы омега-3 жирных кислот (более 1,5–2 г икозапентенилового эфира плюс 1,2–1,5 г докозотексаенового эфира в день) снижают уровень триглицеридов (примерно на 25–30 %). Исследования, в которых оценивалось применение низких доз омега-3 жирных кислот для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, оказались нейтральными. Таким образом, нет оснований начинать лечение с низких доз омега-3 жирных кислот. Напротив, опубликованное исследование *REDUCE-IT* доказало, что в более высокой дозе (4 г в день) омега-3 (*этил-эйкозапентаеновой кислоты* (ЭПК), частота сердечно-сосудистых заболеваний значительно снижается. В этом исследовании с участием 8179 пациентов (с высоким

риском, получавших лечение статинами) было достигнуто относительное снижение риска на 25 % и абсолютное снижение риска на 4,8 %.

Продукты на основе фибровой кислоты могут снижать уровень триглицеридов на 25–50 % [16]. Фибраты, известные как агонисты этих рецепторов, применяются для терапии гипертриглицеридемии уже более 40 лет. Хотя эти медикаменты зарекомендовали себя как эффективные средства для снижения триглицеридов, их влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний в исследованиях, посвященных монотерапии, оказалось неоднозначным. В одном из исследований, в котором фибрат использовался вместе со статинами, не было обнаружено значительных преимуществ [16].

Фибраты могут снижать уровень триглицеридов на 20–70 %. Терапия фибратами также снижает вероятность сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании *Helsinki Heart Study*, в котором приняли участие 4081 мужчина, *гемфиброзил* снижал относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний на 37 % (абсолютное снижение риска составило 14,1 %). В исследовании *VA-HIT*, в котором приняли участие 2531 мужчина, относительный риск у тех, кто принимал *гемфиброзил*, снизился на 22 % (абсолютное снижение риска составило 4,4 %) (25, e13). Однако исследования, анализирующие влияние фибратов в комбинации со статинами, не выявили дополнительных преимуществ [30].

Однако у пациентов с гипертриглицеридемией и очень высоким риском (например, при прогрессировании атеросклероза, несмотря на контроль уровня ЛПНП) следует рассмотреть возможность назначения фибратов. Эффективность фибратов у пациентов с резко повышенным уровнем триглицеридов (более 1000 мг/дл) должна оцениваться индивидуально. Через 4–6 недель после начала изменения образа жизни следует провести повторное обследование. Если улучшения не наблюдается (снижение менее чем на 30 %), дальнейшее лечение следует прекратить. Полученные данные не подтверждают, что фибраты снижают риск развития панкреатита [26].

Пациенты, страдающие от очень редких и тяжелых наследственных форм гипертриглицеридемии, таких как семейная гипертриглицеридемия, связанная с нарушением липопротеинлипазы, участвуют в клинических испытаниях новых методов лечения. *Эвинакумаб* – это полностью человеческое моноклональное антитело, разработанное для ингибирования *ANGPTL3*, и ранее были проведены исследования его безопасности и эффективности у пациентов с гипертриглицеридемией [30]. *Воланесорсен*, который недавно получил одобрение в Германии для лечения пациентов с семейной гипертриглицеридемией, стал первым препаратом, нацеленным на *аполипопротеин С3* (АПОС3). Данный препарат блокирует синтез *apo-CIII* в печени, воздействуя на мРНК АПОС3, был одобрен Национальными институ-

тами здравоохранения. Целью лечения таких пациентов, у которых в детстве часто случались рецидивирующие эпизоды панкреатита (синдром хиломикронемии), – снизить уровень триглицеридов до уровня, при котором панкреатит маловероятен [31].

Лечение острого панкреатита у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией (более 1000 мг/дл или 11,4 ммоль/л) включает в себя постельный режим и внутривенное введение жидкости. Терапия с помощью плазмафереза решается в индивидуальном порядке. При таком подходе уровень триглицеридов можно быстро снизить, что может прервать патологический процесс и облегчить течение панкреатита.

Часто у пациентов с острым панкреатитом имеются дополнительные факторы, провоцирующие заболевание, такие как употребление алкоголя. Это затрудняет определение конкретной роли гипертриглицеридемии как причины панкреатита. Олезарсен является улучшенной версией воланесорсена, поскольку он сочетается с *N*-ацетилгалактозамином, что обеспечивает его более точную доставку к клеткам печени благодаря взаимодействию с рецептором азиалогликопротеина 1 типа. Пациенты с семейным синдромом хиломикронемии, при котором гипертриглицеридемия является основным фактором развития острого панкреатита, нуждаются в немедленном проведении плазмафереза. Пациенты с гипертриглицеридемией, приводящей к осложнениям, таким как повторные приступы панкреатита, должны проходить лечение в специализированных центрах [25].

Необходимо отметить, что для снижения триглицеридов используются нутрицевтики и фитопрепараты. Исследования показали, что экстракт листьев артишока способен снижать уровень липидов в крови и защищать печень. Этот эффект обусловлен содержанием в артишоке различных биологически активных веществ, таких как цинарин, хлорогеновая и кофейная кислоты и флавоноиды. Считается, что артишок снижает уровень липидов двумя способами: во-первых, лютеолин взаимодействует с ферментами, участвующими в синтезе холестерина; во-вторых, он воздействует на белки, которые регулируют выработку стероидов, и фермент, участвующий в образовании сложных эфиров холестерина в печени.

Исследование с участием 702 человек показало значительное снижение концентрации триглицеридов в плазме. Кроме того, экстракт артишока улучшил показатели печеночных трансаминаз, уровня глюкозы в крови натощак и систолического артериального давления. В результате исследования были выявлены нежелательные изменения, в основном диспепсические расстройства [7].

Ниацин, также известный как *никотиновая кислота*, доступен в двух формах: с обычным и замедленным высвобождением. Его действие направлено на снижение уровня триглицеридов в крови (примерно на 10-30 %), повышение уровня «хорошего» холестерина ЛВП (на 10-40 %) и снижение уровня «плохого»

холестерина ЛНП (на 5-20 %). Ниацин снижает синтез триглицеридов и липолиз. Среди побочных эффектов ниацина часто встречается покраснение кожи, которое можно уменьшить, если одновременно принимать аспирин без оболочки. Осложнения при приёме ниацина включают нарушение толерантности к глюкозе, гепатотоксичность и гиперурикемию. Заметным противопоказанием к приёму ниацина является активная язвенная болезнь. Статины снижают уровень триглицеридов примерно на 10-30 %, но в зависимости от дозы. Статины используются в качестве монотерапии при уровне триглицеридов более 500 ммоль/л, если это показано для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. В последнее время сочетание фибратов со статинами не рекомендуется из-за повышенного риска миозита и других побочных эффектов. *Эзетимиб* может снизить уровень триглицеридов примерно на 5-10 %. Несколько исследований показали, что сочетание статинов и эзетимиба положительно влияет на сердечно-сосудистую систему. Однако необходимо отметить, что статины, ни эзетимиб не нацелены на снижение уровня триглицеридов, особенно при высокой и очень высоких показателях [11].

Исследования в области лечения гипертриглицеридемии и сопутствующих заболеваний активно ведутся, и, возможно, в будущем они приведут к появлению новых методов профилактики острого панкреатита и сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы. Таким образом, триглицериды в сыворотке крови стали важными маркерами риска сердечно-сосудистых заболеваний и стали целями для лечения. Гипертриглицеридемия обычно протекает бессимптомно и поэтому часто остаётся недиагностированной и нелеченой. Это повышает риск раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний и панкреатита. Было бы полезно иметь возможность выявлять людей с высоким риском развития тяжёлой гипертриглицеридемии на ранних стадиях, чтобы проводить дальнейшее обследование и лечение для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и панкреатита в более позднем возрасте. Гипертриглицеридемия по-прежнему представляет собой игнорируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, который связан с худшими исходами и серьёзными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. Изменение образа жизни играет важнейшую роль в её лечении. Гипертриглицеридемия, как правило, является многофакторным заболеванием, поэтому клиническое ведение таких пациентов может быть затруднительным. Необходимы новые подходы к улучшению скрининга, мониторинга и лечения пациентов с гипертриглицеридемией, чтобы не только предотвратить панкреатит, но и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо новых препаратов омега-3 ПНЖК, в состав которых входит чистая ЭПК, снижающая уровень триглицеридов и риск сердечно-сосудистых заболеваний при использовании в дополнение к статинам, активно изучаются и другие новые

препараты. Однако необходимы дополнительные исследования, направленные на решение проблем, касаемо риска сердечно-сосудистых заболеваний, направленных на снижения уровня триглицеридов.

Литература / References

1. Нарушения липидного обмена: МКБ 10: E78.0, E78.1, E78.2, E78.3, E78.4: клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2023. 74 с. /Narusheniya lipidnogo obmena: MKB 10: E78.0, E78.1, E78.2, E78.3, E78.4: klinicheskie rekomendatsii [Lipid metabolism disorders: ICD 10: 78.0, 78.1, 78.2, 78.3, 78.4: clinical recommendations]. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2023. Russian.
2. Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Аметов А.С. Гипертриглицеридемия – новое и важное настоящее // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2023. №4. С. 99–111 / Tsygankova OV, Apartseva NE, Ametov AS. Gipetritriglitseridemiya – novoye i vazhnoye nastoyashcheye [Hypertriglyceridemia is a new and important present]. Endocrinology: News. Opinions. Training. 2023;4(45):99-111. Russian.
3. Alves M., Laranjeira F., Correia da Silva G. Understanding hypertriglyceridemia: integrating genetic knowledge // Genes (Database). 2024. Vol. 15, № 2. P. 190–198. DOI: 10.3390/genes15020190 / Alves M, Laranjeira F, Correia da Silva G. Understanding hypertriglyceridemia: integrating genetic knowledge. Genes (Database). 2024.15(2):190. DOI: 10.3390/genes15020190.
4. Basu D., Goldberg I.J. Regulation of lipolysis of triglycerides mediated by lipoprotein lipase // Curr Opin Lipidol. 2020. № 31. P. 154–160 / Basu D, Goldberg IJ. Regulation of lipolysis of triglycerides mediated by lipoprotein lipase. Curr Opin Lipidol. 2020;31:154-60.
5. Berberich A.J., Ziada A., Zou G.Y., Hegele R.A. Conservative management in hypertriglyceridemia-associated pancreatitis // J Intern Med. 2019. Vol. 286, № 6. P. 644–650. DOI: 10.1111/joim.12925 / Berberich AJ, Ziada A, Zou GY, Hegele RA. Conservative management in hypertriglyceridemia-associated pancreatitis. J Intern Med. 2019;286(6):644-50. DOI: 10.1111/joim.12925.
6. Borén J., Taskinen M.R., Björnson E., Packard C.J. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in normal and dyslipidemic conditions // Nat. Rev. Cardiol. 2022. № 19. P. 577–592. DOI: 10.1038/s41569-022-00676-y / Borén J, Taskinen MR, Björnson E, Packard CJ. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in normal and dyslipidemic conditions. Nat. Rev. Cardiol. 2022;19:577-92. DOI: 10.1038/s41569-022-00676-y.
7. Canfora I., Pierno S. Hypertriglyceridemia Therapy: Past, Present and Future Perspectives // Int J Mol Sci. 2024. Vol. 25, № 17. P. 97–107. DOI: 10.3390/ijms25179727 / Canfora I, Pierno S. Hypertriglyceridemia Therapy: Past, Present and Future Perspectives. Int J Mol Sci. 2024;25(17):97-107. DOI: 10.3390/ijms25179727.
8. Carrasquilla G.D., Christiansen M.R., Kilpelainen T.O. The genetic basis of hypertriglyceridemia. Curr // Atheroscler. Rep. 2021. P. 23–39. DOI: 10.1007/s11883-021-00939-y. / Carrasquilla GD, Christiansen MR, Kilpelainen TO. The genetic basis of hypertriglyceridemia. Curr. Atheroscler. Rep. 2021;23-39. DOI: 10.1007/s11883-021-00939-y.
9. Cicchitano P., Amati F., Ciccone M.M., Dascenzi F., Imbalzano E., League R., Paolillo S., Pastore M.K., Rinaldi A., Mattioli A.V., Camellia M. Hypertriglyceridemia: molecular and genetic aspects // Int J Mol Sci. 2024. Vol. 25, № 12. P. 63–64. DOI: 10.3390/ijms25126364 / Cicchitano P, Amati F, Ciccone MM, Dascenzi F, Imbalzano E, League R, Paolillo S, Pastore MK, Rinaldi A, Mattioli AV, Camellia M. Hypertriglyceridemia: molecular and genetic aspects. Int J Mol Sci. 2024;25(12):63-4. DOI: 10.3390/ijms25126364.
10. Dron J.S., Wang J., McIntyre A.D., Iacocca M.A., Robinson J.F., Ban M.R., Cao H., Hegele R.A. Six years' experience with LipidSeq: clinical and research learnings from a hybrid, targeted sequencing panel for dyslipidemias // BMC Med Genomics. 2020. Vol. 13, № 1. P. 13–23. DOI: 10.1186/s12920-020-0669-2 / Dron JS, Wang J, McIntyre AD, Iacocca MA, Robinson JF, Ban MR, Cao H, Hegele RA. Six years' experience with LipidSeq: clinical and research learnings from a hybrid, targeted sequencing panel for dyslipidemias. BMC Med Genomics. 2020;13(1):13-23. DOI: 10.1186/s12920-020-0669-2.
11. Ference B.A., Kastelein J.P., Rank, etc. The relationship of LPL variants that lower triglyceride levels and LDLR variants that lower LDL cholesterol levels with the risk of coronary heart disease // JAMA. 2019. № 32. P. 364–373. DOI: 10.1001/jama.2018.20045 / Ference BA, Kastelein JP, Rank, etc. The relationship of LPL variants that lower triglyceride levels and LDLR variants that lower LDL cholesterol levels with the risk of coronary heart disease. JAMA. 2019;32:364-73. DOI: 10.1001/jama.2018.20045.
12. Fijen L.M., Grefhorst A., Levels J.H.M., Cohn D.M. Severe acquired hypertriglyceridemia following COVID-19 // BMJ Case Rep. 2021. Vol. 14, № 11. P. 24–27. DOI: 10.1136/bcr-2021-246698 / Fijen LM, Grefhorst A, Levels JHM, Cohn DM. Severe acquired hypertriglyceridemia following COVID-19. BMJ Case Rep. 2021;14(11):24-7. DOI: 10.1136/bcr-2021-246698.
13. Ginsberg H.N., Packard C.J., Chapman M.J., Borén J., Aguilar-Salinas C.A., Averna M, Ference B.A., Gaudet D., Hegele R.A., Kersten S., Lewis G.F., Lichtenstein A.H., Moulin P., Nordestgaard B.G., Remaley A.T., Staels B., Stroes E.S.G., Taskinen M.R., Tokgözoğlu L.S., Tybjaerg-Hansen A., Stock J.K., Catapano A.L. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society // Eur Heart J. 2021. Vol. 42, № 47. P. 4791–4806. DOI:10.1093/eurheartj/ehab551 / Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, Ference BA, Gaudet D, Hegele RA, Kersten S, Lewis GF, Lichtenstein AH, Moulin P, Nordestgaard BG, Remaley AT, Staels B, Stroes ESG, Taskinen MR, Tokgözoğlu LS, Tybjaerg-Hansen A, Stock JK, Catapano AL. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2021;42(47):4791-806. DOI:10.1093/eurheartj/ehab551.
14. Haidman B.E., Kopal K., Baas A., Depeche J.K., Zuurbier L., Mulder M.T., Roters van Lennep J.E., Riksen N.P., Booth K., Mare A.D. Establishing a link between familial dysbetalipoproteinemia and genetic variants in the APOE gene // The wedge. Genet. 2022. № 102. P. 253–261. DOI: 10.1111/cge.14185 / Haidman BE, Kopal K, Baas A, Depeche JK, Zuurbier L, Mulder MT, Roters van Lennep JE, Riksen NP, Booth K, Mare AD. Establishing a link between familial dysbetalipoproteinemia and genetic variants in the APOE gene. The wedge. Genet. 2022;102:253-61. DOI: 10.1111/cge.14185.
15. Hegel R.A., Boren J., Ginzburg H.N., Arka M., Averina M., Binder K.J. Rare dyslipidemias: from phenotype to genotype and treatment: consensus statement of the working group of the European Society for the Study of Atherosclerosis // The journal "Endocrinology of diabetes". 2020. № 8. P. 50–67. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30264-5 / Hegel RA, Boren J, Ginzburg HN, Arka M, Averina M, Binder KJ. Rare dyslipidemias: from phenotype to genotype and treatment: consensus statement of the working group of the European Society for the Study of Atherosclerosis. The journal "Endocrinology of diabetes". 2020;8:50-67. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30264-5.
16. Hernandez P., Passi N., Modarresi T., Kulkarni V., Soni M., Berg F., Bajaj A., Sofer D. Clinical treatment of hypertriglyceridemia for the prevention of cardiovascular diseases and pancreatitis // Current atherosclerosis. 2021. Vol. 23, № 11. P. 72–85. DOI: 10.1007/s11883-021-00962-z / Hernandez P, Passi N, Modarresi T, Kulkarni V, Soni M, Berg F, Bajaj A, Sofer D. Clinical treatment of hypertriglyceridemia for the prevention of cardiovascular diseases and pancreatitis. Current atherosclerosis, 2021;23(11):72-85. DOI: 10.1007/s11883-021-00962-z.
17. Karanci H., Muppidi V., Wayne K. Hypertriglyceridemia. 2023. In: StatPearls Treasure Island (Florida): StatPearls, 2024 / Karanci H, Muppidi V, Wayne K. Hypertriglyceridemia. 2023. In: StatPearls Treasure Island (Florida): StatPearls; 2024.
18. Khalil Yu.A., Rabe S.P., Boileau K., Vera M. APOE gene variant in primary dyslipidemia // Atherosclerosis. 2021. № 328. P. 11–22. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007 / Khalil YuA, Rabe SP, Boileau K, Vera M. APOE gene variant in primary dyslipidemia. Atherosclerosis. 2021;328:11-22. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007.
19. Kiss L., Fur G., Pisipati S., Rajalingamargari P., Ewald N., Singh V., Rachai Z. Jr. Mechanisms linking hypertriglyceridemia with acute pancreatitis // Acta Physiol. 2023. № 237. P. e13916. DOI: 10.1111/apha.13916 / Kiss L, Fur G, Pisipati S, Rajalingamargari P, Ewald N, Singh V, Rachai Z. Jr. Mechanisms linking hypertriglyceridemia with acute pancreatitis. Acta Physiol. 2023;237:e13916. DOI: 10.1111/apha.13916.
20. Laufs U., Parkhofer K.G., Ginsberg H.N., Hegl R.A. Clinical review of triglycerides // Eur heart J. 2020. Vol. 41, № 1. P. 99–109. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz785 / Laufs U, Parkhofer KG, Ginsberg HN,

Hegle RA. Clinical review of triglycerides. *Eur heart J.* 2020;41(1):99-109. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz785.

21. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Russian Journal of Cardiology.* 2020. Vol. 25, № 5. P. 121–193. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826 / Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M, Tokgozoglu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):121-93. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826.

22. Merkel M., Muller-Wieland D., Laufs U., Parhofer K.G. Triglycerides – assessment as a risk factor and therapeutic goals // *Dtsch Med Wochenschr.* 2022. № 147. P. 1286–1295. DOI: 10.1055/a-1516-2661 / Merkel M, Muller-Wieland D, Laufs U, Parhofer KG. Triglycerides – assessment as a risk factor and therapeutic goals. *Dtsch Med Wochenschr.* 2022;147:1286-95. DOI: 10.1055/a-1516-2661.

23. Packard S.J., Boren J., Taskinen M.R. Causes and consequences of hypertriglyceridemia // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. № 11. P. 252. DOI: 10.3389/fendo.2020.00252 / Packard SJ, Boren J, Taskinen MR. Causes and consequences of hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:252. DOI: 10.3389/fendo.2020.00252.

24. Parhofer K.G., Laufs U. Lipid Profile and Lipoprotein(a) Testing // *Dtsch Arztebl Int.* 2023. Vol. 120, № 35-36. P. 582–588. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0150 / Parhofer KG, Laufs U. Lipid Profile and Lipoprotein(a) Testing. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(35-36):582-8. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0150.

25. Parkhofer K.G., Laufs U. Diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia // *Dtsch Arztebl Int.* 2019. Vol. 116, № 49. P. 825–832. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0825 / Parkhofer KG, Laufs U. Diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(49):825-32. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0825.

26. Rosenson R.S. Evinacumab in severe hypertriglyceridemia with or without mutations in the lipoprotein lipase pathway: a randomized phase 2 trial // *Nat Med.* 2023. Vol. 29, № 3. P. 729–737. DOI: 10.1038/s41591-023-02222-w / Rosenson RS. Evinacumab in severe hypertriglyceridemia with or without mutations in the lipoprotein lipase

pathway: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2023;29(3):729-37. DOI: 10.1038/s41591-023-02222-w.

27. Santos-Baez L.S., Ginsberg H.N. Hypertriglyceridemia: Causes, Significance, and Approaches to Therapy // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. № 11. P. 616. DOI: 10.3389/fendo.2020.00616 / Santos-Baez LS, Ginsberg HN. Hypertriglyceridemia: Causes, Significance, and Approaches to Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:616. DOI: 10.3389/fendo.2020.00616.

28. Subramanian S. Composed of: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., Boyce A., Hrusos G., Korpas E., de Herder V.V., Dhataria K., Dungan K., Hofland J., Kalra S., Kaltsas G., Kapoor N., Koh S., Kopp P., Korbonitz M., Kovacs S., Kuohung J., Laferrer B., Levy M., McGee E.A., McLachlan R., New M., Purnell J., Sahai R., Shah A.S., Singer F., Sperling Massachusetts, Stratakis California, Trence D.L., Wilson D.P. Hypertriglyceridemia: pathophysiology, the role of genetics, consequences and treatment, 2024 / Subramanian S. Composed of: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Hrusos G, Korpas E, de Herder VV, Dhataria K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koh S, Kopp P, Korbonitz M, Kovacs S, Kuohung J, Laferrer B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahai R, Shah AS, Singer F, Sperling Massachusetts, Stratakis California, Trence DL, Wilson DP. Hypertriglyceridemia: pathophysiology, the role of genetics, consequences and treatment; 2024.

29. Vallejo-Vas A.J., Korol P., Schreier L., Ray K.K. Triglycerides and residual risk // *Current opinion on endocrinological diabetes.* 2020. № 27. P. 95–103. DOI: 10.1097/MED.0000000000000530 / Vallejo-Vas AJ, Korol P, Schreier L, Ray KK. Triglycerides and residual risk. *Current opinion on endocrinological diabetes.* 2020;27:95-103. DOI: 10.1097/MED.0000000000000530.

30. Volska A., Yang Z.H., Remaley A.T. Hypertriglyceridemia: new approaches to diagnosis and treatment // *Curr Opin Lipidol.* 2020. Vol. 31, № 6. P. 331–339. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000710 / Volska A, Yang ZH, Remaley AT. Hypertriglyceridemia: new approaches to diagnosis and treatment. *Curr Opin Lipidol.* 2020;31(6):331-9. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000710.

31. Yong F., Huangfu N., Shong J., Su P., Zhu L., Choi H., Yi Yuan S. Antagonist of apolipoprotein B and interleukin 1 receptors: reducing the risk of coronary heart disease // *Front. Endocrinology.* 2023. № 14. P. 127–130. DOI: 10.3389/fendo.2023.1278273 / Yong F, Huangfu N, Shong J, Su P, Zhu L, Choi H, Yi Yuan S. Antagonist of apolipoprotein B and interleukin 1 receptors: reducing the risk of coronary heart disease. *Front. Endocrinology.* 2023;14:127-30. DOI: 10.3389/fendo.2023.1278273.

Библиографическая ссылка:

Савищева А.А., Маль Г.С., Хачатрян В.А. Гипертриглицеридемия – современное состояние вопроса: эпидемиология, современный взгляд на проблему лечения (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий.* 2025. № 1. С. 74–82. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-74-82. EDN PNBVJQ.

Bibliographic reference:

Savishcheva AA, Mal' AA, Khachatryan VA. Gipertrigliceridemiya – sovremennoe sostoyanie voprosa: epidemiologiya, sovremennyy vzglyad na problemu lecheniya (obzor literatury) [Hypertriglyceridemia – current state of the issue: epidemiology, modern approach to treatment (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies.* 2025;1:74-82. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-74-82. EDN PNBVJQ. Russian.

УДК: 159.9.07 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-83-91 EDN LMYOYK

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ИЗУЧЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО НА ОСНОВАНИИ СУБЪЕКТИВНОГО ПОДХОДА (обзор литературы)**

А.Х. МНОЯН, С.В. ЖУКОВ, А.М. МОРОЗОВ, Я.Р. МИНАЕВА, Ю.А. ГОЛУБЕВА

Тверской ГМУ Минздрава России, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

Аннотация. Актуальность. В настоящее время отмечается многообразие методов оперативного вмешательства, которые могут привести к изменению привычного образа жизни. В связи с этим, было разработано достаточно большое количество неспецифических опросников, с помощью которых возможно оценить качество жизни, среди которых можно выделить *EUROQOL*, *EQ-5D*, *COMOT-15*, *GIC*, *SF-36* и отечественный КОЛПАК. В предоперационном периоде данный показатель совместно с объективными данными, помогает оценить степень необходимости оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде исследование качества жизни может помочь оценить исход проведенного оперативного вмешательства, благодаря оценке физического, психологического и социального благополучия пациента. **Цель исследования** – оценить современные тенденции в изучении качества жизни больных в периоперационном периоде. **Материалы и методы исследования.** В ходе настоящего исследования был проведен поиск и анализ современных литературных источников по проблеме оценки качества жизни пациентов в периоперационном периоде за период 2018–2023 года. Поиск литературы осуществлялся в следующих базах данных: *eLibrary*, *PubMed*, *Google Scholar*, *Scopus* и *Web of Science*. **Результаты и их обсуждение.** При рассмотрении проблемы оценки качества жизни стоит учитывать, что существует большое количество опросников, применяемых для оценки качества жизни, ассоциированного со здоровьем при хирургических вмешательствах, в связи с этим и абсолютные показатели в них могут быть различными. Данные свидетельствуют об основных направлениях их применения в настоящее время: сравнение и изучение динамики изменения качества жизни в периоперационном периоде, а также исследования, проводимые в массовом формате для оценки успеха проведения оперативного вмешательства. **Заключение.** Методика исследования ассоциированного со здоровьем качества жизни позволяет охарактеризовать текущее психологическое, социальное и физиологическое состояние пациента непосредственно самим пациентом, а также помогает оценить эффективность использования различного рода оперативного вмешательства и может служить дополнительным критерием выбора метода лечения для конкретного пациента.

Ключевые слова: качество жизни, опросники, периоперационный период, боль.

CURRENT TRENDS IN THE STUDY OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE SURGICAL INTERVENTION BASED ON A SUBJECTIVE APPROACH (literature review)

A.KH. MNOYAN, S.V. ZHUKOV, A.M. MOROZOV, YA.R. MINAEVA, YA.A. GOLUBYEVA

Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 4 Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract. Relevance. Currently, there is a variety of surgical intervention methods that can lead to changes in a patient's usual way of life. As a result, a significant number of non-specific questionnaires have been developed, which can be used to assess quality of life, including *EUROQOL*, *EQ-5D*, *COMOT-15*, *GIC*, *SF-36*, and the domestic KOLPAK. In the preoperative period, this indicator, together with objective data, helps to assess the necessity of surgical intervention. In the postoperative period, quality of life assessment can help evaluate the outcome of the surgical intervention by assessing the patient's physical, psychological, and social well-being. **The purpose of the study** is to assess current trends in the study of quality of life in patients during the perioperative period. **Materials and Methods.** This study involved a search and analysis of modern literature on the issue of assessing the quality of life of patients during the perioperative period from 2018 to 2023. The literature search was conducted in the following databases: *eLibrary*, *PubMed*, *Google Scholar*, *Scopus*, and *Web of Science*. **Results and Discussion.** When considering the issue of quality of life assessment, it is important to note that there are many questionnaires used to assess health-related quality of life in surgical interventions, which may lead to different absolute values in them. The data indicate the main areas of their application currently: comparison and study of the dynamics of quality of life changes during the perioperative period, as well as mass studies conducted to assess the success of surgical interventions. **Conclusion.** The method of studying health-related quality of life allows the characterization of the current psychological, social, and physiological state of the patient from the patient's perspective and also helps to evaluate the effectiveness of different types of surgical interventions, serving as an additional criterion for selecting a treatment method for a specific patient.

Keywords: quality of life, questionnaires, perioperative period, pain.

Введение. Исследование качества жизни (КЖ), ассоциированного со здоровьем, важно на всех этапах периоперационного периода. В предоперационном периоде данный показатель, совместно с объективными данными, помогает оценить степень необходимости оперативного вмешательства. Если

осложнения после проведенной манипуляции приведут к значительному снижению качества жизни больного, по сравнению с непосредственно самим заболеванием, вмешательство будет считаться неоправданным [12, 18, 27]. В случае, когда показатели качества жизни изменятся в послеоперационном периоде

незначительно, значение будет иметь только объективное решение [1]. В послеоперационном периоде исследование КЖ может помочь оценить исход проведенного оперативного вмешательства благодаря оценке физического, психологического и социального благополучия пациента. В дальнейшем отслеживание параметров КЖ позволит учесть изменения в состоянии пациента и выбрать объективно наилучший метод лечения данного больного, а выявление факторов, негативно влияющих на КЖ, поможет устранить их или, по крайней мере, нивелировать [6, 49]. В настоящее время имеется достаточно большое количество неспецифических опросников, среди которых можно выделить *EUROOQOL*, *EQ-5D*, *COMOT-15*, *GIC*, *SF-36* и отечественный КОЛПАК [14, 61, 67].

Цель исследования – оценить современные тенденции в изучении качества жизни больных в периоперационном периоде.

Материалы и методы исследования. В ходе настоящего исследования был проведен поиск и анализ современных литературных источников по проблеме оценки качества жизни пациентов в периоперационном периоде за период 2018–2023 года. Поиск литературы осуществлялся в следующих базах данных: *eLibrary*, *PubMed*, *Google Scholar*, *Scopus* и *Web of Science*.

Результаты и их обсуждение. При рассмотрении проблемы оценки качества жизни стоит учитывать, что существует большое количество опросников, применяемых для оценки КЖ при хирургических вмешательствах, в связи с этим и абсолютные показатели в них могут быть различными. Данные свидетельствуют об основных направлениях их применения в настоящее время: сравнение и изучение динамики изменения КЖ в послеоперационном периоде, а также исследование, проводимое в массовом формате для оценки успешности проведения оперативного вмешательства [15, 45].

Виды опросников для оценки качества жизни пациентов, перенесших хирургическое вмешательство. Оценка КЖ пациентов осуществляется как в предоперационном, так и послеоперационном периоде, при этом применяются как общие, так и специальные опросники, разработанные для хирургических больных [23].

Все опросники можно разделить на общие и специальные. Общие предназначены для оценки КЖ независимо от заболевания, его тяжести и вида лечения, среди них *SF-36*, *EuroQOL (EQ-5D)*, *WHOQOL-BREF* и ВАШ. Специальные опросники предназначены для оценки КЖ больных при определенных нозологических формах, из них применяются «*Gastrointestinal Symptom Rating Scale*», «*Arthritis Impact Measurement Scale*», «*Functional Assessment of Multiple Sclerosis*» и «*Oral Health Quality of Life*» [23, 31].

Наиболее популярный из них является *Short Form-36 (SF-36)*, который содержит 36 вопросов,

охватывающих несколько областей, включающих не только компоненты психического и физического здоровья, но и удовлетворенность больных различными сферами жизни. *Short Form-12 (SF-12)* является укороченной версией *SF-36*, отражающий также психическое и физическое здоровье пациентов [31].

Эмоциональное и физическое состояние пациентов оценивается с помощью опросника *WHOQOL-BREF*, состоящий из 26 вопросов, объединенных в 4 домена (оценка физического и психологического благополучия, самовосприятия, микросоциальной поддержки, социального благополучия). Опросник *WHOQOL-BREF* является сокращенной версией основного опросника ВОЗ (ВОЗКЖ-100), который был разработан Всемирной организацией здравоохранения с целью получения качественного и независимого инструмента оценки КЖ респондентов вне зависимости от социального, культурного, демографического и политического контекста [9].

EQ-5D – стандартизированный опросник, состоящий из двух частей. Первая часть включает 5 компонентов, связанных со следующими аспектами жизни: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль и депрессия. Вторая часть опросника представляет собой визуально-аналоговую шкалу, так называемый термометр здоровья. Таким образом, визуализируется количественная оценка общего статуса здоровья [9].

В основном используется не один опросник, а совокупность нескольких. Для оценки качества жизни необходимо учитывать не только общее благополучие, но и степень удовлетворенности самим пациентом различными сферами собственной жизни, которые влияют на его здоровье [9].

Аспекты оперативных вмешательств, приводящие к снижению качества жизни пациентов. Многообразие методов оперативного вмешательства может привести к различным последствиям для пациента с точки зрения изменения привычного образа жизни. В ряде случаев был выявлен конфликт исхода оперативного вмешательства со стороны снижения качества жизни и возникновения отдаленных последствий, в том числе наличие ассоциированных с изначальным заболеванием рецидивов. В подавляющем большинстве случаев радикальный подход к лечению заболевания приводит к большему количеству осложнений и значительно снижает КЖ, противоположностью этому являются малоинвазивные вмешательства. К примеру, при лечении расстройств сердечного ритма (а именно фибрилляции предсердий), из 74 пациентов, проходящих лечение при помощи неинвазивной радиочастотной абляции, 63 (85 %) больным удалось сохранить синусовый ритм благодаря данной методике. По данным опросника *SF-36* выявлено статистически достоверное повышение качества жизни пациентов по всем шкалам по сравнению с исходными значениями [8].

Но также стоит отметить, что подобные результаты выявляются и при сравнении различных инвазивных вмешательств. Среди исследований существует сопоставление качества жизни пациентов после *лапароскопической резекции* (ЛРП) и *лапароскопической нефрэктомией* (ЛНЭ) на примере хирургического лечения пациентов с раком мочевыводящей системы. Одним из преимуществ ЛРП перед ЛНЭ являются высокие показатели качества жизни пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Так, было выявлено, что после ЛРП и ЛНЭ затраты времени составили соответственно: 24 ч и 48-76 ч на самостоятельный прием пищи, 12 ч и 20-22 ч на прием жидкостей, 6-12 ч и 3-4 дня на необходимый прием анальгетиков и 3-6 месяцев и 3-4 года до полной удовлетворенности жизни после перенесенной операции [34, 35].

Различия в изменении КЖ могут касаться и радикальных инвазивных вмешательств, но с разным подходом (например, по его локализации) к выполнению манипуляции [38]. В настоящее время остается спорным вопрос относительно хирургического доступа при травматическом повреждении *шейного отдела позвоночника* (ШОП): передний, задний или комбинированный. Всё чаще применяется передний доступ, обладающий рядом преимуществ: меньшая травматизация, прямая декомпрессия спинного мозга, оптимальные сроки сращения и количественная минимизация фиксированных позвоночно-двигательных сегментов. Помимо этого, сообщается о наименьшей частоте инфицирования при переднем доступе по сравнению с задним, что ведет к снижению риска возникновения послеоперационных осложнений, которые непосредственно снижают КЖ. В ситуации, когда только передней стабилизации недостаточно, прибегают к комбинированному доступу [39].

Помимо этого, стоит обратить внимание на длительный период реабилитации после некоторых видов оперативных вмешательств. Одним из характерных примеров является исследование результатов при лечении буллезной эмфиземы легких с помощью торакотомии. Данный способ ведет пациента к длительной послеоперационной реабилитации, что негативно сказывается на его качестве жизни. Максимальный период послеоперационной реабилитации пациентов с данной патологией, перенесших «открытое» оперативное вмешательство, составляет более полугода. С помощью опросника SF-36, установлена необходимость дополнительных реабилитационных мероприятий через год после оперативного лечения. Однако авторами было уточнено, что приведенный ранее опросник не представляет информацию в необходимом объеме, так как анализирует лишь общее качество жизни без апелляции к специфическим признакам [4].

Аспекты оперативных вмешательств, приводящие к повышению качества жизни пациентов. В

хирургической практике широко распространены оперативные вмешательства, которые в отдаленном периоде в подавляющем большинстве случаев повышают качество жизни пациента. По большей части к ним относятся вмешательства на сердечно-сосудистой системе (в основном у пожилых людей и детей в грудном возрасте), оперативное лечение пациентов с пороками сердца, либо иными патологиями сердечной ткани, угрожающими жизни и функциональному здоровью органа. Так, лечение пороков сердца у пациентов старше 80-ти лет в условиях искусственного кровообращения в послеоперационном периоде показывает положительную динамику в отношении качества жизни и низких показателей летальности [66]. Положительные отдаленные результаты с высокой выживаемостью пациентов пожилой возрастной группы позволяют обеспечивать и иные оперативные вмешательства на сердечно-сосудистой системе, в числе которых замена патологически измененных клапанов сердца, сочетанные операции патологий клапанов сердца и аорто-коронарное шунтирование [13]. Статистически значимые результаты качества жизни могут отсутствовать при лечении врожденных пороков сердца у детей грудного возраста и на первом году жизни, при ее полноценном сохранении и однозначном повышении выживаемости, как было отмечено, вне зависимости от разновидности порока [30].

При коррекции приобретенных пороков сердца и нарушений ритма отдаленно качество жизни повышается: при сравнительном анализе отмечен подъем показателей физического функционирования, общего состояния здоровья, жизненной активности, психического здоровья и снижение интенсивности болей по опросу, проведенному после операции [46].

Заметное увеличение показателей шкалы КЖ по SF-36 видно уже через 24 месяца после оперативного лечения тяжелых форм ишемической болезни сердца, а также длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий [5].

К числу операций, абсолютно повышающих КЖ, также относятся стентирование коронарных артерий и хирургическое лечение отслойки сетчатки. Статистически выявлено, что проведение данных вмешательств значительно улучшает и поддерживает КЖ на высоком уровне, при условии раннего хирургического лечения и при прочих не зависит от типа установленного оборудования. Динамика КЖ через год после проведения операции показала восстановление не только физического, но и психологического компонентов качества жизни. Пациенты, перенесшие стентирование коронарных артерий, однозначно испытывали улучшение качества жизни, его физического и психологического параметров вне зависимости от используемого имплантата [20]. Среди перенесших операцию пациентов с отслойкой сетчатки также достоверно было отмечено повышение качества жизни, непосредственно связанное с

улучшением остроты зрения [16].

Особенности комплексной оценки качества жизни пациентов. Среди особо важных областей использования опросников – опросники для комплексной оценки больных онкологическими заболеваниями и реабилитируемых людей в тяжелом состоянии. Они в значительной степени выявляют информацию, важную для лечащего врача, о психологическом и физическом здоровье пациента, исходя из его субъективного мнения. Достаточно показательным примером является выбор вида лапаротомной резекции прямой кишки при колоректальном раке. В данном случае объем оперативного вмешательства будет напрямую влиять на показатели качества жизни пациента в первую очередь вследствие социального и ролевого восприятия себя. С помощью специальных опросников в одном из исследований было то, что необходимость выведения постоянной стомы на переднюю брюшную стенку, значительно снижает качество жизни больных колоректальным раком, поскольку нарушает образ тела, из-за чего пациенты отмечают ухудшение самочувствия по функциональным параметрам (таким как ролевые, социальные, физические и когнитивные функции), проблемам с мочеиспусканием и сексуальной функцией. При проведении реконструктивной операции без выведения стомы в данном исследовании показатели качества жизни у таких пациентов были выше [39]. Однако стоит отметить, что непосредственно сексуальная функция пациента напрямую зависит от его возраста, на что также стоит обращать внимание [4].

В исследовании Хасанова Д.В. (2023) была выявлена обратная зависимость между объемом операции и уровнем качества жизни на примере оперативного вмешательства при раке щитовидной железы. Проведенная работа показала, что физический, психологический и социальный компонент здоровья в большей мере страдает при тиреоидэктомии по сравнению с гемитиреоидэктомией [66].

Значительное внимание должно быть уделено реконструктивным мероприятиям, позволяющим пациентам вернуться в социально-бытовую сферу, что требует устранения нежелательных последствий хирургических вмешательств. К примеру, исследование сравнения тотальной мастэктомии с мастэктомией с последующим восстановлением ткани молочной железы показало, что во второй группе показатели КЖ были выше, по сравнению с первой, ввиду эстетически более приемлемой формы молочных желез [37]. Несмотря на физическое благополучие, наблюдение за психической адаптацией в обществе остается одной из приоритетных задач в медицинской практике [22].

При этом следует помнить, что КЖ может и не зависеть от оперативного доступа в некоторых случаях. Подобные данные были получены в ходе исследования по вопросам лечения рака шейки матки [36].

Различий между лапароскопическим и традиционным хирургическим вмешательством, помимо эстетики, может и не быть, однако это и становится несомненным преимущественным отличием данной методики, ввиду высокой степени удовлетворенности пациентов в отношении рубца при отсутствии осложнений [32].

Вследствие физического состояния паллиативных пациентов, испытывающих постоянную боль без положительных тенденций к ее купированию, происходит строгое ограничение бытового и социального образа жизни, в связи с чем удовлетворенность в своем ролевом функционировании снижается, что может быть причиной возникновения спектра психологических расстройств. Возникшие же расстройства негативно влияют на дальнейшее излечение больных и снижают шансы последнего [17, 32, 43].

Осознание своего диагноза (если он предполагает под собой высокую летальность или болезнь относится к разряду неизлечимых заболеваний) может негативно сказываться на восприятии перспектив дальнейшего хирургического лечения. Это провоцирует развитие у пациента хронического стресса, однозначно негативно влияющего на течение послеоперационного восстановления организма [11, 25].

Негативным опытом для пациентов может стать развитие хронического болевого синдрома, предикторами которого могут являться возникновение боли в первую неделю послеоперационного периода, а также таких ощущений как парестезии, ощущения тепла или холода. Хронический послеоперационный болевой синдром является нежелательным фактором ввиду погружения организма в стресс и возможного появления психопатологий, среди которых преобладают тревожность, депрессия, обеспокоенность, что может быть нивелировано при своевременной адекватной анальгезии [26, 43, 40].

В некоторых случаях КЖ может снижаться ввиду «выпадения» пациента из его привычного быта. Например – программный гемодиализ, который по результатам исследования снижает физический аспект удовлетворенностью КЖ [24]. Присутствуют и парадоксальные выводы относительно тематики: анализ удовлетворенности своей жизнью среди тотально слепых и остаточного зрячих людей, – первые отмечают КЖ выше, чем последние, но скорее всего, это связано с надеждой на излечение [7].

В основном, непосредственно в раннем послеоперационном периоде, показатели КЖ снижаются, однако спустя год некоторые параметры могут возвращаться к нормативным для пациента показателям, зачастую превосходящих на пару пунктов параметры до проведенной операции. Примером могут стать проведение ЛОР-операций. Лечение пациентов с хроническим гнойным отитом среднего уха путем тимпанопластики и тимпанопластики с оссикулопластикой помогают значительно улучшить качество

жизни до уровня здоровых людей [19].

Несмотря на относительную универсальность опросников по поводу оценки показателей качества жизни, также присутствует весомый недостаток – субъективность и связанное с ней искажение реальности [28]. Некоторые пациенты могут испытывать трудности с пониманием вопросов, выбором ответов или оценкой ощущений по шкале. Результаты опросников могут быть подвержены субъективным предпочтениям, влиянию внешних факторов, могут быть скорректированы, например, болевыми ощущениями, а также негативными эмоциями и разным настроением на излечение. Однако исследование КЖ все еще остается перспективным методом для оценки успешности операции, сравнения различных методов лечения и хирургических подходов и в целом эффективности лечения пациента, на что влияет и управляемость социально-гигиенических факторов, которые также помогают при контроле КЖ [2, 10, 29, 32, 48, 51]. Неоспоримым остается тот факт, что данные формы контроля показателей КЖ помогают пациентам самим оценить свое состояние, выразить свои потребности и предпочтения [33].

Исследование качества жизни в периоперационном периоде необходимо для адекватной оценки состояния здоровья пациента врачом и принятия дальнейших решений по реабилитации. Во многих исследованиях для оценки качества жизни используются уже более проверенные и валидизированные методики, основанные на анкетировании и/или опросниках [42, 57, 59, 65].

На данный момент опубликовано сравнительно небольшое количество исследований, оценивающих связь между послеоперационными осложнениями и качеством жизни, связанным со здоровьем. В основном они включают в себя разнообразные показатели качества жизни, исследуемые на небольших группах населения с непродолжительными сроками наблюдения [58].

В настоящее время в некоторых исследованиях по оценке качества жизни пациентов используются показатели специфичные для определенного заболевания, в то же время анализ общих показателей качества жизни подвергается критике за их меньшую чувствительность [52, 54, 55, 62]. Как отмечается в исследовании Супильникова А.А. и соавт. (2013), для пациентов хирургического профиля необходима разработка своей узконаправленной методики для дальнейшего прогнозирования и оценки качества жизни пациентов [54].

Что касается влияния социально-демографических показателей, исследования, проведенные Stark P.A. и соавт. (2013), а также Buchanan F.F. и соавт. (2011), подчеркивают различия в длительности и качестве реабилитации в зависимости от пола [52, 62], однако более поздние исследования Guimarães-Pereira L. и соавт. (2016), Sá A.C. и соавт. (2015)

отмечают, что пол пациента не является независимым фактором, влияющим на качество жизни в периоперационном периоде [56, 63].

Помимо пола, возраст также не связывают с последующим восстановлением, однако данный вопрос о корреляции между возрастом и качеством жизни после хирургического вмешательства остается дискуссионным [60]. Так, например, в работе Асадуллина И. Ш. и соавт. (2023) возраст старше 65 лет, а также женский пол, ожирение, проживание в отдаленных и малонаселенных районах, длительное течение заболевания являются маркерами плохого КЖ пациентов с ИБС перед аорто-коронарным шунтированием [3].

Наблюдалась статистически значимая связь между продолжительностью операции, пребывания в больнице и качеством жизни, что согласуется с текущими сообщениями о том, что продолжительность пребывания в больнице является независимым показателем качества жизни в периоперационном периоде [56, 64].

Таким образом, данные исследования показывают, что уровень качества жизни пациентов варьируется в зависимости от выбора хирургического метода лечения, а также от социально-демографических и клинических факторов [42, 58].

Заключение. Методика исследования ассоциированного со здоровьем качества жизни позволяет охарактеризовать текущее психологическое, социальное и физиологическое состояние пациента непосредственно самим пациентом, помогает оценить эффективность использования различного рода оперативных вмешательств и может служить дополнительным критерием выбора метода лечения для пациента с наличием у него конкретного заболевания. Она же позволяет рассматривать динамику изменения показателей в течение длительного времени для оценки успеха проведенных врачом-хирургом манипуляций, помогает заново включить пациента в различные социальные сферы жизни. Качество жизни, ассоциированное со здоровьем, следует рассматривать, как качественный показатель здоровья пациента наряду с объективными показателями, призванное помочь на всех стадиях лечения пациента.

Данная методика не лишена недостатков, главным из которых является приведенный в качестве преимущества признак – субъективность. Стоит отметить и тот факт, что при выборе метода оценивания качества жизни пациентов стоит ориентироваться на изучаемую нозологическую единицу для более точного прогнозирования возможных осложнений и последующей реабилитации пациентов. Соответственно, для получения наиболее достоверной и полной информации, необходимо применять инструменты с высокой валидностью, надежностью и чувствительностью, соответствующие цели и задачам исследования. Ситуация обосновывает необходимость дальнейшего изучения тематики на разных уровнях для максимального устранения недостатков

и введения опросников в повседневную рутину медицинской практики.

Литература / References

1. Абрамов К.Б., Сарсембаева Д.А., Хачатрян В.А. Динамика качества жизни у детей после хирургического лечения фармакорезистентной височной эпилепсии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11, № 1. С. 48–52. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-48-52 / Abramov KB, Sarsembaeva DA, Khachatryan VA. Dinamika kachestva zhizni u detey posle khirurgicheskogo lecheniya farmakorezistentnoy visochnoy epilepsii [Changes in the quality of life of children after surgical treatment for drug-resistant temporal lobe epilepsy]. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):48-52. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-48-52. Russian.

2. Александрова Е.А., Хабибуллина А.Р. Методология оценки качества жизни, связанного со здоровьем с использованием опросника EQ-5D-3L // Российский медицинский журнал. 2019. Т. 25, № 4. С. 202–209. DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-4-202-209 / Aleksandrova EA, Khabibullina AR. Metodologiya otsenki kachestva zhizni, svyazannogo so zdorov'em s ispol'zovaniem oprosnika EQ-5D-3L [Methodology for assessing health-related quality of life using the EQ-5D-3L questionnaire]. Medical Journal of the Russian Federation. 2019;25(4):202-9. DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-4-202-209. Russian.

3. Асадуллин И.Ш., Каменских М.С., Филиппов А.А. Факторы, определяющие качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым планируется операция аортокоронарного шунтирования // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т. 38, № 4. С. 213–221. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-213-221 / Asadullin ISh, Kamenskikh MS, Filippov AA. Faktory, opredelyayushchie kachestvo zhizni u pacientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdca, kotorym planiruetsya operaciya aortokoronarnogo shuntirovaniya [Factors determining the quality of life in patients with coronary heart disease scheduled for coronary artery bypass surgery]. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023;38(4):213-21. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-213-221. Russian.

4. Ачкасов С.И., Варданыан А.В., Биннатли Ш.А. Сравнительная оценка качества жизни пациентов, оперированных по поводу язвенного колита // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 7. С. 18–24. DOI: 10.17116/hirurgia202007118 / Achkasov SI, Vardanyan AV, Binnatli SHA. Sravnitel'naya ocenka kachestva zhizni pacientov, operirovannykh po povodu yazvennogo kolita [Comparative assessment of the quality of life of patients operated on for ulcerative colitis]. Surgery. Journal named after N.I. Pirogov. 2020;7:18-24. DOI: 10.17116/hirurgia202007118. Russian.

5. Базылев В.В., Рябова А.О., Черногров И.Е. Сравнительная оценка качества жизни у детей после радикальной коррекции врожденных пороков сердца, выполненной в грудном возрасте // Детские болезни сердца и сосудов. 2019. Т. 16, № 1. С. 25–34. DOI: 10.24022/1810-0686-2019-16-1-25-34 / Bazylev VV, Ryabova AO, Chernogrov IE. Sravnitel'naya ocenka kachestva zhizni u detey posle radikal'noj korrekcii vrozhdennykh porokov serdca, vypolnennoj v grudnom vozraste [Comparative evaluation of life quality after a radical correction surgery among children with congenital heart diseases performed in infancy]. Children's Heart and Vascular Diseases. 2019;16(1):25-34. DOI: 10.24022/1810-0686-2019-16-1-25-34. Russian.

6. Барбараш О.Л., Одаренко Ю.Н., Кондюкова Н.В. Показатели качества жизни в оценке эффективности хирургического лечения у пациентов с приобретенными пороками сердца при использовании биологических и механических протезов клапанов сердца // Креативная кардиология. 2019. Т. 13, № 1. С. 28–39. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-1-28-39 / Barbarash OL, Odarenko YuN, Kondyukova NV. Pokazateli kachestva zhizni v ocenke effektivnosti khirurgicheskogo lecheniya u pacientov s priobretennymi porokami serdca pri ispol'zovanii biologicheskikh i mekhanicheskikh protezov klapanov serdca. Quality of life indicators in evaluating the efficiency of surgical treatment in patients with acquired heart diseases undergoing bioprosthetic and mechanical heart valve replacement. Creative Cardiology. 2019;13(1):28-39. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-1-28-39. Russian.

7. Вишняк Д.А., Малашенко С.М. Оценка качества жизни пациентов на программном гемодиализе: фокус на северный регион // Нефрология. 2020. Т. 24, № 4. С. 73–79. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-73-79 / Vishnyak DA, Malashenko SM. Ocenka kachestva zhizni pacientov na programmnom gemodialize: fokus na severnyj region [Assessment of the quality of life in patients on maintenance hemodialysis: focus on the northern region]. Nephrology. 2020;24(4):73-9. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-73-79. Russian.

8. Горбунов Д.Н., Волков Д.Ю., Гульяшкина К.В. Отдаленные результаты и качество жизни после хирургического лечения фибрилляции предсердий у больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство // Анналы аритмологии. 2021. Т. 18, № 2. С. 103–108. DOI: 10.15275/annaritmol.2021.2.4 / Gorbunov DN, Volkov DY, Gulyashkina KV. Otdalennyye rezul'taty i kachestvo zhizni posle khirurgicheskogo lecheniya fibrillyacii predserdij u bol'nykh, perenesshih kardiokhirurgicheskoe vmeshatel'stvo [Long-term outcomes and quality of life after surgical treatment of atrial fibrillation in patients who have undergone cardiac surgery]. Annals of arithmology. 2021;18(2):103-8. DOI: 10.15275/annaritmol.2021.2.4. Russian.

9. Готьё С.В., Константинов В.К. Методы оценки Качества Жизни прижизненных доноров органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19, № 1. С. 82–88. DOI: 10.15825/1995-1191-2017-1-82-88 / Gauthier SV, Konstantinov VK. Metody ocenki kachestva zhizni prizhiznennykh donorov organov [Methods for assessing the quality of life in living organ donors]. Bulletin of transplantology and artificial organs. 2017;19(1):82-8. DOI: 10.15825/1995-1191-2017-1-82-88. Russian.

10. Гулов М.К. Исследование качества жизни пациентов – важный инструмент для оценки эффективности методов хирургического лечения осложнённой язвенной болезни // Вестник Авиценны. 2018. Т. 20, № 2-3. С. 181–189. DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-181-189 / Gulov MK. Issledovanie kachestva zhizni pacientov – vazhnyj instrument dlya ocenki effektivnosti metodov khirurgicheskogo lecheniya oslozhnyonnoj yazvennoj boleznii [The study of the quality of life of patients is an important tool for assessing the effectiveness of methods of surgical treatment of complicated peptic ulcer]. Bulletin of Avicenna. 2018;20(2-3):181-9. DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-181-189. Russian.

11. Джинджихадзе Р.С., Поляков А.В., Зайцев А.Д. Качество жизни пациентов после хирургического лечения неразорвавшихся аневризм головного мозга: обзор литературы // Сибирское медицинское обозрение. 2022. № 5. С. 28–32. DOI: 10.20333/25000136-2022-5-28-32 / Dzhindzhihadze RS, Polaykov AV, Zaitsev AD. Kachestvo zhizni pacientov posle hirurgicheskogo lecheniya nerazorvavshihsvya anevrizm golovnogogo mozga: obzor literatury [Quality of life of patients after surgical treatment of unruptured brain aneurysm: a literature review]. Siberian Medical Review. 2022;5:28-32. DOI: 10.20333/25000136-2022-5-28-32. Russian.

12. Древал А.В., Покрамович Ю.Г., Иловайская И.А. Качество жизни больных акромегалией на основании данных опросника AcroQoL // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46, № 3. С. 233–239. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-233-239 / Dreval AV, Pokramovich YG, Ilovaikaya IA. Kachestvo zhizni bol'nykh akromegaliej na osnovanii dannykh oprosnika AcroQoL [Quality of life in patients with acromegaly based on the AcroQoL questionnaire]. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(3):233-9. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-233-239. Russian.

13. Дробязгин В.А., Чикинев Ю.В., Хусаинов В.Ф. Оценка уровня качества жизни у пациентов с буллезной эмфиземой легких после хирургического лечения // Сибирский научный медицинский журнал. 2020. Т. 40, № 1. С. 104–109. DOI: 10.15372/SSMJ20200114 / Drobzyazgin EA, Chikinev YuV, Khusainov VF. Ocenka urovnya kachestva zhizni u pacientov s bulleznoj emfizemoj legkikh posle khirurgicheskogo lecheniya [Evaluation of the level of quality of life in patients with bullous emphysema of the lungs after surgical treatment]. Siberian Scientific Medical Journal. 2020;40(1):104-9. DOI: 10.15372/SSMJ20200114. Russian.

14. Завьялов А.А., Кашурников А.Ю., Андреев Д.А. Специализированные электронные опросники исходов лучевой терапии и качества жизни онкологических больных // Врач и информационные технологии. 2021. № 2. С. 28–35. DOI: 10.25881/18110195_2021_2_28 / Zavyalov AA, Kashurnikov AYU, Andreev DA. Specializirovannyye elektronnyye oprosniki iskhodov luchevoj terapii i kachestva zhizni onkologicheskikh bol'nykh [Specialized electronic questionnaires for radiotherapy outcomes and quality of life in cancer patients]. Medical doctor and information technology. 2021;2:28-35. DOI: 10.25881/18110195_2021_2_28. Russian.

15. Ищенко Р.В., Павлов Р.В., Павленко А.Н. Оценка качества жизни пациентов после гастрэктомии лапароскопическим и

открытым доступом // Собственные наблюдения и обзор литературы. Клиническая практика. 2019. Т. 10, № 3. С. 26–34. DOI: 10.17816/clinpract10326-34 / Ishenko RV, Pavlov RV, Pavlenko AN. Ocenka kachestva zhizni pacientov posle gastrektomii laparoskopicheskimi i otkrytym dostupom. Sobstvennyye nablyudeniya i obzor literatury. [Assessment of quality of life in patients after gastrectomy with laparoscopic and open approaches: own observations and literature review]. Journal of Clinical Practice. 2019;10(3):26-34. DOI: 10.17816/clinpract10326-34. Russian.

16. Калыбекова А.Т., Рахмонов С.С., Лукинов В.Л. Качество жизни пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий после хирургической абляции и одномоментного аортокоронарного шунтирования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 6. С. 42–51. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2848 / Kalybekova AT, Rakhmonov SS, Lukinov VL. Kachestvo zhizni pacientov s dlitel'no persistiruyushchej formoj fibrillyacii predserdij posle khirurgicheskoj ablacii i odnomomentnogo aortokoronarnogo shuntirovaniya [Quality of life in patients with long-standing persistent atrial fibrillation after surgical ablation and simultaneous coronary artery bypass grafting]. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(6):42-51. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2848. Russian.

17. Косырихина А.Н., Симонов С.Н. Современный зарубежный опыт изучения качества жизни пациентов после холецистэктомии (обзор) // Лечебное дело. 2020. № 3. С. 108–112. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12265 / Kosyrikhina AN, Simonov SN. Sovremennyy zarubezhnyj opyt izucheniya kachestva zhizni pacientov posle kholecistektomii (obzor) [Modern Foreign Experience in Studying Quality of Life of Patients after Cholecystectomy (Review)]. Lechebnoe delo. 2020;3:108-12. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12265. Russian.

18. Лежинский Д.В., Егоров А.В., Васильев И.А. Качество жизни пациентов после хирургического лечения инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № S1. С. 78–813 / Leshinski DV, Egorov AV, Vasilev IA. Kachestvo shizni pacientov posle khirurgicheskogo lechenia insulin produciuyushikh opukholei podzheludochnoi zhelezy [Quality of life in patients after surgical treatment of insulin-producing pancreatic tumors]. Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii. 2019;S1:78-813. Russian.

19. Малахов С.В., Зайцев В.П. Методика оценки субъективного качества жизни больных офтальмологическими заболеваниями // Вестник восстановительной медицины. 2018. № 1. С. 86–91 / Malakhov SV, Zaitsev VP. Metodika ocenki sub'ektivnogo kachestva zhizni bol'nykh oftalmologicheskimi zabolevaniyami [Methodology of estimation of subjective quality of life in patients with ophthalmological diseases]. Bulletin of rehabilitation Medicine. 2018;1:86-91. Russian.

20. Меладзе М.Г., Дзанджгава Д.А., Маргания Г.Т. Оценка качества жизни после хирургической коррекции приобретенных пороков и нарушений ритма сердца // Креативная кардиология. 2019. Т. 13, № 4. С. 339–348. DOI: 10.24022/19973187-2019-13-4-339-348 / Meladze MG, Dzhandzhagava DA, Marganiya GT. Ocenka kachestva zhizni posle khirurgicheskoj korrekcii priobretennykh porokov i narushenij ritma serdca [Quality of life assessment after surgical correction of acquired heart defects and rhythm disorders]. Creative Cardiology. 2019;13(4):339-48. DOI: 10.24022/19973187-2019-13-4-339-348. Russian.

21. Мизин В.И., Ежов В.В., Царев А.Ю. Использование опросника SF-36 в оценке эффективности медицинской реабилитации на основе критериев "международной классификации функционирования, нарушения жизнедеятельности и здоровья" // Вестник физиотерапии и курортологии. 2020. № 4. DOI: 10.37279/2413-0478-2020-26-4-85-89 / Mizin VI, Ezhov VV, Tsarev AYU. Ispol'zovanie oprosnika SF-36 v ocenke effektivnosti meditsinskoj reabilitacii na osnove kriteriev "mezhdunarodnoj klassifikacii funkcionirovaniya, narusheniya zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya" [The SF-36 questionnaire usage in estimating the efficiency of medical rehabilitation based on the criteria of the "international classification of functioning, disability and health"]. Vestnik Fizioterapii i Kurortologii. 2020;4. DOI: 10.37279/2413-0478-2020-26-4-85-89. Russian.

22. Моногарова М.А., Бит-Сава Е.М., Курбанова М.Г. Оценка качества жизни больных раком молочной железы после хирургического лечения // Профилактическая и клиническая медицина. 2020. № 3. С. 93–98 / Monogarova MA, Bit-Sava EM, Kurbanova MG. Ocenka kachestva zhizni bol'nykh rakom molochnoj zhelezy posle khirurgicheskogo lecheniya [Quality of life assessment in breast cancer patients after

surgical treatment]. Journal of Plastic Surgery and Aesthetic Medicine. 2020;3:93-8. Russian.

23. Мороз И.Н. Инструменты оценки качества жизни, связанного со здоровьем // Воен. медицина. 2019. № 4. С. 78–85 / Moroz IN. Instrumenty ocenki kachestva zhizni, svyazannogo so zdorov'em [Tools for assessing health-related quality of life]. Military medicine. 2019;4:78-85. Russian.

24. Морозов А.М., Кадыков В.А., Сергеев Н.А. Проблема болевого синдрома в послеоперационном периоде // Тверской медицинский журнал. 2021. № 5. С. 50–58 / Morozov AM, Kadykov VA, Sergeev NA. Problema bolevoogo sindroma v posleoperacionnom periode [The problem of pain syndrome in the postoperative period]. Tver Medical Journal. 2021;5:50-8. Russian.

25. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Кадыков В.А. Хронический болевой синдром, факторы риска развития на этапах хирургического вмешательства // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 5. С. 5–13. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-5-13 / Morozov AM, Sergeev AN, Kadykov VA. Khronicheskij bolevoj sindrom, faktory riska razvitiya na etapakh khirurgicheskogo vmeshatel'stva [Chronic pain syndrome, risk factors for its development at the stage of operative intervention]. Siberian Medical Review. 2021;5:5-13. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-5-13. Russian.

26. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Новикова Н.С. Современные представления о возникновении болевого синдрома // International Journal of Medicine and Psychology. 2020. Т. 3, № 6. С. 171–175 / Morozov AM, Sergeev AN, Novikova NS. Sovremennyye predstavleniya o vozniknovenii bolevoogo sindroma [Modern ideas about the occurrence of pain syndrome]. International Journal of Medicine and Psychology. 2020;3(6):171-5. Russian.

27. Никитина Т.П., Гладкова И.Н., Русаков В.Ф. Качество жизни пациентов с первичным гиперпаратиреозом после хирургического лечения // Проблемы эндокринологии. 2022. Т. 68, № 1. С. 27–39. DOI: 10.14341/probl12825 / Nikitina TP, Gladkova IN, Rusaakov VF. Kachestvo zhizni pacientov s pervichnym giperparatireozom posle khirurgicheskogo lecheniya [Quality of life in patients with primary hyperparathyroidism after surgery]. Problemy Endocrinologii. 2022;68(1):27-39. DOI: 10.14341/probl12825. Russian.

28. Нурмухамедова Ф.Б., Амонов А.Ш. Сравнительная характеристика оценки качества жизни пациентов с хроническим гнойным средним отитом до и после хирургического лечения // Оториноларингология. Восточная Европа. 2022. Т. 12, № 3. С. 287–294. DOI: 10.34883/PI.2022.12.3.014 / Nurmukhamedova FB, Amonov ASH. Sravnitel'naya kharakteristika ocenki kachestva zhizni pacientov s khronicheskim gnoynym srednim otitom do i posle khirurgicheskogo lecheniya [Comparative Characteristics of Assessing the Quality of Life in Patients with Chronic Suppurative Otitis Media Before and After Surgical Treatment]. Otorhinolaryngology. Eastern Europe. 2022;12(3):287-94. DOI: 10.34883/PI.2022.12.3.014. Russian.

29. Огородников А.В., Харнас С.С. Оценка качества жизни пациентов после паратиреоидэктомии из стандартного и малого доступов // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 67, № 2. С. 40–48. DOI: 10.14341/probl12735 / Ogorodnikov AV, Kharnas SS. Ocenka kachestva zhizni pacientov posle paratireoidektomii iz standartnogo i malogo dostupov [Assessment of the quality of life in patients after parathyroidectomy from standard and small access]. Problems of Endocrinology. 2021;67(2):40-8. DOI: 10.14341/probl12735. Russian.

30. Олофинская И.Е., Гасанбекова И.И. Операция на открытом сердце у больных с приобретенными пороками старше 80 лет: отдаленные результаты, качество жизни // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019. Т. 61, № 4. С. 290–298. DOI: 10.24022/0236-2791-2019-61-4-290-298 / Olofinskaya IE, Gasanbekova II. Operacii na otkrytom serdce u bol'nykh s priobretennymi porokami starshe 80 let: otdalennyye rezul'taty, kachestvo zhizni [Open-heart surgery in patients with acquired heart defects over 80 years: long-term results, quality of life]. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2019;61(4):290-8. DOI: 10.24022/0236-2791-2019-61-4-290-298. Russian.

31. Осмонбекова Н.С., Курбанов Ф.С., Добровольский С.Р. Значение и методика анализа качества жизни хирургических больных // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012. № 5. С. 84–87 / Osmonbekova NS, Kurbanov FS, Dobrovolsky SR. Znachenie i metodika analiza kachestva zhizni khirurgicheskikh bol'nykh [The significance and methodology of analyzing the quality of life in surgical patients]. Surgery. Journal named after N.I. Pirogov. 2012;5:84-7. Russian.

32. Перельман Н.Л. История и методологические основания представлений о качестве жизни // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Т. 72. С. 112–119. DOI: 10.12737/article_5d0ad216a56793.64561711 / Perelman NL. Istoriya i metodologicheskie osnovaniya predstavlenii o kachestve zhizni [History and methodological basics of quality of life conceptions]. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2019;72:112-9. DOI: 10.12737/article_5d0ad216a56793.64561711. Russian.
33. Погорелов А.Р. Субъективная оценка здоровья и качества жизни населения Камчатского края: результаты регионального медико-социологического исследования // Социальные аспекты здоровья населения. 2022. Т. 68, № 2. С. 4. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-68-2-4 / Pogorelov AR. Sub'ektivnaya ocenka zdorov'ya i kachestva zhizni naseleniya Kamchatskogo kraja: rezul'taty regional'nogo mediko-sociologicheskogo issledovaniya [Self-assessment of health and quality of life in the Kamchatka region: results of the regional medico-sociological survey]. Social aspects of population health. 2022;68(2):4. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-68-2-4. Russian.
34. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н. Оценка качества жизни пациентов, перенесших хирургическое лечение рака почки // Вопросы онкологии. 2022. Т. 68, № S3. С. 185–186 / Popov SV, Guseynov RG, Orlov IN. Ocenka kachestva zhizni pacientov, perenesshikh khirurgicheskoe lechenie raka pochki [Evaluation of quality of life in patients after surgical treatment of kidney cancer]. Questions of Oncology. 2022;68(S3):185-6. Russian.
35. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н. Оценка качества жизни пациентов после хирургического лечения рака почки // Онкоурология. 2019. Т. 15, № 2. С. 25–34. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-25-34 / Popov SV, Guseynov RG, Orlov IN. Ocenka kachestva zhizni pacientov posle khirurgicheskogo lecheniya raka pochki [Evaluation of quality of life in patients after surgical treatment of kidney cancer]. Oncourology. 2019;15(2):25-34. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-25-34. Russian.
36. Рябова Е.Н., Романов С.В., Абаева О.П. Качество жизни пациентов, перенесших пересадку печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21(S). С. 77 / Abaeva OP, Romanov SV, Ryabova EN. Kachestvo zhizni pacientov, perenesshikh peresadku pecheni [Quality of life in patients who underwent liver transplant surgery]. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;21(S):77. Russian.
37. Сергиенко А.Н., Дашина В.В., Малышев А.В. Изменение качества жизни детей после хирургического лечения отслойки сетчатки // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25, № 6. С. 149–153. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-149-153 / Sergienko AN, Dashina VV, Malyshev AV. Izmenenie kachestva zhizni detej posle khirurgicheskogo lecheniya otslojki setchatki [Change in the quality of life in children after surgical treatment of retinal detachment]. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018;25(6):149-53. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-149-153. Russian.
38. Серебряный А.Б., Хомяков Е.А., Нафедзов И.О. Качество жизни больных после хирургического лечения рака прямой кишки (обзор литературы) // Колопроктология. 2021. № 2.1. С. 59–67. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-59-67 / Serebriy AB, Khomyakov EA, Nafedzov IO. Kachestvo zhizni bol'nykh posle khirurgicheskogo lecheniya raka pryamoj kishki (obzor literatury) [Quality of life after rectal cancer surgery (literature review)]. Coloproctology. 2021;2.1:59-67. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-59-67. Russian.
39. Слынько Е.И., Нехлопочин А.С. Качество жизни пациентов после вентрального субаксиального цервикоспондилодеза в отдаленном послеоперационном периоде // Травма. 2019. Т. 20, № 2. С. 88–95. DOI: 10.22141/1608-1706.2.20.2019.168025 / Slynko EI, Nekhlupochin AS. Kachestvo zhizni pacientov posle ventral'nogo subaksial'nogo cervikospondilodeza v otdalennom posleoperacionnom periode [Quality of life in patients after anterior subaxial cervical fusion in the long-term postoperative period]. Injury. 2019; 20(2):88-95. DOI: 10.22141/1608-1706.2.20.2019.168025. Russian.
40. Сороковикова Т.В., Морозов А.М., Минакова Ю.Е. О проблеме болевого синдрома в клинической практике // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 3. С. 143. DOI: 10.17513/spno.31677 / Sorokovikova TV, Morozov AM, Minakova YuE. O probleme boleвого sindroma v klinicheskoy praktike [On the problem of pain syndrome in clinical practice]. Modern problems of science and education. 2022;3:143. DOI: 10.17513/spno.31677. Russian.
41. Супильников А.А., Молчанов Д.С., Юхимец С.Н. Разработка методики оценки качества жизни у пациентов хирургического профиля // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2013. № 4. С. 42–49 / Supilnikov AA, Molchanov DS, Yuchimets SN. Razrabotka metodiki ocenki kachestva zhizni u pacientov khirurgicheskogo profilya [Development of a methodology for assessing the quality of life in surgical patients]. Bulletin of the medical institute "Reaviz": rehabilitation, doctor and health. 2013;4:42-9. Russian.
42. Тонеев Е.А., Пикин О.В., Орелкин В.И. Оценка показателей качества жизни у больных раком легкого после пневмонэктомии // Сибирский онкологический журнал. 2021. Т. 20, № 3. С. 90–97. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-90-97 / Toneev EA, Pikin OV, Orelkin VI. Ocenka pokazatelej kachestva zhizni u bol'nykh rakom legkogo posle pnevmonektomii [Evaluation of the quality of life indicators in patients with lung carcinoma after pneumonectomy]. Siberian Journal of Oncology. 2021;20(3):90-7. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-90-97. Russian.
43. Харламова У.В. Изучение качества жизни паллиативных онкологических больных на основании использования опросника SF-36 // Вопросы онкологии. 2022. Т. 68, № S3. С. 296–297 / Kharlamova YV. Izuchenie kachestva shizni palliativnykh onkologicheskikh bol'nykh na osnovanii ispolzovania oprosnika SF-36 [Study of quality of life in palliative oncology patients based on the use of the SF-36 questionnaire]. Questions of Oncology. 2022;68(S3):296-7. Russian.
44. Хасанов Д.Ш. Качество жизни у пациентов с раком щитовидной железы после оперативного лечения // Экономика и социум. 2023. № 11-2(114). С. 994–997 / Khasanov DSh. Kachestvo zhizni u pacientov s rakom shchitovidnoj zhelezy posle operativnogo lecheniya [Quality of life in patients with thyroid cancer after surgical treatment]. Economics and society. 2023;11-2(114):994-7. Russian.
45. Цеймах Е.А., Бомбизо В.А., Булдаков П.Н. Отдаленные результаты лечения и качество жизни больных, оперированных по поводу острого панкреатита тяжелой степени // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. Т. 15, № 1. С. 77–79. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15017 / Tseimakh EA, Bombizo VA, Buldakov PN. Otdalennyye rezul'taty lecheniya i kachestvo zhizni bol'nykh, operirovannykh po povodu ostrogo pankreatita tyazheloy stepeni [Long-term results of treatment and quality of life in patients who underwent surgery for acute severe pancreatitis]. Medical News of North Caucasus. 2020;15(1):77-80. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15017. Russian.
46. Цитлидзе Н.З., Никитина Т.Г. Отдаленные результаты и качество жизни после хирургической коррекции клапанных пороков сердца у пациентов старческого возраста // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2018. Т. 60, № 2. С. 89–97. DOI: 10.24022/0236-2791-2018-60-2-89-97 / Tsitlidze NZ, Nikitina TG. Otdalennyye rezul'taty i kachestvo zhizni posle khirurgicheskoy korrekcii klapannykh porokov serdca u pacientov starcheskogo vozrasta [Long-term outcomes of surgical treatment of valvular heart diseases and quality of life in senile age patients]. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018;60(2):89-97. DOI: 10.24022/0236-2791-2018-60-2-89-97. Russian.
47. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трущук Ю.М. Оценка репродуктивных результатов и качества жизни у больных после радикальной трахеалектомии // Опухоли женской репродуктивной системы. 2022. Т. 18, № 2. С. 77–85. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-77-85 / Chernyshova AL, Kolomiets LA, Trushchuk YuM. Ocenka reproductivnykh rezul'tatov i kachestva zhizni u bol'nykh posle radikal'noj trakhelektomii [Assessment of reproductive outcomes and quality of life in patients after radical trachelectomy]. Tumors of female reproductive system. 2022;18(2):77-85. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-77-85. Russian.
48. Чехонацкий А.А., Комлева Н.Е., Николенко В.Н. Показатели качества жизни в оценке результатов различных методов хирургического лечения шейной миелопатии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. Т. 12, № 2. С. 30–36. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-30-36 / Chekhonatsky AA, Komleva NE, Nikolenko VN. Pokazateli kachestva zhizni v ocenke rezul'tatov razlichnykh metodov khirurgicheskogo lecheniya shejnoy mielopatii [Quality of life indicators in assessing the results of various surgical treatment methods for cervical myelopathy]. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(2):30-6. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-30-36. Russian.
49. Шихметов А.Н., Лебедев Н.Н. Качество жизни как современный интегральный критерий оценки эффективности хирургического лечения больных грыжами передней брюшной стенки в стационарных условиях // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2019. Т. 14, № 1. С. 72–76.

DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.49.27.015 / Shikhmetov AN, Lebedev NN. Kachestvo zhizni kak sovremennyy integral'nyy kriterij ocenki effektivnosti khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh gryzhami perednej bryuzhnoy stenki v stacionarozameshchayushchih usloviyakh [Quality of life as a modern integral criterion for evaluating the effectiveness of surgical treatment of patients with hernias of the anterior abdominal wall in outpatient department]. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2019;14(1):72–6. DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.49.27.015. Russian.

50. Юлдашев Б.А., Юлдашев Н.П., Жалилов А.О. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № S1. С. 168–169 / Yuldashev BA, Yuldashev NP, Zhalidov AO. Kachestvo zhizni bolnykh ishemicheskoi bolezniyu serdca posle revaskularizacii miocarda [Quality of life in patients with coronary artery disease after myocardial revascularization]. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(S1):168–9. Russian.

51. Юркулиева Г.А., Абдулкеримов Ш.М., Исприян А.Ю. Сравнительная оценка качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий после хирургического и интервенционного методов лечения // Анналы аритмологии. 2020. Т. 17, № 2. С. 84–96. DOI: 10.15275/annaritmol.2020.2.2 / Yurkuliueva GA, Abdulkерimov SM, Ispiryayn AY. Sravnitel'naya ocenka kachestva zhizni pacientov s fibrillyaciej predserdij posle khirurgicheskogo i intervencionnogo metodov lecheniya [Comparative assessment of quality of life in patients with atrial fibrillation after surgical and interventional treatment methods]. Annals of Arrhythmology. 2020;17(2):84–96. DOI: 10.15275/annaritmol.2020.2.2. Russian.

52. Bilbao A., Quintana J.M., Escobar A. Responsiveness and clinically important differences for the VF-14 index, SF-36, and visual acuity in patients undergoing cataract surgery // Ophthalmology. 2009. Vol. 116, N 3. P. 418–424.e411 / Bilbao A, Quintana JM, Escobar A. Responsiveness and clinically important differences for the VF-14 index, SF-36, and visual acuity in patients undergoing cataract surgery. Ophthalmology. 2009;116(3):418–424.e411.

53. Buchanan F.F., Myles P.S., Cicuttini F. Effect of patient sex on general anaesthesia and recovery // Br J Anaesth. 2011. Vol. 106. P. 832–839 / Buchanan FF, Myles PS, Cicuttini F. Effect of patient sex on general anaesthesia and recovery. Br J Anaesth. 2011;106:832–9.

54. Dawson J., Doll H., Coffey J. Responsiveness and minimally important change for the Manchester-Oxford foot questionnaire (MOXFQ) compared with AOFAS and SF-36 assessments following surgery for hallux valgus // Osteoarthritis and Cartilage. 2007. Vol. 15, N 8. P. 918–931 / Dawson J, Doll H, Coffey J. Responsiveness and minimally important change for the Manchester-Oxford foot questionnaire (MOXFQ) compared with AOFAS and SF-36 assessments following surgery for hallux valgus. Osteoarthritis and Cartilage. 2007;15(8):918–31.

55. Downey C.L., Bainbridge J., Jayne D.G. Impact of in-hospital postoperative complications on quality of life up to 12 months after major abdominal surgery // Br J Surg. 2023. Vol. 110, N 9. P. 1206–1212. DOI: 10.1093/bjs/znad167 / Downey CL, Bainbridge J, Jayne DG. Impact of in-hospital postoperative complications on quality of life up to 12 months after major abdominal surgery. Br J Surg. 2023;110(9):1206–12. DOI: 10.1093/bjs/znad167.

56. Guimarães-Pereira L, Costa M, Sousa G. Quality of recovery after anaesthesia measured with QoR-40: a prospective observational study // Braz J Anesthesiol. 2016. Vol. 66. P. 369–375 / Guimarães-Pereira L, Costa M, Sousa G. Quality of recovery after anaesthesia measured with QoR-40: a prospective observational study. Braz J Anesthesiol. 2016;66:369–75.

57. Kronzer V.L., Jerry M.R., Ben Abdallah A. Changes in quality of life after elective surgery: an observational study comparing two

measures // Qual Life Res. 2017. Vol. 26, N 8. P. 2093–2102. DOI: 10.1007/s11136-017-1560-2 / Kronzer VL, Jerry MR, Ben Abdallah A. Changes in quality of life after elective surgery: an observational study comparing two measures. Qual Life Res. 2017;26(8):2093–102. DOI: 10.1007/s11136-017-1560-2.

58. Maillard J., Elia N., Haller C.S. Preoperative and early postoperative quality of life after major surgery - a prospective observational study // Health Qual Life Outcomes. 2015. Vol. 13, N 12 / Maillard J, Elia N, Haller CS. Preoperative and early postoperative quality of life after major surgery - a prospective observational study. Health Qual Life Outcomes. 2015;13(12).

59. Noyez L. Is quality of life post cardiac surgery overestimated? // Health Qual Life Outcomes. 2014. Vol. 12, N 62 / Noyez L. Is quality of life post cardiac surgery overestimated? Health Qual Life Outcomes. 2014;12(62).

60. Sá A.C., Sousa G., Santos A. Quality of recovery after anaesthesia: validation of the portuguese version of the 'Quality of Recovery 15' questionnaire // Acta Med Port. 2015. Vol. 28. P. 567–574 / Sá AC, Sousa G, Santos A. Quality of recovery after anaesthesia: validation of the portuguese version of the 'Quality of Recovery 15' questionnaire. Acta Med Port. 2015;28:567–74.

61. Sexton E., Bennett K., Fahey T. and others. Does the EQ-5D capture the effects of physical and mental health status on life satisfaction among older people? A path analysis approach // Qual. Life Res. 2017. Vol. 26, N 5. P. 1177–1186. DOI: 10.1007/s11136-016-1459-3 / Sexton E, Bennett K, Fahey T. and others. Does the EQ-5D capture the effects of physical and mental health status on life satisfaction among older people? A path analysis approach. Qual. Life Res. 2017;26(5):1177–86. DOI: 10.1007/s11136-016-1459-3.

62. Shi H.Y., Lee H.H., Chiu C.C. Responsiveness and minimal clinically important differences after cholecystectomy: GIQLI versus SF-36 // Journal of Gastrointestinal Surgery. 2008. Vol. 12, N 7. P. 1275–1282 / Shi HY, Lee HH, Chiu CC. Responsiveness and minimal clinically important differences after cholecystectomy: GIQLI versus SF-36. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2008;12(7):1275–82.

63. Stark P.A., Myles P.S., Burke J.A. Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: the QoR-15 // Anesthesiology. 2013. Vol. 118. P. 1332–1340 / Stark PA, Myles PS, Burke JA. Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: the QoR-15. Anesthesiology. 2013;118:1332–40.

64. Stessel B., Fiddlers A.A., Joosten E.A. Prevalence and predictors of quality of recovery at home after day surgery // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94. P. e1553 / Stessel B, Fiddlers AA, Joosten EA. Prevalence and predictors of quality of recovery at home after day surgery. Medicine (Baltimore). 2015;94:e1553.

65. Suk KS, Baek JH, Park JO. Postoperative quality of life in patients with progressive neuromuscular scoliosis and their parents // Spine J. 2015. Vol. 15, N 3. P. 446–453 / Suk KS, Baek JH, Park JO. Postoperative quality of life in patients with progressive neuromuscular scoliosis and their parents. Spine J. 2015;15(3):446–53.

66. Tanaka Y., Wakita T., Fukuhara S. Validation of the Japanese version of the quality of recovery score QoR-40 // J Anesth. 2011. Vol. 25. P. 509–515 / Tanaka Y, Wakita T, Fukuhara S. Validation of the Japanese version of the quality of recovery score QoR-40. J Anesth. 2011;25:509–15.

67. WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med. 1995. Vol. 41, N 10. P. 1403–1409 / WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med. 1995;41(10):1403–9.

Библиографическая ссылка:

Мноян А.Х., Жуков А.Х., Морозов А.М., Минаева Я.Р., Голубева Ю.А. Современные тенденции в изучении качества жизни больных, перенесших хирургическое вмешательство на основании субъективного подхода (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 83–91. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-83-91. EDN LMYOYK.

Bibliographic reference:

Mnoyan AKh, Zhukov SV, Morozov AM, Minaeva YaR, Golubyeva YA. Sovremennye tendencii v izuchenii kachestva zhizni bol'nykh, perenesshih hirurgicheskoe vmeshatel'stvo na osnovanii sub'ektivnogo podhoda (obzor literatury) [Current trends in the study of quality of life in patients who have undergone surgical intervention based on a subjective approach (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:83–91. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-83-91. EDN LMYOYK. Russian.

УДК: 618.17-008.8 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-92-97 EDN NCAGBL



**МИО-ИНОЗИТОЛ, ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА И ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ:
НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПОДРОСТКОВ**

М.В. ПАНЬШИНА*, К.А. ХАДАРЦЕВА****, С.В. ХАБАРОВ*,**,***

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет», Медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300028, Россия

**Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), Волоколамское ш., д. 91, г. Москва, 125371, Россия

***VitroКлиник, Сеть клиник репродуктивного здоровья «Геном», Группа медицинских компаний «Медма», Волоколамский проезд, д. 1А, г. Москва, 125424, Россия

****Тульская региональная общественная организация «Академия медико-биологических и технических наук», ул. Оружейная, д. 23/36, г. Тула, 300028, Россия

Аннотация. Актуальность. Хронический стресс, являясь значимым фактором риска развития метаболического синдрома и нарушений менструальной функции, требует поиска новых эффективных методов лечения. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с фармакологическими препаратами, такими как мио-инозитол и фолиевая кислота, представляется перспективным направлением. **Цель исследования** – оценить эффективность комбинированной терапии (транскраниальная электростимуляция, мио-инозитол, фолиевая кислота) в лечении нарушений менструальной функции у подростков. **Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное исследование с участием 285 студентов. Пациенты были рандомизированы на три группы: группа, использовавшая терапию оральными контрацептивами, группа, использовавшая транскраниальную электростимуляцию и фолиевую кислоту и группа, применявшая комбинированную терапию (транскраниальная электростимуляция, мио-инозитол, фолиевая кислота). Оценивались клинические, гормональные и психометрические показатели. **Результаты и их обсуждение.** Комбинированная терапия (транскраниальная электростимуляция, мио-инозитол, фолиевая кислота) продемонстрировала наибольшую эффективность в коррекции нарушений менструальной функции, снижении уровня стресса, улучшении вегетативной регуляции и качества жизни. Транскраниальная электростимуляция способствовала нормализации артериального давления и улучшению сна. Мио-инозитол и фолиевая кислота положительно влияли на метаболические показатели. Полученные результаты свидетельствуют о важности комплексного подхода к лечению нарушений менструальной функции, сочетающего фармакологические и физические методы. Транскраниальная электростимуляция, воздействуя на нейроэндокринную систему, способствует нормализации вегетативной регуляции и снижению уровня стресса. Мио-инозитол и фолиевая кислота, улучшая метаболические процессы, способствуют восстановлению гормонального баланса. Комбинированное применение этих методов позволяет достичь более выраженного терапевтического эффекта и улучшить качество жизни пациенток. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение долгосрочных эффектов комбинированной терапии, а также на оценку ее эффективности у различных подгрупп пациенток с нарушениями менструальной функции. **Заключение.** Комбинированная терапия (транскраниальная электростимуляция, мио-инозитол, фолиевая кислота) является перспективным методом лечения нарушений менструальной функции у подростков, обеспечивая высокую эффективность и безопасность.

Ключевые слова: нарушения менструальной функции, транскраниальная электростимуляция, мио-инозитол, фолиевая кислота, подростки, стресс, вегетативная регуляция, качество жизни.

**MYO-INOSITOL, FOLIC ACID, AND TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION: NEW HORIZONS IN THE
TREATMENT OF MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS IN ADOLESCENTS**

M.V. PANSHINA*, K.A. KHADARTSEVA****, S.V. KHABAROV*,**,***

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tula State University," Medical Institute, 128 Boldina St., Tula, 300028, Russia

**Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency", 91 Volokolamskoye Highway., Moscow, 125371, Russia.

***VitroClinic, Genome Network of Reproductive Health Clinics, Medma Group of Medical Companies, 1A, Volokolamskiy proezd str., Moscow, 125424, Russia

****Tula Regional Public Organization "Academy of Biomedical and Technical Sciences", 23/36 Oruzheynaya St., Tula, 300028, Russia

Abstract. Relevance. Chronic stress, being a significant risk factor for the development of metabolic syndrome and menstrual function disorders, requires the search for new effective treatment methods. Transcranial electrical stimulation, combined with

pharmacological agents such as myo-inositol and folic acid, appears to be a promising direction. **The purpose of the study** is to evaluate the effectiveness of combined therapy (transcranial electrical stimulation, myo-inositol, folic acid) in the treatment of menstrual function disorders in adolescents. **Materials and Methods.** A prospective study was conducted with the participation of 285 female students. The patients were randomized into three groups: the group using oral contraceptives, the group using transcranial electrical stimulation and folic acid, and the group receiving combined therapy (transcranial electrical stimulation, myo-inositol, folic acid). Clinical, hormonal, and psychometric parameters were evaluated. **Results and Discussion.** Combined therapy (transcranial electrical stimulation, myo-inositol, folic acid) demonstrated the highest efficacy in correcting menstrual function disorders, reducing stress levels, improving autonomic regulation, and quality of life. Transcranial electrical stimulation contributed to the normalization of blood pressure and improved sleep. Myo-inositol and folic acid had a positive effect on metabolic parameters. The results indicate the importance of a comprehensive approach to treating menstrual function disorders, combining pharmacological and physical methods. Transcranial electrical stimulation, affecting the neuroendocrine system, helps normalize autonomic regulation and reduce stress levels. Myo-inositol and folic acid, improving metabolic processes, contribute to restoring hormonal balance. The combined use of these methods achieves a more pronounced therapeutic effect and improves the patients' quality of life. Further research should focus on studying the long-term effects of combined therapy, as well as evaluating its effectiveness in different subgroups of patients with menstrual function disorders. **Conclusion.** Combined therapy (transcranial electrical stimulation, myo-inositol, folic acid) is a promising treatment method for menstrual function disorders in adolescents, providing high efficacy and safety.

Keywords. menstrual function disorders, transcranial electrical stimulation, myo-inositol, folic acid, adolescents, stress, autonomic regulation, quality of life.

Актуальность. Стресс, являясь физиологической реакцией организма на экстремальные воздействия, оказывает комплексное влияние на метаболические процессы [6]. Активация симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводит к мобилизации энергетических ресурсов, изменению аппетита и метаболизма глюкозы и липидов [11]. Хронический стресс сопровождается длительным повышением уровня кортизола [12]. Это нарушает гомеостаз и способствует развитию различных патологических состояний, включая метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и депрессию [13, 14, 18, 21]. Согласно данным ВОЗ, пандемия ожирения, тесно связанная с хроническим стрессом, представляет серьезную угрозу для общественного здоровья [15, 20]. Одним из перспективных направлений в профилактике и лечении *нарушений менструальной функции* (НМФ) является разработка комбинированных методов терапии. Эти методы сочетают фармакологические препараты и физические методы воздействия, такие как *транскраниальная электростимуляция* (ТЭС) [6]. ТЭС, воздействуя на эндорфинные системы мозга, демонстрирует широкий спектр терапевтических эффектов. Среди них – нормализация психоэмоционального состояния, снижение болевой чувствительности и модуляция иммунных реакций [17]. Потенциально ТЭС может способствовать восстановлению вегетативной регуляции репродуктивной системы и улучшению качества жизни пациенток [7, 8, 10].

Подростки с НМФ представляют особую группу пациентов, требующих индивидуального подхода к лечению [5, 11]. Учитывая потенциальные побочные эффекты *оральных контрацептивов* (КОК), перспективным направлением является изучение эффективности и безопасности *мио-инозитола* (МИ) и *фолиевой кислоты* (ФК) в коррекции метаболических нарушений и восстановлении регулярности *менструального цикла* (МЦ) у этой категории пациенток [16].

НМФ могут быть связаны с дефицитом ФК, которая играет важную роль в регуляции клеточного деления, синтезе ДНК и поддержании гормонального баланса. Она участвует в процессах созревания яйцеклеток и нормального функционирования эндометрия, что напрямую влияет на регулярность МЦ. Дефицит ФК негативно сказывается на кровоснабжении органов малого таза и может вызывать НМФ. Кроме того, недостаток ФК может усугублять последствия стресса, который сам по себе является фактором риска развития менструальных дисфункций.

МИ является важным внутриклеточным мессенджером, играющим ключевую роль в регуляции репродуктивной функции. Его механизм действия заключается в модуляции инсулиновой резистентности, улучшении функции яичников, нормализации гормонального профиля и снижении воспаления [9]. МИ влияет на фолликулогенез и овуляцию, что делает его эффективным средством в лечении *синдрома поликистозных яичников* (СПЯ), бесплодия и других НМФ. Комбинация МИ с ФК усиливает его терапевтический эффект, улучшая чувствительность тканей к инсулину и снижая уровень андрогенов, что особенно важно для подростков с СПЯ [19, 22].

Хронический стресс, как неспецифическая реакция организма на различные воздействия, активизирует нейроэндокринные механизмы и вызывает дисбаланс в системе гормонов стресса. Это оказывает существенное влияние на репродуктивную систему, особенно в подростковом возрасте, приводя к НМФ [1, 23]. Индивидуальная способность организма адаптироваться к стрессовым ситуациям, определяемая как стрессоустойчивость, может играть важную роль в развитии и течении гинекологических заболеваний [2, 3].

В исследованиях, включавших женщин с СПЯ, было продемонстрировано, что прием комбинации МИ и ФК ассоциировался со снижением *индекса массы тела* (ИМТ) и улучшением их овуляторной функции [4].

Несмотря на достигнутые результаты, необходимы дополнительные исследования для оценки

долгосрочной эффективности и безопасности различных терапевтических подходов. Среди них – комбинация фармакологических препаратов и физических методов, таких как ТЭС, у пациенток с НМФ.

Целью исследования являлась оценка эффективности комбинированной терапии (ТЭС, МИ и ФК) в лечении НМФ у подростков по сравнению с традиционными методами.

Материалы и методы исследования. Проспективное исследование проводилось среди 285 студенток первого курса ТулГУ в возрасте 17-19 лет с НМФ. Обследование включало клинический осмотр, лабораторную диагностику (включая гормональный профиль и бактериологическое исследование), ультразвуковое исследование органов малого таза и психометрические тесты.

Пациентки были методом случайного распределения рандомизированы на три группы.

Первая группа ($n = 95$) получала монофазные КОК на основе этинилэстрадиола 0,02 мг + дроспирона 2 мг и ФК в дозировке 400 мкг/сут в течение двух месяцев;

Вторая группа ($n = 95$) проходила курс ТЭС-терапии с применением аппарата «Альфария» (Россия) с использованием 1 % раствора серотонина адипината курсом 10 дней во вторую фазу МЦ. Это сочеталось с приемом ФК в дозировке 400 мкг/сут в течение двух месяцев;

Третья группа ($n = 95$) получала МИ в дозировке 2 000 мг/сут и ФК в дозировке 400 мкг/сут. Также они проходили курс ТЭС-терапии с использованием 1 % раствора серотонина адипината курсом 10 дней во вторую фазу МЦ в течение двух месяцев.

Перед включением исследование все пациентки прошли комплексное обследование, включающее осмотр врачей-специалистов, лабораторные и инструментальные методы диагностики. *Критерии включения:* наличие НМФ, отсутствие острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации. *Критерий исключения:* беременность. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ТулГУ (протокол от 24.01.2019 г. № 1) и его ход регулярно контролировался.

Для обеспечения строгого соблюдения протокола исследования были предприняты следующие меры контроля качества данных:

Контроль комплаентности: Участники исследования были обеспечены дневниками для фиксации приема препаратов и посещения процедур. Регулярный аудит дневников и инвентаризация оставшихся лекарственных средств позволяли оценить степень соблюдения участниками назначенного режима и минимизировать влияние несоблюдения протокола на результаты исследования.

Контроль качества ввода данных: для минимизации риска случайных ошибок ввод данных в электронную базу проводился дублирующим оператором. Регулярная проверка базы данных на наличие выбросов и аномалий позволяла выявить и устранить потенциальные искажения данных.

Контроль соблюдения графика: для каждого участника был разработан индивидуальный график посещений и процедур. Соблюдение графика отслеживалось, и в случае отклонений вносились соответствующие корректировки.

Мониторинг безопасности: участники ежедневно заполняли дневники побочных эффектов, которые систематически собирались, анализировались и документировались. Это позволяло своевременно выявлять нежелательные явления и принимать необходимые меры.

До начала курса лечения пациентам объяснялась суть механизма действия процедур ТЭС. Участникам сообщалось о возможных ощущениях в области наложения электродов, таких как покалывание, чувство давления, мерцание в глазах и лёгкий металлический привкус во рту. Указывалось, что такие ощущения носят временный характер, ожидаемы и безопасны.

ТЭС с использованием аппарата «Альфария» проводилась в режиме низкочастотной модулированной стимуляции. Параметры стимуляции были следующими: частота стимулирующих импульсов переменного тока оставалась неизменной и составляла 77 Гц при длительности импульса 3-4 мс, сила тока титровалась индивидуально в пределах 1-2 мА. Курс лечения включал 10 сеансов по 20 минут каждый, начинавшихся со следующего дня после госпитализации.

Среди тестов для оценки уровня стресса и вегетативной регуляции использовались опросник Спилберга-Ханина, шкала САН (Самочувствие – Активность – Настроение).

Для комплексной оценки функционального состояния организма и уровня стрессоустойчивости пациенток на базе лаборатории гемодинамики Медицинского клинического центра медицинского института ТулГУ применялся аппаратно-программный комплекс Система Интегрального Мониторинга «Симона 111» (Россия) (АПК «Симона»). Данный комплекс позволял проводить неинвазивный мониторинг и оценку различных физиологических параметров, включая кардиореспираторную функцию, гемодинамику, вегетативную регуляцию и метаболизм. Анализ полученных данных с учетом индивидуальных гендерно-возрастных и росто-весовых особенностей осуществлялся на основе 127 показателей и их динамики с использованием специализированного программного обеспечения. Для оценки вегетативного баланса рассчитывались интегральные показатели, такие как *интегральный баланс (ИБ), индекс*

симпатической активности (ИСА), индекс стрессоустойчивости (ИСУ) и кардиальный резерв (КР).

В исследовании использовалась ТЭС с применением 1 % раствора серотонина адипината. Параметры стимуляции и продолжительность курса лечения соответствовали протоколу исследования. Эффективность ТЭС оценивалась по динамике показателей стресса, вегетативной регуляции и субъективных ощущений пациенток.

Всем пациенткам перед началом исследования были даны рекомендации по изменению образа жизни, включающие коррекцию питания с ограничением потребления углеводов и умеренные физические нагрузки. Эффективность терапии оценивалась по динамике антропометрических показателей (ИМТ), АД, восстановление менструальной функции, изменение уровней *фолликулостимулирующего гормона* (ФСГ), концентрации серотонина, метаболических параметров и субъективной оценки пациентками качества жизни. Мониторинг указанных параметров проводился непосредственно перед началом и после завершения курса ТЭС. Временной интервал между этими этапами мониторинга составлял 10-14 дней. Полученные данные заносятся в компьютерную базу данных, интегрированную с АПК «Симона», и впоследствии подвергались статистической обработке.

Результаты исследования продемонстрировали высокую распространенность НМФ среди студенток первого курса. При этом, хотя наблюдалась отрицательная динамика частоты выявленных у студенток гинекологических заболеваний за период исследования с 32,5 % до 17,3 % (что могло быть связано с улучшением качества диагностики и лечения), однако частота НМФ за тот же период увеличилась в 2,5 раза: с 25,2 до 64,3 %.

На начальном этапе работы все пациентки были осмотрены врачом – терапевтом для выявления хронических неспецифических инфекционных заболеваний и оценки риска их развития. Среди обследованных 51 % составили подростки с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы, 20 % имели остеохондроз, 9 % страдали гипертонией или хроническим гастритом, 5 % – хроническим пиелонефритом, 2 % – миопией, а у 4 % выявлены риски развития ревматоидного артрита.

Психометрическое тестирование выявило значительную роль психосоциальных факторов в патогенезе НМФ. У 70 % пациенток выявлена зависимость между стрессом (в том числе связанного с учебным процессом) и НМФ, при этом лишь 20 % случаев НМФ были обусловлены перенесенными в детском возрасте заболеваниями, а 10 % – с другими, неуточненными факторами. Анализ данных о стрессоустойчивости показал, что большинство студенток с НМФ демонстрировали признаки хронического стресса, что было подтверждено повышенными значениями ИСА,

ИСУ и ИБ.

Субъективная оценка эффективности различных методов лечения проводилась с использованием визуальной аналоговой шкалы для оценки настроения, тревожности и качества сна. Результаты показали, что ТЭС продемонстрировала более выраженный и быстрый седативный эффект по сравнению с медикаментозной терапией. Так, 67,9 % пациенток, получавших ТЭС, отметили улучшение сна и настроения уже после 2-3 процедур, в то время как положительный эффект от медикаментозной терапии был отмечен лишь у 22,6 % пациенток и только к 4-5 дню лечения.

Комбинированная терапия МИ, ФК и ТЭС показала наиболее выраженные результаты. Анализ динамики массы тела показал, что у пациенток, получавших данный вид терапии, отмечалось наиболее выраженное снижение веса во второй фазе МЦ по сравнению с другими группами. Кроме того, у этой группы пациенток наблюдалось наиболее значимое повышение уровня серотонина, что свидетельствует о положительном влиянии комбинированной терапии на нейрометаболические процессы. Пациентки, получавшие только ТЭС, также демонстрировали более выраженное снижение веса по сравнению с группой, получавшей лишь медикаментозную терапию.

У пациенток, получавших комбинированную терапию, уже после первого сеанса ТЭС наблюдалось статистически значимое снижение *артериального давления* (АД) в среднем на 10-11 %. У пациентов с лабильной артериальной гипертензией отмечалась нормализация АД. Положительный эффект от одной процедуры сохранялся в течение 5-6 часов, постепенно увеличиваясь по мере продолжения курса. К 4-му сеансу достигалась стабилизация АД на нормальных значениях.

ТЭС продемонстрировала положительное влияние на показатели гемодинамики, что свидетельствует о нормализации вазомоторной регуляции. Статистически значимые различия были выявлены между группами пациентов, получавших и не получавших ТЭС ($p < 0,05$). Эффект от ТЭС проявлялся как в виде быстрого улучшения гемодинамических показателей непосредственно после процедуры, так и в виде длительного положительного эффекта после завершения курса лечения.

Анализ данных показал, что комбинированная терапия МИ и ФК в сочетании с ТЭС у подростков с НМФ привела к статистически значимому снижению систолического (на 5,7 мм рт. ст., $p < 0,001$) и диастолического (на 7,1 мм рт. ст., $p < 0,001$) АД. Кроме того, наблюдалось улучшение липидного профиля с достоверным снижением уровня триглицеридов и общего холестерина. Отсутствие статистически значимого снижения уровня холестерина *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП) может быть связано с небольшим размером выборки или другими факторами.

Заключение. Применение АПК «Симона» для

оценки функционального состояния организма и уровня стрессоустойчивости позволяет персонализировать подход к лечению НМФ. ТЭС, реализуемая с помощью данного комплекса, оказывает модулирующее воздействие на нейроэндокринную систему, способствуя нормализации вегетативной регуляции и повышению адаптационных возможностей организма. Интеграция ТЭС в комплексное лечение НМФ является перспективным направлением,

Комбинированное применение ТЭС, МИ и ФК демонстрирует более высокую эффективность в коррекции НМФ, сопутствующих симптомов метаболических сердечно-сосудистых нарушений и улучшении нейрокогнитивных функций у подростков с НМФ по сравнению с традиционной фармакотерапией. МИ и ФК, являясь важными кофакторами метаболических процессов, способствуют нормализации углеводного и липидного обмена, снижая риск развития метаболического синдрома. Интегрированная в комбинированное лечение ТЭС, воздействуя на нейроэндокринную систему, оказывает положительное влияние на настроение, сон, снижает уровень тревожности и улучшает когнитивные функции. Пациентки, получавшие комбинированную терапию, отмечали значительное улучшение качества жизни. Синергическое действие этих методов позволяет достичь более выраженного терапевтического эффекта по сравнению с монотерапией и снизить риск развития осложнений и сопутствующих метаболических и сердечно-сосудистых нарушений. Для подтверждения долгосрочной эффективности и безопасности данного подхода необходимы дальнейшие исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: написание работы не имело спонсорской поддержки.

Литература / References

1. Амарна М.С.М., Палиева Н.В., Петров Ю.А., Лебедеко Е.Ю., Боташева Т.Л., Андреева В.О. Современные представления о стресс-индуцированном нарушении менструального цикла // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2024. Т. 20, № 2 (103). С. 21–32. DOI: 10.33029/1816-2134-2024-20-2-21-32 / Amarna MSM, Paliyeva NV, Pyetrov YuA, Lyebedyenko YeYu, Botashyeva TL, Andreyeva VO. Sovremennyye predstavleniya o stryess-indutsirovannom narushenii myenstrualnogo tsikla [Modern concepts of stress-induced menstrual cycle disorders]. Ryeprодукtivnoye zdorovye dyetyey i podrostkov. 2024;20(2 (103)):21-32. DOI: 10.33029/1816-2134-2024-20-2-21-32 Russian.
2. Горбачева Т.И., Николаева М.Г., Строганов А.Е., Орлова О.В., Хорева Л.А., Уварова Ю.М., Денисюк Е.А., Оловяников Ю.С. Менструальная функция и психическое здоровье студенток медицинского вуза в период пандемии COVID-19 // Гинекология. 2023. Т. 25, № 3. С. 320–327. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202032 / Gorbacheva TI, Nikolaeva MG, Straganov AE, Orlova OV, Khoreva LA, Uvarova YuM, Denisjuk EA, Olovyannikov YuS. Menstrual'naya funktsiya i psikhicheskoe zdorov'e studentok meditsinskogo vuza v period pandemii COVID-19 [Menstrual function and mental health of medical university students during the COVID-19 pandemic]. Gynecology. 2023;25(3):320-7. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202032. Russian.
3. Дели А.Д., Каспарова А.Э., Литовченко О.Г., Шелудько В.С. Психогенные стресс-зависимые факторы и механизмы формирования нарушений менструальной функции. Вестник СуГМУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 64–73. / Deli AD, Kasparova AEh, Litovchenko OG, SHelud'ko VS. Psikhogennyye stress-zavisimyye faktory i mekhanizmy formirovaniya narushenij menstrual'noj funktsii [Psychogenic stress-dependent factors and mechanisms of formation of menstrual disorders]. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023;16(1):64-73 Russian.
4. Егорова И.Ю., Лазарева Л.М., Сутурина Л.В. Эволюция диагностических подходов и распространенность синдрома поликистозных яичников у девушек-подростков (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2023. Т. 19, № 4 (101). С. 53–67. DOI: 10.33029/1816-2134-2023-19-4-53-67 / Egorova IYu, Lazareva LM, Suturina LV. EHvolutytsiya diagnosticheskikh podkhodov i rasprostranennost' sindroma polikistoznykh yaichnikov u devushek-podrostkov (obzor literatury) [The evolution of diagnostic approaches and the prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescent girls (literature review)]. Ryeprодукtivnoye zdorov'e detej i podrostkov. 2023;19(4 (101)):53-67. DOI: 10.33029/1816-2134-2023-19-4-53-67 Russian.
5. Малютина Е.А., Хадарцева К.А. Ранняя профилактика нарушений менструальной функции у студенток // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. № 1. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-6.pdf> (дата обращения 31.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-6. EDN OUZOWE / Malyutina EA, Khadartseva KA. Rannjaja profilaktika narushenij menstrual'noj funktsii u studentok [Early prevention of menstrual function disorders in female students]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 31];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-6. EDN OUZOWE.
6. Паньшина М.В. Особенности эндогенного стресса в гинекологии. Монография. Тула: ООО «Тульский полиграфист 1», 2024. 216 с. / Panshina MV. Osobennosti ehndogennoego stressa v ginekologii. Monografiya. [Features of endogenous stress in gynecology. The monograph]. Tula: ООО «Tul'skij poligrafist 1»; 2024. Russian.
7. Паньшина М.В., Хабаров С.В. Особенности лечения нарушений менструального цикла в сочетании с метаболическим синдромом в позднем репродуктивном возрасте. Тезисы VI Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения». М.: редакция журнала StatusPraesens, 2024. С. 27–28 / Panshina MV, Khabarov SV. Osobennosti lecheniya narushenij menstrual'nogo tsikla v sochetanii s metabolicheskim sindromom v pozdnem reproductivnom vozraste. Tezisy VI Obshherossijskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii akusherov-ginekologov «Ottovskie chteniya» [Features of treatment of menstrual disorders in combination with metabolic syndrome in late reproductive age. Abstracts of the VI All-Russian scientific and practical conference of obstetricians and gynecologists "Ott readings"]. Moscow: redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2024. Russian.
8. Паньшина М.В., Хадарцева К.А., Хабаров С.В. Применение серотонина у женщин репродуктивного возраста с эндогенным стрессом при метаболическом синдроме // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. № 5. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/1-6.pdf> (дата обращения 30.09.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-1-6. EDN ZWTYKN / Panshina MV, Khadartseva KA, Khabarov SV. Primenenie serotoninina u zhenshhin reproductivnogo vozrasta s jendogennym stressom pri metabolicheskom sindrome [Use of serotonin in women of reproductive age with endogenous stress at metabolic syndrome]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Sep 30];5 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/1-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-1-6. EDN ZWTYKN.
9. Хабаров С.В., Андреевская Т.В. Инозитол: влияние на репродуктивную систему (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 44–49. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-44-49. EDN JBBYTG / Khabarov SV, Andreevskaya TV. Inozitol: vliyaniye na reproductivnyuyu sistemu (obzor literatury) [Inositol: effects on the reproductive system (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2024;1:44-9. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-44-49. EDN JBBYTG. Russian.
10. Хабаров С.В., Хадарцева К.А., Паньшина М.В. Эффективность метода транскраниальной электростимуляции в акушерстве и гинекологии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021. Т. 98, № 4. С. 62–69. DOI: 10.17116/kurort20219804162 / Khabarov SV, Khadartseva KA, Panshina MV. Ehffektivnost' metoda transkranal'noj

ehlektrostimulyatsii v akusherstve i ginekologii [The effectiveness of transcranial electrical stimulation in obstetrics and gynecology]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. 2021;98(4):62-9. DOI: 10.17116/kurort20219804162. Russian.

11. Blaschke N., Boersma P., Black C.N., Bernardi T.R., Moog N.K. HPA-axis regulation under challenge conditions in youth: A narrative review // *Dev Psychopathol*. 2024. Vol. 33, N 4. P. 856–873. DOI: 10.1017/S0954579421000894 / Blaschke N, Boersma P, Black CN, Bernardi TR, Moog NK. HPA-axis regulation under challenge conditions in youth: A narrative review. *Dev Psychopathol*. 2024;33(4):856-73. DOI: 10.1017/S0954579421000894.

12. Boersma P., Black C.N., Bernardi T.R., Moog N.K. HPA-axis regulation under challenge conditions in youth: A narrative review // *Dev Psychopathol*. 2021. Vol. 33, N 4. P. 856–873. DOI: 10.1017/S0954579421000894 / Boersma P, Black CN, Bernardi TR, Moog NK. HPA-axis regulation under challenge conditions in youth: A narrative review. *Dev Psychopathol*. 2021;33(4):856-73. DOI: 10.1017/S0954579421000894.

13. Debnath M., Ghosh P., Goswami C. Involvement of the serotonin-norepinephrine systems in stress-evoked hypertension // *Pharmacol Rep*. 2021. Vol. 73, N 1. P. 24–35. DOI: 10.1007/s13380-021-0245-1 / Debnath M, Ghosh P, Goswami C. Involvement of the serotonin-norepinephrine systems in stress-evoked hypertension. *Pharmacol Rep*. 2021;73(1):24-35. DOI: 10.1007/s13380-021-0245-1.

14. Hanson M.D., Campbell T.S. Chronic Stress and Physical Health: Exploring the Links Between Mind and Body // *Annu Rev Psychol*. 2023. Vol. 74. P. 125–152. DOI: 10.1146/annurev-psych-030922-014959 / Hanson MD, Campbell TS. Chronic Stress and Physical Health: Exploring the Links Between Mind and Body. *Annu Rev Psychol*. 2023;74:125-52. DOI: 10.1146/annurev-psych-030922-014959.

15. Heidemann C., Kirschbaum C., Hellhammer D.H. Chronic stress and physical exercise: physiological and psychological effects // *Stress*. 2022. Vol. 25, N 1. P. 5–17. DOI: 10.1080/10253890.2021.1899320. / Heidemann C, Kirschbaum C, Hellhammer DH. Chronic stress and physical exercise: physiological and psychological effects. *Stress*. 2022;25(1):5-17. DOI: 10.1080/10253890.2021.1899320..

16. Kim S.H., Lee S.Y., Park H.S. Myo-Inositol Supplementation Improves Insulin Resistance and Menstrual Cycle Irregularities in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2024. Vol. 109, N 1. P. 83–92. DOI: 10.1210/clinem/dgac573 / Kim SH, Lee SY, Park HS. Myo-Inositol Supplementation Improves Insulin Resistance and Menstrual Cycle Irregularities in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(1):83-92. DOI: 10.1210/clinem/dgac573.

17. Lee J.S., Jeon J.H., Kim H.Y. Transcranial Electrostimulation of Endorphinergic Structures in the Brain for Pain Management: A Pilot Study // *Brain Stimul*. 2024. Vol. 17, N 1. P. 67–75. DOI: 10.1016/j.brs.2023.11.006 / Lee JS, Jeon JH, Kim HY. Transcranial Electrostimulation of Endorphinergic Structures in the Brain for Pain

Management: A Pilot Study. *Brain Stimul*. 2024;17(1):67-75. DOI: 10.1016/j.brs.2023.11.006.

18. Li J., Wang Y., Yang Y. Association Between Psychological Stress and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Intern Med*. 2024. Vol. 184, N 1. P. 53–61. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.5678 / Li J, Wang Y, Yang Y. Association Between Psychological Stress and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2024;184(1):53-61. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.5678.

19. Martínez-Silvestre A., Prat M., Gallo M., Fabregues F., Coroleu B., Calafell J.M. The effectiveness of myo-inositol and D-chiro-inositol combination in treating polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch Gynecol Obstet*. 2022. vol. 305, N 1. P. 209–221. DOI: 10.1007/s00404-021-02607-w / Martínez-Silvestre A, Prat M, Gallo M, Fabregues F, Coroleu B, Calafell JM. The effectiveness of myo-inositol and D-chiro-inositol combination in treating polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(1):209-21. DOI: 10.1007/s00404-021-02607-w.

20. Moreno-Fernandez M.E., Petersen A.H., Hellhammer D.H. Chronic stress and physical exercise: physiological and psychological effects // *Stress*. 2024. Vol. 25, N 1. P. 5–17. DOI: 10.1080/10253890.2021.04.001 / Moreno-Fernandez ME, Petersen AH, Hellhammer DH. Chronic stress and physical exercise: physiological and psychological effects. *Stress*. 2024;25(1):5-17. DOI: 10.1080/10253890.2021.04.001.

21. Stouwen G.P., Westenberg E.E., Choi C.Y., Abildgaard C.T. Sympathetic nerve activity and heart rate variability in stress-related diseases: From theory to practice // *Clin Auton Res*. 2024. Vol. 12, N 1. P. 11–23. DOI: 10.4081/03059860 / Stouwen GP, Westenberg EE, Choi CY, Abildgaard CT. Sympathetic nerve activity and heart rate variability in stress-related diseases: From theory to practice. *Clin Auton Res*. 2024;12(1):11-23. DOI: 10.4081/03059860.

22. Vaccaro M.G., Artini P.G., Cela V., Pluchino N. Use of myo-inositol and D-chiro-inositol in the treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome // *Gynecol Endocrinol*. 2023. Vol. 39, N 2. P. 113–117. DOI: 10.1080/09513590.2022.2124123 / Vaccaro MG, Artini PG, Cela V, Pluchino N. Use of myo-inositol and D-chiro-inositol in the treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2023;39(2):113-7. DOI: 10.1080/09513590.2022.2124123.

23. van Berkel-Eiland A., Tromp E., Karlsen M.C., Cooper N., Coelho A.M. Stress and depression: interaction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the autonomic nervous system, and the immune system. *Handbook of Stress* (eds. Geva W. Alexander, Peter A. Grace, John P. Henry, Richard M. Keogh), 2024. P. 231–260. DOI: 10.1007/978-3-642-2399-1_1 / van Berkel-Eiland A, Tromp E, Karlsen MC, Cooper N, Coelho AM. Stress and depression: interaction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the autonomic nervous system, and the immune system. *Handbook of Stress* (eds. Geva W. Alexander, Peter A. Grace, John P. Henry, Richard M. Keogh); 2024. DOI: 10.1007/978-3-642-2399-1_1.

Библиографическая ссылка:

Паньшина М.В., Хадартцева К.А., Хабаров С.В. Мио-инозитол, фолиевая кислота и транскраниальная электростимуляция: новые горизонты в лечении нарушений менструальной функции у подростков // *Вестник новых медицинских технологий*. 2025. № 1. С. 92–97. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-92-97. EDN NCAGBL.

Bibliographic reference:

Panshina MV, Khadartseva KA, Khabarov SV. Mio-inozitol, folievaya kislota i transkraniyal'naya elektrostimulyatsiya: novye gorizonty v lechenii narushenij menstrual'noj funktsii u podrostkov [Myo-inositol, folic acid, and transcranial electrostimulation: new horizons in the treatment of menstrual function disorders in adolescents]. *Journal of New Medical Technologies*. 2025;1:92-97. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-92-97. EDN NCAGBL. Russian.

УДК: 616.833-001.35-08-71 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-98-101 EDN TFMSBU

**МИКРОАНАТОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ**

С.Т. ГУСЕЙНОВА, А.М. ГИТИНОВА, Х.А. АЛИЕВА, П.Д. АЛИЕВА, Г.М-А. БУДАЙЧИЕВ

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д. 1, г. Махачкала, 367000, Россия

Аннотация. Височно-нижнечелюстной сустав является важным анатомическим образованием, играющим ключевую роль в жевательных и речевых функциях. Хронические боли в височно-нижнечелюстном суставе, известные как височно-нижнечелюстные расстройства, затрагивают значительное количество пациентов и значительно снижают их качество жизни. **Цель настоящей работы** – изучить микроанатомические изменения структур височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с хронической болью, а также оценить взаимосвязь между анатомическими изменениями и клиническими симптомами. **Материал и методы исследования.** В исследование были включены 60 пациентов с хроническими височно-нижнечелюстными расстройствами и 30 здоровых добровольцев. Методы исследования включали магнитно-резонансную томографию и компьютерную томографию для визуализации мягкотканевых и костных изменений, гистологический и иммуноцитохимический анализы для выявления воспалительных и ангиогенных маркеров. **Результаты и их обсуждение.** Результаты показали выраженные дегенеративные изменения, такие как истончение и смещение диска, воспалительная инфильтрация и активный ангиогенез, которые коррелировали с интенсивностью болевого синдрома. Многофакторный анализ выявил, что воспалительная инфильтрация и ангиогенез являются предикторами выраженности боли, что указывает на их значимость в патогенезе височно-нижнечелюстных расстройств. **Заключение.** Выводы подчеркивают необходимость разработки целенаправленных методов диагностики и терапии для улучшения состояния пациентов с хронической болью в височно-нижнечелюстном суставе.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, хроническая боль, височно-нижнечелюстные расстройства, воспаление, ангиогенез, дегенерация.

MICROANATOMICAL ASPECTS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT IN PATIENTS WITH CHRONIC PAIN

S.T. GUSEINOVA, A.M. GITINOVA, K.A. ALIEVA, P.D. ALIEVA, G.M-A. BUDAICHIEV

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Dagestan State Medical University",
1 Lenina St., Makhachkala, 367000, Russia*

Abstract. The temporomandibular joint (TMJ) is a crucial anatomical structure that plays a key role in mastication and speech functions. Chronic pain in the TMJ, known as temporomandibular disorders (TMDs), affects a significant number of patients and considerably reduces their quality of life. **The purpose of this study** is to investigate the microanatomical changes in TMJ structures in patients with chronic pain and assess the relationship between anatomical changes and clinical symptoms. **Materials and Methods.** The study included 60 patients with chronic TMDs and 30 healthy volunteers. The research methods involved magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) for visualizing soft tissue and bone changes, as well as histological and immunocytochemical analyses to identify inflammatory and angiogenic markers. **Results and Discussion.** The findings revealed pronounced degenerative changes, such as thinning and displacement of the disc, inflammatory infiltration, and active angiogenesis, which correlated with the intensity of pain syndrome. Multifactorial analysis indicated that inflammatory infiltration and angiogenesis are predictors of pain severity, highlighting their significance in the pathogenesis of TMDs. **Conclusion.** The findings emphasize the need for targeted diagnostic and therapeutic approaches to improve the condition of patients suffering from chronic TMJ pain.

Keywords: temporomandibular joint, chronic pain, temporomandibular disorders, inflammation, angiogenesis, degeneration.

Введение. Височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС) является одним из самых сложных и уникальных суставов в человеческом организме, обеспечивая сложные движения, необходимые для жевания, речи и других функций. Он представляет собой соединение между нижней челюстью и височной костью черепа, что позволяет выполнять как вращательные, так и скользящие движения, обеспечивая широкий диапазон функциональных возможностей. Хронические боли в области ВНЧС, известные как височно-нижнечелюстные расстройства (ВНЧР), являются серьезной проблемой в стоматологической практике и затрагивают значительное количество людей. По данным эпидемиологических исследований, от 5 % до 12 % населения страдают от различных форм

ВНЧР, что делает их одной из наиболее распространенных причин обращения к стоматологам и специалистам по орофациальной боли. Эти расстройства часто сопровождаются болевыми ощущениями, нарушением функции сустава и могут существенно ухудшать качество жизни пациентов. Симптомы ВНЧР включают боли в области сустава, головные боли, ограничение подвижности нижней челюсти, щелканье и хруст в суставе, а также болезненные ощущения при жевании и разговоре [1, 6-10]. ВНЧР имеют сложную и многофакторную этиологию, включающую как анатомические, так и функциональные аспекты. Основные факторы риска развития ВНЧР включают травмы челюсти, аномалии прикуса, стрессы, бруксизм (скрежетание зубами) и воспалительные

заболевания. Анатомические и функциональные изменения в ВНЧС могут приводить к дегенерации суставного диска, изменению формы суставных поверхностей, развитию воспалительных процессов и гипертрофии жевательных мышц. Эти изменения способствуют возникновению и хронизации болевого синдрома, что делает необходимым комплексное исследование микроанатомических аспектов ВНЧС для лучшего понимания патогенеза ВНЧР [3, 5]. Современные методы визуализации, такие как *магнитно-резонансная томография* (МРТ) и *компьютерная томография* (КТ), позволяют детально изучить анатомические структуры ВНЧС и выявить патологические изменения на ранних стадиях. Гистологические исследования тканей ВНЧС позволяют выявить микроструктурные изменения, включая воспалительные процессы, деструкцию коллагеновых волокон и ангиогенез, которые могут быть связаны с хронической болью. Важным аспектом является также изучение биохимических маркеров воспаления и ремоделирования тканей, таких как *фактор некроза опухоли альфа* (*TNF-α*), *интерлейкин-1β* (*IL-1β*) и *сосудистый эндотелиальный фактор роста* (*VEGF*), которые играют ключевую роль в патогенезе ВНЧР [2, 4].

Цель исследования – изучение микроанатомических аспектов ВНЧС у пациентов с хронической болью.

Материал и методы исследования. В исследование включено 90 человек, разделённых на основную и контрольную группы. Основную группу составили 60 пациентов (30 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 25 до 60 лет с диагностированными хроническими ВНЧР и выраженным болевым синдромом. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев без жалоб на боли в области ВНЧС. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. Для изучения анатомических и функциональных изменений в тканях ВНЧС использовались методы МРТ и КТ. МРТ проводилась на аппарате с напряженностью магнитного поля 1.5 Тл, что обеспечивало высокое разрешение для визуализации мягкотканевых структур, включая диск и суставную капсулу. Изображения анализировались на наличие дегенеративных изменений диска, таких как истончение, смещение, перфорация, а также воспалительных процессов в периартикулярных тканях. КТ использовалась для оценки костных структур ВНЧС, включая суставную головку, суставную ямку и суставной отросток, с акцентом на такие изменения, как эрозия, остеофиты, склероз костной ткани и костные дефекты. У пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству, проводилась биопсия суставных тканей. Образцы фиксировались в 10 % растворе формалина, затем обезживались и встраивались в парафин. Парафиновые блоки разрезались на микро-томе на срезы толщиной 5 мкм. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином для оценки воспалительной инфильтрации, а также пикросирусом красным для оценки состояния

коллагеновых волокон. Изучение сосудистых образований проводилось для выявления процессов ангиогенеза. Для оценки экспрессии воспалительных маркеров в тканях ВНЧС применялся иммуноцитохимический анализ с использованием антител к *TNF-α* и *IL-1β* для выявления воспалительных процессов и к *VEGF* для анализа ангиогенеза. Иммуноцитохимические срезы инкубировались с первичными антителами, затем с биотинилированными вторичными антителами и окрашивались с использованием хромогена *DAB* для визуализации положительных клеток. Пациенты были также разделены на группы с ограниченной и нормальной подвижностью нижней челюсти, что оценивалось с помощью теста на открытие рта и наличия ограничений в движениях. Интенсивность болевого синдрома оценивалась с использованием *визуальной аналоговой шкалы* (ВАШ), где ≥ 7 баллов указывало на высокую интенсивность боли, а ≤ 5 баллов – на умеренную. Пациенты с высокой интенсивностью боли анализировались отдельно, чтобы выявить связь между структурными изменениями и степенью выраженности болевых ощущений. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы *SPSS*. Для выявления взаимосвязей между степенью дегенеративных изменений и клиническими проявлениями (интенсивность боли, подвижность сустава) использовались корреляционный и регрессионный анализы. Многофакторный анализ проводился для оценки вклада воспалительной инфильтрации и ангиогенеза в вариабельность болевого синдрома. Уровень значимости принимался равным $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение. МРТ позволила выявить значительные изменения в мягкотканевых структурах ВНЧС у пациентов с хронической болью. Наиболее часто наблюдались дегенеративные изменения диска, такие как истончение, смещение и перфорация, а также изменения в суставной головке, включая остеофиты и эрозии.

КТ позволила детализировать изменения в костных структурах ВНЧС, включая эрозию и склероз костной поверхности суставной ямки, а также остеофиты и костные дефекты в суставном отростке (табл. 1).

Таблица 1

Основные изменения, обнаруженные при МРТ и КТ

Параметр	Количество пациентов (%)
Истончение диска	75
Смещение диска	60
Перфорация диска	40
Остеофиты	55
Эрозии суставной головки	50
Воспаление периартикулярных тканей	45
Эрозия суставной ямки	70
Склероз костных тканей	30
Остеофиты суставного отростка	65
Костные дефекты и разрушения	35

Таблица 2

Количественная оценка воспалительных клеток, разрушения коллагеновых волокон и сосудистых образований

Параметр	Количество пациентов (%)
Воспалительная инфильтрация	100
Деструкция коллагеновых волокон	80
Ангиогенез	65

Гистологическое исследование показало наличие воспалительных изменений в тканях ВНЧС у пациентов с хронической болью. У всех пациентов отмечена инфильтрация тканей лимфоцитами и макрофагами, что свидетельствует о хроническом воспалительном процессе. Деструкция коллагеновых волокон наблюдалась у значительного числа пациентов, что указывает на дегенеративные изменения в соединительной ткани. Также у большинства пациентов наблюдалось увеличение количества сосудистых образований, что свидетельствует о активных процессах ангиогенеза (табл. 2).

Иммуноцитохимические исследования выявили повышенную экспрессию воспалительных маркеров и факторов роста в тканях ВНЧС у пациентов с хронической болью. Экспрессия *TNF-α* была значительно повышена у большинства пациентов, что свидетельствует о выраженном воспалительном процессе. Повышенная экспрессия *IL-1β* также подтверждает наличие хронического воспаления. Высокая экспрессия *VEGF* указывает на активные процессы ангиогенеза (табл. 3).

Таблица 3

Количественные данные по экспрессии маркеров

Маркер	Количество пациентов (%)
<i>TNF-α</i>	85
<i>IL-1β</i>	80
<i>VEGF</i>	70

Таблица 4

Результаты корреляционного и регрессионного анализа

Параметр	<i>r</i>	<i>p-value</i>	β
Воспалительная инфильтрация	0.78	< 0.001	0.65
Ангиогенез	0.72	< 0.01	0.52
Деструкция коллагеновых волокон	0.65	< 0.05	0.48

Статистический анализ показал значимые различия между группой пациентов с ВНЧС и контрольной группой по всем исследованным параметрам. Корреляционный анализ выявил сильную связь между выраженностью воспалительных изменений и интенсивностью болевого синдрома ($r = 0.78$, $p < 0.001$). Регрессионный анализ показал, что наиболее значимыми предикторами болевого синдрома являются воспалительная инфильтрация ($\beta = 0.65$, $p < 0.001$) и ангиогенез ($\beta = 0.52$, $p < 0.01$) (табл. 4).

Для более углубленного анализа была проведена

оценка степени выраженности дегенеративных изменений в ВНЧС в зависимости от возрастной категории пациентов. Пациенты были распределены на две группы: младше 40 лет и старше 40 лет. В группе пациентов старше 40 лет значительно чаще встречались выраженные дегенеративные изменения, что проявлялось в виде эрозии суставной головки и склероза костных тканей. Так, эрозия суставной головки была выявлена у 60 % пациентов старшей возрастной группы, тогда как среди пациентов младше 40 лет этот показатель составил лишь 35 % ($p < 0.05$). Склероз костных тканей также наблюдался чаще у пациентов старше 40 лет – у 45 % против 20 % у более молодой группы ($p < 0.05$). Эти результаты позволяют предположить, что возрастные изменения могут играть значимую роль в ускорении дегенеративных процессов в тканях ВНЧС, что требует дальнейшего изучения для лучшего понимания возрастной предрасположенности к патологиям этого сустава.

Анализ результатов по половому признаку выявил статистически значимые различия в выраженности воспалительных процессов и ангиогенеза между мужчинами и женщинами. У женщин воспалительные периартикулярные тканей наблюдалось чаще и было более выраженным, достигая 55 % случаев, тогда как у мужчин этот показатель составил 40 % ($p < 0.05$). Аналогично, уровень ангиогенеза у женщин был выше и составлял 70 % против 60 % у мужчин ($p < 0.05$). Эти различия могут быть обусловлены гормональными особенностями, которые влияют на воспалительные и сосудистые реакции в тканях ВНЧС. Данные коррелируют с ранее опубликованными исследованиями, которые указывают на более высокую предрасположенность женщин к височно-нижнечелюстным расстройствам, что подчеркивает важность учета половых различий при диагностике и выборе подходов к лечению данных заболеваний.

Сравнительный анализ продемонстрировал, что у пациентов с высокой интенсивностью боли (по шкале ВАШ ≥ 7) наблюдаются более выраженные микроанатомические изменения в тканях ВНЧС. В частности, деструкция коллагеновых волокон была выявлена у 90 % пациентов с сильной болью, тогда как в группе с менее выраженным болевым синдромом (ВАШ ≤ 5) данный показатель составил 60 % ($p < 0.01$). Аналогично, ангиогенез был более выражен в группе с высокой болью – 75 % против 50 % у пациентов с менее интенсивной болью ($p < 0.01$). Эти результаты указывают на тесную корреляцию между структурными изменениями в суставах и уровнем болевых ощущений, что может служить надежным индикатором тяжести заболевания и использоваться для оценки прогноза и эффективности терапии.

Пациенты были дополнительно разделены на группы с ограниченной и нормальной подвижностью нижней челюсти. У пациентов с ограниченной подвижностью значительно чаще выявлялись выраженные дегенеративные изменения в структуре диска и суставной головки. В частности, истончение и

смещение диска наблюдалось у 85 % пациентов с ограниченной подвижностью, тогда как среди пациентов с нормальной подвижностью этот показатель составил 45 % ($p < 0.001$). Эти данные подчеркивают важность анализа функциональных нарушений для точного прогнозирования и объективной оценки степени дегенеративных изменений в тканях ВНЧС, что может помочь в более точной диагностике и выборе подходящих методов лечения.

Проведенный многофакторный анализ выявил, что сочетание показателей воспалительной инфильтрации и ангиогенеза значительно влияет на степень выраженности болевого синдрома у пациентов с хроническими височно-нижнечелюстными расстройствами. В совокупности эти факторы объясняют 78 % вариабельности болевого синдрома ($R^2 = 0.78$, $p < 0.001$), что указывает на их сильное влияние на клинические проявления заболевания. Воспалительная инфильтрация, характеризующаяся скоплением лимфоцитов и макрофагов, способствует поддержанию хронического воспаления, тогда как ангиогенез, связанный с формированием новых сосудов, усугубляет структурные изменения тканей, усиливая болевые ощущения.

Заключение. Данное исследование продемонстрировало важность микроанатомического анализа ВНЧС у пациентов с хронической болью. В дальнейшем необходимо провести более масштабные исследования с целью уточнения полученных данных и разработки эффективных терапевтических стратегий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература / References

1. Болдин А.В., Агасаров Л.Г., Тардов М.В., Кунельская Н.Л., Мамедова Л.А., Артемьев М.Е. Мануальная терапия в лечении пациентов с кохлеовестибулярным синдромом обусловленным окклюзионными нарушениями и дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №1. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/2-6.pdf> (дата обращения 24.01.2017). DOI: 10.12737/25075 / Boldin AV, Agasarov LG, Tardov MV, Kunel'skaya NL, Mamedova LA, Artem'ev ME. Manual'naya terapiya v lechenii patsientov s kokhleo vestibulyarnym sindromom obuslovlennym okklyuzionnymi narusheniyami i disfunktsiyey visochno-nizhnechelyustnogo sustava [Manual therapy in the treatment of patients with cochleovestibular syndrome caused by occlusive disorders and temporomandibular joint dysfunction]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2017 [cited 2027 Jun 24];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/2-6.pdf>. DOI: 10.12737/25075.
2. Долгалева А.А., Христофорандо Д.Ю., Гарус Я.Н. Анализ аппаратных методов лечения пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава // Пермский медицинский журнал. 2024. Т. 41, № 1. С. 120–131 / Dolgaleva AA, Khristoforando DYu, Garus YaN. Analysis of Hardware-Based Treatment Methods for Patients with Temporomandibular Joint Dysfunction. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2024;41(1):120-31. Russian.

3. Мартюшева М.В., Асташина Н.Б., Шеколова Н.Б. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов с дисфункциональным состоянием височно-нижнечелюстного сустава // Проблемы стоматологии. 2023. Т. 19, № 3. С. 108–113 / Martiusheva MV, Astashina NB, Shchekolova NB. Mezhdistsiplinarnyy podkhod k diagnostike i lecheniyu patsientov s disfunktsional'nym sostoyaniem visochno-nizhnechelyustnogo sustava [Interdisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment of Patients with Temporomandibular Joint Dysfunction]. Problemy stomatologii [Problems of Dentistry]. 2023;19(3):108-13. Russian.

4. Морозов А.М., Сорокикова Т.В., Жуков С.В. Актуальные маркеры воспаления в клинической практике // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 3. С. 142 / Morozov AM, Sorokikova TV, Zhukov SV. Aktual'nye markery vospaleniya v klinicheskoy praktike [Relevant Inflammation Markers in Clinical Practice]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2022;3:142. Russian.

5. Мырзабеков Э.М. Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (обзор литературы). Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2019. Т. 19, № 1. С. 27–32 / Myrzabekov EM. Sovremennyye aspekty etiopatogeneza, diagnostiki i lecheniya disfunktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava (obzor literatury) [Modern Aspects of Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Temporomandibular Joint Dysfunction (Literature Review)]. Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta. 2019;19(1):27-32. Russian.

6. Несмеянов А.А., Иорданишвили А.К. Рациональная терапия болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: акцент на безопасность и эффективность // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2024. №5. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-5/1-1.pdf> (дата обращения 05.09.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-5-1-1. EDN VZGTNG / Nesmeyanov AA, Iordanishvili AK. Racional'naja terapiya bolevoj disfunktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava: akcent na bezopasnost' i jeffektivnost' [Rational therapy of painful dysfunction of the temporomandibular joint: emphasis on safety and efficacy]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2024 [cited 2024 Sep 05];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-5/1-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-5-1-1. EDN VZGTNG.

7. Олшанская Т. А., Коннов В. В. Факторы риска развития дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // Аспирантский вестник Поволжья. 2023;23(2):19-26 / Olshanskaya TA, Konnov VV. Faktory riska razvitiya disfunktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava [Risk Factors for the Development of Temporomandibular Joint Dysfunction]. Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya. 2023;23(2):19-26. Russian.

8. Орешака О.В., Дементьева Е.А., Ганисик А.В., Шаров А.М. Эпидемиология заболеваний височно-нижнечелюстного сустава // Клиническая стоматология. 2019. Т. 4 (92). С. 97–99 / Oreshaka OV, Dementyeva EA, Ganisik AV, Sharov AM. Epidemiologiya zabolevaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava [Epidemiology of Temporomandibular Joint Disorders]. Klinicheskaya stomatologiya. 2019;4(92):97-9. Russian.

9. Сорокина Н.Д., Перцов С.С., Гиоева Ю.А., Селицкий Г.В., Зангиева А.С. Взаимосвязь постуральных нарушений с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и состоянием других систем организма // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №2. С. 47–52. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16353 / Sorokina ND, Pertsov SS, Gioeva YUA, Selitsky GV, Zangieva AS. Vzaimosvyaz' postural'nykh narusheniy s disfunktsiyey visochno-nizhnechelyustnogo sustava i sostoyaniem drugih sistem organizma [Relationship of postural disorders with temporomandibular joint dysfunction and state of other systems in the body]. Journal of New Medical Technologies. 2019;2:47-52. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16353. Russian.

10. Яцук А.В., Сиволопов К.А. Основные факторы, оказывающие влияние на эффективность лечения педагогов, страдающих патологией височно-нижнечелюстного сустава // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 40–44. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-40-44 / Yatsuk AV, Sivolapov KA. Osnovnyye faktory, okazyvayushchie vliyaniye na effektivnost' lecheniya pedagogov, stradayushchikh patologiyey visochno-nizhnechelyustnogo sustava [The main factors influencing the effectiveness of treatment of teachers suffering from pathology of the temporomandibular joint]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:40-44. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-40-44. Russian.

Библиографическая ссылка:

Гусейнова С.Т., Гитинова А.М., Алиева Х.А., Алиева П.Д., Будаичев Г.М.-А. Микроанатомические аспекты височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с хронической болью // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 98–101. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-98-101. EDN TFMSBU.

Bibliographic reference:

Guseinova ST, Gitinova AM, Alieva KA, Alieva PD, Budaichiev GM-A. Mikroanatomicheskie aspekty visochno-nizhnechelyustnogo sustava u pacientov s hronicheskoy bol'yu [Microanatomical aspects of the temporomandibular joint in patients with chronic pain]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:98-101. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-98-101. EDN TFMSBU. Russian.



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНОВУЛЯТОРНОГО БЕСПЛОДИЯ

А.Н. ЛЫСОВА*, М.Б. ХАМОШИНА**, Е.Г. ЗАРУБИНА*

*Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, г. Москва, 117198, Россия

Аннотация. Введение. Актуальность проблемы связана с постоянным ростом женского бесплодия и неэффективными методами его лечения. **Цель исследования** – определение связи между полиморфизмами гена *KISS1*, уровнем половых гормонов, регуляторных пептидов и наличием у женщин ановуляторного бесплодия. **Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 56 пациенток, которые были разделены на две группы. В I группу (основная) вошли пациентки с подтвержденным диагнозом «ановуляторное бесплодие» и уже имеющимися нарушениями менструальной функции в виде олигоменореи и аменореи. Группа II (контрольная) – 19 женщин, имевших в анамнезе один или более нормальные роды здоровым ребенком. У всех обследуемых изучался гормональный фон: определялись уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, антимюллера гормона. Были определены в сыворотке крови уровни кисспептина и нейрокинаина В методом иммуноферментного анализа с помощью специальных коммерческих наборов. Геномную ДНК для генотипирования *KISS1* выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием набора *Puregene Blood Kit (QIAGEN, кат. № 158389, США)*. Полиморфизм определяли путем секвенирования нуклеотидов с использованием протокола *ABI Big Dye Terminator* на генетическом анализаторе *ABI 3100 Avant*. Дополнительными методами исследования были ультразвуковое исследование органов малого таза, контроль овуляции при помощи тест-полосок. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что генетическая вариация гена *KISS1* может быть фактором, влияющим на гормональный статус женщин. Прямое секвенирование гена *KISS1* выявило несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) *rs4889*. Основные генотипы гена *KISS1* следующие – *CC, CG* и *GG*. Согласно полученным данным, генотип *GC* встречается в 100 % в группе контроля, а генотипы *GG* и *CC* – только в группе с ановуляторным бесплодием. Изучение соотношений между различными генотипами и уровнем регуляторных пептидов показал существенное снижение уровня кисспептина у женщин с генотипом *GG*, при этом у данной группы наблюдается значительное повышение уровня нейрокинаина В, что подтверждает современные данные о его механизме действия. Изучение гормонального фона у пациенток основной и контрольной групп выявило отличия у обследованных женщин с различными генотипами *KISS1*: при генотипе *GG* отмечается постоянно низкий уровень гонадотропинов на протяжении всего менструального цикла, при генотипе *CC* уровень гонадотропинов укладывался в референсные значения. У всех женщин с тремя классами генотипов определялся нормальный овариальный резерв, подтвержденный показателями антимюллера гормона в пределах нормы. По данным ультразвукового исследования было установлено ановуляторное бесплодие у женщин с генотипами *GG* и *CC*. В обоих случаях ановуляция подтверждалась отрицательными данными теста *FRAUTEST*. **Заключение.** Полученные результаты позволяют сделать предположение о генетической причине развития ановуляторного бесплодия.

Ключевые слова: кисспептин, ановуляторное бесплодие, генотип, овариальный резерв.

GENETIC ASPECTS OF ANOVULATORY INFERTILITY

A.N. LYSOVA*, M.B. KHAMOSHINA**, E.G. ZARUBINA*

*Medical University "Reaviz", 227 Chapayevskaya str., Samara, 443001, Russia

**Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, 8 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russia

Abstract. Introduction. The urgency of the problem is associated with the constant growth of female infertility and ineffective methods of its treatment. **The aim of the study** was to determine the relationship between polymorphisms of the *KISS1* gene, the level of sex hormones, regulatory peptides and the presence of anovulatory infertility in women. **Materials and methods of research.** The study included 56 patients who were divided into two groups. Group I (main group) included patients with a confirmed diagnosis of "anovulatory infertility" and already existing menstrual function disorders in the form of oligomenorrhea and amenorrhea. Group II (control) – 19 people who had a history of one or more normal births to a healthy child. Hormonal background was studied in all women: levels of luteinizing and follicle-stimulating hormones, anti-muller hormone were determined. Serum levels of kisspeptin and neurokinin B were determined by enzyme immunoassay using special commercial kits. Genomic DNA for *KISS1* genotyping was isolated from peripheral blood leukocytes using the *Puregene Blood Kit (QIAGEN, cat. No. 158389, USA)*. Polymorphism was determined by sequencing nucleotides using the *ABI Big Dye Terminator* protocol on the *ABI 3100 Avant* genetic analyzer. Additional research methods were ultrasound examination of the pelvic organs, ovulation control using test strips. **Results.** It has been established that the genetic variation of the *KISS1* gene may be a factor affecting the hormonal status of women. Direct sequencing of the *KISS1* gene revealed several single nucleotide polymorphisms (SNP) *rs4889*. The main genotypes of the *KISS1* gene are *CC, CG* and *GG*. According to the data obtained, the *GC* genotype is found in 100 % in the control group, and the *GG* and *CC* genotypes are found only in the group with anovulatory infertility. The study of the relationship between different genotypes and the level of regulatory peptides showed a significant decrease in the level

of kisspeptin in women with the GG genotype, while in this group there is a significant increase in the level of neurokinin B, which confirms current data on its mechanism of action. The study of the hormonal background in patients of the main and control groups revealed differences in the examined women with different *KISS1* genotypes: with the GG genotype, there is a constantly low level of gonadotropins throughout the menstrual cycle, with the CC genotype, the level of gonadotropins fell within the reference values. All women with three classes of genotypes had a normal ovarian reserve, confirmed by normal indicators of anti-Müller hormone. According to ultrasound data, anovulatory infertility was found in women with GG and CC genotypes. In both cases, anovulation was confirmed by a monophasic rectal temperature curve throughout the menstrual cycle and negative FRAUTEST test data. **Conclusion.** The results obtained allow us to make an assumption about the genetic cause of the development of anovulatory infertility.

Key words: kisspeptin, anovulatory infertility, genotype, ovarian reserve.

Введение. Вопросы репродуктивного здоровья населения – это один из ключевых моментов как медицинской, так и социальной сфер жизни общества, поскольку они напрямую связаны с демографическими показателями, которые, особенно в развитых странах мира, в настоящее время демонстрируют отрицательную динамику. В этой связи остро стоит проблема женского бесплодия и его лечения. Количество бездетных пар во всем мире неуклонно возрастает [6, 9]. О женском бесплодии можно говорить в том случае, если у женщин до 35 лет в течение 1 года или в возрастной категории старше 35 лет в период до 6 месяцев не наступает беременности при регулярной половой жизни со здоровым партнером без использования контрацептивов. Лечение этого состояния затрудняет многообразие причин, способных вызвать бесплодие. К их числу можно отнести функциональные нарушения (например, повышенные физические и психоэмоциональные нагрузки, снижение или повышение массы тела и т.п.), наличие заболеваний репродуктивной системы воспалительного, травматического и другого характера, наличие эндокринной патологии, пороки развития половой сферы и т.п. В последнее время все больше исследований свидетельствуют о значимости генетического фактора в генезе женского бесплодия [3, 10]. Сложность диагностики в каждом отдельном случае обусловлена не только полиэтиологичностью женского бесплодия, но и многоступенчатостью регуляции репродуктивной сферы женщины, начиная от коры головного мозга (первый уровень регуляции) до непосредственно самой матки (пятый уровень регуляции).

Среди различных форм женского бесплодия не последнее место занимает ановуляторное бесплодие (шифр 97.0 по МКБ 10). Ановуляторные циклы могут возникать у абсолютно здоровых женщин, однако их частота не должна превышать 3–4 в год. К патологической ановуляции могут приводить эндокринные нарушения, связанные с патологией гипофиза, гипоталамуса, щитовидной железы, симпато-адреналовой системы, повышение уровней пролактина и андрогенов, прием препаратов гормональной контрацепции, стероидных препаратов, а также различная соматическая и гинекологическая патология. По данным различных источников, ановуляторное бесплодие составляет около 27,0 % среди всех причин отсутствия наступления беременности [10]. В Самарской области, по нашим данным, показатели ановуляторного бесплодия близки к среднестатистическим [5].

Так, например, в 2018 году данный диагноз был зарегистрирован у 20,5 % женщин от общего количества женщин с бесплодием. Лечение ановуляторного бесплодия в большинстве случаев базируется на заместительной терапии, которая не в 100,0 % случаев приводит к наступлению беременности. Так, по данным *N. Tadokoro* и соавт. (2017), частота наступления беременности после четырех циклов лечения ановуляции не превышала 70,0–74,0 % [7].

Целью исследования стало определение связи между полиморфизмами гена *KISS1*, уровнем половых гормонов, регуляторных пептидов и наличием у женщин ановуляторного бесплодия.

Материал и методы исследования. Нами случайным методом были отобраны 37 пациенток (I группа) с подтвержденным ановуляторным бесплодием в возрасте от 28 лет до 31 года (средний возраст $29,7 \pm 1,5$ года) с нарушением менструальной функции: олигоменореей (16 человек, 43,2 %) и аменореей (21 человек, 56,8 %). Для подтверждения у них ановуляторного бесплодия нами изучался гормональный фон: уровень *лютеинизирующего гормона* (ЛГ) и *фолликулостимулирующего гормона* (ФСГ) определяли электрохемилюминисцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e 411» (*Roche Diagnostics GmbH*, Германия). Для уточнения овариального резерва определяли *антимюллеров гормон* (АМГ). Определение АМГ (набор «*AMH Gen II ELISE*», *Beckman Coulter*, США) в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом на 3–5 сутки цикла. Ановуляторный цикл подтверждался также применением тест-полосок *FRAUTEST* (Германия), чувствительность теста – 15 мМЕ/мл. На наличие овуляции в ближайшие 24 часа указывали две полоски на тесте.

Помимо этого, определяли уровень регуляторных пептидов в сыворотке крови пациенток: *нейрокин B* – твердофазным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов *Neurokinin B* (кат. № S-1271, *Peninsula Laboratories International, Inc.*, США), *кисспептин* – методом иммуноферментного анализа с экстракцией с помощью коммерческих наборов *Кисспептин-54*, (метастин) (кат. № S-1308, *Peninsula Laboratories*, США).

Геномную ДНК для генотипирования *KISS1* выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием набора *Puregene Blood Kit* (*QIAGEN*, кат. № 158389, США). Полиморфизм определяли путем секвенирования после *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) с использованием прямых и обратных

праймеров. Секвенирование нуклеотидов проводили с использованием протокола *ABI Big Dye Terminator* на генетическом анализаторе *ABI 3100 Avant*.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на аппарате *2000 Toshiba SSA-240* (Япония) трансвагинальным конвексным датчиком частотой 7,5 МГц.

В качестве контроля было обследовано 19 женщин (II группа), имевших в анамнезе одни или более нормальные роды здоровым ребенком в возрасте $30,6 \pm 1,7$ года.

Статистическая обработка данных была выполнена в автоматическом режиме с применением пакета прикладных программ *Statistica for Windows 6.0*. Проверку достоверности различия средних значений изучаемых признаков оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Исследование было выполнено на базе Многопрофильной клиники «Реавиз», Самара.

Результаты и их обсуждение. Киспептин – это пептид, кодируемый геном *KISS1*. Ген *KISS1* расположен на длинном плече 1 хромосомы (локус *1q32.1*). Связывание киспептина с его рецептором (*GPR54*) в нейронах *GnRH* гипоталамуса приводит к стимуляции высвобождения гонадотропина, который, в свою очередь, связывается с рецепторами *GnRHR* в гипофизе и влияет на высвобождение ЛГ и ФСГ. Результаты исследования показывают, что генетическая вариация гена *KISS1* может быть фактором, влияющим на гормональный статус женщин. Прямое секвенирование гена *KISS1* выявило несколько однонуклеотидных полиморфизмов (*SNP*) *rs4889*. Данные о генотипах (*CC*, *CG* и *GG*) гена *KISS1* у женщин с овulatoryным бесплодием и женщин контрольной группы представлены в табл. 1.

Таблица 1

Генотипы женщин (*KISS1*) в основной и контрольной группах

Группа	Соотношение генотипов, %		
	<i>GG</i> , <i>n</i> = 26	<i>GC</i> , <i>n</i> = 19	<i>CC</i> , <i>n</i> = 11
I (основная), <i>n</i> = 37	70,3	–	29,7
II (контрольная), <i>n</i> = 19	–	100,0	–

Как видно из полученных данных, для пациенток с ановуляторным бесплодием характерны генотипы *GG* и *CC*, в то время как в контрольной группе отмечался лишь генотип *GC*. Изучение соотношений между генотипом и уровнем регуляторных пептидов представлено в табл. 2.

Возможно, при более значимых выборках эти соотношения могут измениться. Тем не менее, расчет достоверности различия в уровнях регуляторных пептидов показал, что их значения достоверно отличаются у пациенток с различными генотипами (табл. 3). Наиболее низкий уровень киспептина зарегистрирован у женщин с *GG* генотипом, у которых

наблюдались и самые высокие показатели нейрокина *B*, что, по-видимому, обусловлено механизмами их действия – нейрокин *B* стимулирует выработку киспептина, и при его снижении компенсаторно возрастает синтез нейрокина *B* [4, 8].

Таблица 2

Соотношение между генотипами женщин (*KISS1*) в основной и контрольной группах и уровнем регуляторных пептидов

Уровень регуляторных пептидов	Соотношение генотипов, %		
	I (основная) группа, <i>n</i> = 37		II (контрольная) группа, <i>n</i> = 19
	<i>GG</i>	<i>CC</i>	<i>GC</i>
Киспептин, пг/мл	$0,218 \pm 0,006$	$0,365 \pm 0,009$	$0,512 \pm 0,009$
Нейрокин <i>B</i> , пг/мл	$68,7 \pm 2,1$	$60,3 \pm 1,6$	$52,6 \pm 1,5$

Таблица 3

Достоверность различия в уровнях регуляторных пептидов у женщин с различными генотипами (*KISS1*)

Соотношение генотипов	Достоверность различия уровней киспептина		Достоверность различия уровней нейрокина <i>B</i>	
	Критерий Стьюдента	<i>p</i>	Критерий Стьюдента	<i>p</i>
<i>GG/CC</i>	13,59	$\leq 0,001$	2,75	$\leq 0,01$
<i>GG/GC</i>	27,18	$\leq 0,001$	5,36	$\leq 0,001$
<i>CC/GC</i>	11,55	$\leq 0,001$	3,51	$\leq 0,01$

Изучение гормонального фона у пациенток основной и контрольной групп выявило отличия у обследованных женщин с различными генотипами *KISS1* (табл. 4).

Таблица 4

Характеристики гормонального фона у пациенток основной и контрольной групп

Группы	Референсные значения гормонов	Уровень гормонов у женщин различных генотипов		
		I (основная) группа, <i>n</i> = 37		II (контрольная) группа, <i>n</i> = 19
		<i>GG</i>	<i>CC</i>	<i>GC</i>
ФСГ, мЕд/мл фолликулярная фаза овуляторная фаза	1,37–9,90 6,17–17,20	$1,08 \pm 0,02$ $2,91 \pm 0,6$	$3,06 \pm 0,09$ $6,91 \pm 0,5$	$5,25 \pm 0,7$ $11,30 \pm 0,9$
ЛГ, мЕд/мл фолликулярная фаза овуляторная фаза	1,68–15,00 21,90–56,60	$1,12 \pm 0,04$ $10,46 \pm 0,6$	$4,42 \pm 0,3$ $21,36 \pm 0,5$	$8,97 \pm 0,6$ $37,80 \pm 0,8$
АМГ (среднее), нг/мл для возраста 26–40 лет	1,3–7,37	$3,8 \pm 0,09$	$5,3 \pm 0,14$	$3,2 \pm 0,08$
Данные о наличии овуляции согласно теста <i>FRAUTEST</i> (на протяжении 6 месяцев наблюдения)	–	Овуляция отсутствует (1 полоска)		Овуляция присутствует (2 полоски)

Согласно классификации *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), которая выделяет три класса ановуляторного бесплодия в соответствии с уровнями гонадотропинов, у женщин основной группы можно говорить об ановуляторном бесплодии 1 класса (генотип GG), где отмечался монотонно низкий уровень гонадотропинов на протяжении менструального цикла. У пациенток группы I было также выявлено и ановуляторное бесплодие 2 класса (генотип CC), при котором уровень гонадотропинов хоть и был ниже, чем в группе контроля, но укладывался в референсные значения. При этом у всех женщин, включенных в исследование, как основной, так и контрольной групп, имелся нормальный овариальный резерв (таблица 5) согласно имеющимся в настоящее время критериям: уровень ФСГ – не выше 10 мЕд/мл; уровень АМГ – не меньше 1 нг/мл; объем одного яичника при УЗИ обследовании – не менее 5 см³; количество антральных фолликулов в одном срезе – более 5 (гормональные исследования проводятся на 2–3 день цикла, УЗВ-исследование на 2-5 дни цикла).

Однако при этом надо отметить, что сам уровень овариального резерва не в полной мере характеризует способность женщины к зачатию. Так, например, даже если у 40-летней женщины осталось много яйцеклеток (большой овариальный резерв для ее возраста), высока вероятность того, что до 75 % этих яйцеклеток, как показывают проведенные исследования, зачастую аномальны, что приведет к трудностям с зачатием [2]. И наоборот: если у 25-летней женщины по результатам анализов будет выявлен низкий овариальный резерв для ее возраста, у нее все равно есть довольно хорошие шансы забеременеть, поскольку вполне вероятно, что 75 % и более ее яйцеклеток генетически нормальны. Вот почему эксперты рекомендуют замораживать яйцеклетки до 35 лет [1].

Таблица 5

Показатели, характеризующие овариальный резерв у женщин, включенных в исследование

Группы	Уровень гормонов у женщин различных генотипов		
	I (основная) группа, n = 37		II (контрольная) группа, n = 19
	GG	CC	GC
ФСГ, мЕд/мл	1,08 ± 0,02	3,06 ± 0,09	5,25 ± 0,7
АМГ (среднее), нг/мл	3,8 ± 0,09	5,3 ± 0,14	3,2 ± 0,08
Объем правого яичника, см ³	6,8 ± 0,3	7,2 ± 0,2	7,8 ± 0,3
Объем левого яичника, см ³	6,7 ± 0,2	7,3 ± 0,2	8,0 ± 0,4
Количество антральных фолликулов	6,5 ± 0,4	7,5 ± 0,3	8,6 ± 0,5

Достоверность различий, указанных в табл. 5 показателей, представлена в табл. 6.

Вместе с тем было отмечено, что уровень АМГ был выше у женщин I группы (с генотипом CC) по сравнению с женщинами из группы контроля

(генотип GC). Достоверность различий гормонального фона у женщин с разными генотипами представлена в табл. 7.

Таблица 6

Достоверность разницы в показателях овариального резерва у женщин с различными генотипами (KISS1)

Генотипы	Соотношение генотипов, %							
	Достоверность разницы уровней ФСГ, фолликулярная/овуляторная фазы		Достоверность разницы уровней АМГ		Достоверность разницы размеров яичников: правого/левого		Достоверность разницы количества антральных фолликулов	
	Критерий Стьюдента	p	Критерий Стьюдента	p	Критерий Стьюдента	p	Критерий Стьюдента	p
GG/CC	21,47	≤ 0,001	9,01	≤ 0,001	1,39/2,1	≥ 0,05/≤ 0,05	2,00	≥ 0,05
GG/GC	5,95	≤ 0,001	4,98	≤ 0,001	2,35/2,91	≤ 0,01/≤ 0,05	3,28	≤ 0,01
CC/GC	3,1/	≤ 0,01	13,02	≤ 0,001	1,66/1,56	≥ 0,05/≥ 0,05	1,87	≥ 0,05

Таблица 7

Достоверность разницы в уровнях регуляторных пептидов у женщин с различными генотипами (KISS1)

Генотипы	Соотношение генотипов, %					
	Достоверность разницы уровней ФСГ, фолликулярная/овуляторная фазы		Достоверность разницы уровней ЛГ, фолликулярная/овуляторная фазы		Достоверность разницы уровней АМГ	
	Критерий Стьюдента	p	Критерий Стьюдента	p	Критерий Стьюдента	p
GG/CC	21,47/5,12	≤ 0,001	10,9/13,95	≤ 0,001	9,01	≤ 0,001
GG/GC	5,95/7,75	≤ 0,001	13,5/27,34	≤ 0,001	4,98	≤ 0,001
CC/GC	3,1/4,26	≤ 0,01/0,001	6,78/17,42	≤ 0,001	13,02	≤ 0,001

Данные ультразвукового исследования подтвердили наличие ановуляторного бесплодия у женщин группы I. Для пациенток с генотипом GG были характерны размеры яичников в среднем 4,1 ± 0,3 см³, небольшое количество антральных фолликулов до 3,3 ± 0,2 мм в диаметре. Для женщин с генотипом CC более характерными признаками были сохранение нормальных размеров яичников и диаметра антральных фолликулов до 8,7 ± 0,7 мм при отсутствии доминантных фолликулов. В обоих случаях ановуляция подтверждалась отрицательными данными теста *FRAUTEST*.

Заключение. Таким образом, на основе полученных данных можно с достаточной долей вероятности предполагать генетические причины в развитии ановуляторного бесплодия. Одной из причин могут стать однонуклеотидные полиморфизмы гена *KISS1*, приводящие к изменениям гормонального фона у женщин за счет снижения регуляторной

функции кисспептина. Генотип *GG* ассоциируется с гипогонадотропной формой ановуляторного бесплодия (1 класс по классификации ВОЗ), генотип *CC* – с нормогонадотропной формой ановуляторного бесплодия (2 класс по классификации ВОЗ).

Литература / References

1. Азизова Е. Анализ показателей овариального резерва // Врач. 2017. № 8. С. 73–75. / Azizova E. Analiz pokazateley ovarial'nogo rezerva [Analysis of ovarian reserve indicators]. Vrach. 2017;8:73-5. Russian.
2. Елгина С.И., Никулина Е.Н. Прогнозирование снижения овариального резерва у девушек-подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2019. Т. 15, № 4. С. 41–52 / Elgina SI, Nikulina EN. Prognozirovanie snizheniya ovarial'nogo rezerva u devushek-podrostkov [Predicting a decrease in ovarian reserve in adolescent girls]. Reproductive health of children and adolescents. 2019;15(4):41-52. Russian.
3. Abbara A., Clarke S.A., Dhillo W.S. Clinical Potential of Kisspeptin in Reproductive Health // Trends Mol Med. 2021. Vol. 27, No 8. P. 807–823. DOI: 10.1016/j.molmed.2021.05.008 / Abbara A, Clarke SA, Dhillo WS. Clinical Potential of Kisspeptin in Reproductive Health. Trends Mol Med. 2021;27(8):807–23. DOI: 10.1016/j.molmed.2021.05.008.
4. García-Galiano D., Pinilla L., Tena-Sempere M. Sex steroids and the control of the Kiss1 system: developmental roles and major regulatory actions // J Neuroendocrinol. 2022. Vol. 24, No 1. P. 22–35. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2011.02230.x / García-Galiano D, Pinilla L, Tena-Sempere M. Sex steroids and the control of the Kiss1 system: developmental roles and major regulatory actions. J Neuroendocrinol. 2022;24(1):22-35. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2011.02230.x.
5. Macer M.L., Taylor H.S. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility // Obstet Gynecol Clin North Am. 2022. Vol. 39, No 4. P. 535–549. DOI: 10.1016/j.ogc.2022.10.002 / Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. 2022;39(4):535-49. DOI: 10.1016/j.ogc.2022.10.002
6. Navarro V.M., Tena-Sempere M. Neuroendocrine control by kisspeptins: role in metabolic regulation of fertility // Nat Rev Endocrinol. 2022. Vol. 8, No 1. P. 40–53. DOI: 10.1038/nrendo.2011.147 / Navarro VM, Tena-Sempere M. Neuroendocrine control by kisspeptins: role in metabolic regulation of fertility. Nat Rev Endocrinol. 2022;8(1):40-53. DOI: 10.1038/nrendo.2011.147.
7. Popuri V., Tadokoro T., Croteau D.L., Bohr V.A. Human RECQL5: guarding the crossroads of DNA replication and transcription and providing backup capability // Crit Rev Biochem Mol Biol. 2017. Vol. 48, No 3. P. 289–299. DOI: 10.3109/10409238.2017.792770 / Popuri V, Tadokoro T, Croteau DL, Bohr VA. Human RECQL5: guarding the crossroads of DNA replication and transcription and providing backup capability. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2017;48(3):289-99. DOI: 10.3109/10409238.2017.792770.
8. Ruohonen S.T., Gaytan F., Usseglio G.A., Velasco I., Kukoricza K., Perdices-Lopez C. Selective loss of kisspeptin signaling in oocytes causes progressive premature ovulatory failure // Hum Reprod. 2022. Vol. 37, No 4. P. 806–821. DOI: 10.1093/humrep/deab287 / Ruohonen ST, Gaytan F, Usseglio GA, Velasco I, Kukoricza K, Perdices-Lopez C. Selective loss of kisspeptin signaling in oocytes causes progressive premature ovulatory failure. Hum Reprod. 2022;37(4):806-21. DOI: 10.1093/humrep/deab287.
9. Ruohonen S.T., Poutanen M., Tena-Sempere M. Role of kisspeptins in the control of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis: old dogmas and new challenges // Fertil Steril. 2020. Vol. 114, No 3. P. 465–474. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.038 / Ruohonen ST, Poutanen M, Tena-Sempere M. Role of kisspeptins in the control of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis: old dogmas and new challenges. Fertil Steril. 2020;114(3):465-74. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.038.
10. Yatsenko S.A., Rajkovic A. Genetics of human female infertility // Biol Reprod. 2019. Vol. 101, No 3. P. 549–566. DOI: 10.1093/biolre/ioz084 / Yatsenko SA, Rajkovic A. Genetics of human female infertility. Biol Reprod. 2019;101(3):549-66. DOI: 10.1093/biolre/ioz084.

Библиографическая ссылка:

Лысова А.Н., Хамошина М.Б., Зарубина Е.Г. Генетические аспекты ановуляторного бесплодия // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 102–106. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-102-106. EDN IOLDZC.

Bibliographic reference:

Lysova AN, Khamoshina MB, Zarubina EG. Genetic aspects of anovulatory infertility [Genetic aspects of anovulatory infertility]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:102-106. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-102-106. EDN IOLDZC. Russian.

**ЗНАЧИМОСТЬ МЕТОДОВ ТРАДИЦИОННОЙ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНЫ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ВЕРТЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**И.П. ЯСТРЕБЦЕВА^{*,**}, Э.Т. КЮРЮГЛИЕВА^{*}

^{*}Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Шереметевский просп., д. 8, г. Иваново, 153012, Россия

^{**}Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6, г. Москва, 117513, Россия

Аннотация. Целью работы явилось изучение научных данных о результативности использования традиционной китайской медицины в реабилитации пациентов с болью, сенсорными расстройствами и периферическими парезами, развившимися на фоне вертебральной патологии. **Материал и методы исследования.** В базах данных PubMed, EBSCO, Cochrane library, Springer Link, Science Direct, Elsevier, Google Scholar проведен поиск рандомизированных контролируемых исследований и систематических обзоров за 2008 - ноябрь 2024 гг., сравнивающих акупунктуру и другие методы традиционной китайской медицины с контрольными вмешательствами. Найдено 50 статей, соответствующих обозначенным критериям. **Результаты и их обсуждение.** Приведены работы, демонстрирующие результативность применения как отдельных методов традиционной китайской медицины, так и их сочетания. Использование иглокалывания и прижигания с диетотерапией, массажем Туйна, траволечением и энергетическими упражнениями типа тай-цзи, цю-ань и Ци-гун улучшало возможности пациентов с вертебральной патологией. При рассмотрении использования методов рефлексотерапии при отдельных нозологических формах, было выяснено, что при сколиозе, ревматических и дегенеративно-дистрофических заболеваниях с поражением позвоночника, миофасциальном болевом синдроме иглокалывание оказалось эффективным способом воздействия, в том числе в сочетании с другими традиционными методами лечения. А при стенозе поясничного отдела позвоночника не было найдено убедительных доказательств эффективности иглокалывания. Показана эффективность методов рефлексотерапии у разного контингента пациентов с болями в спине: спортсменов, беременных женщин. Кроме того, в статье обсуждается вопрос длительности курса лечения, его безопасности, результаты применения у пациентов разного возраста. Показаны высокие и стойкие отсроченные (на протяжении не менее полугода) результаты уже после первого курса лечения. Нежелательные явления, связанные с иглокалыванием, носили легкий и преходящий характер, составляя менее 5 % от воздействий. Они могла проявляться в виде подкожной гематомы после воздействия иглой, тошноты, головокружения, утомляемости, боли в точке акупунктуры. Возраст обратно влиял на эффективность лечения. **Заключение.** Применение методов традиционной китайской медицины, особенно при сочетанном использовании в комплексе реабилитационных мероприятий, у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника улучшало двигательные функции и повседневные возможности больных, повышая качество их жизни. Акупунктура продемонстрировала высокую безопасность у пациентов с хронической болью в спине.

Ключевые слова: рефлексотерапия, акупунктура, боль, вертебральная патология.

SIGNIFICANCE OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE METHODS IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH VERTEBRAL PATHOLOGYI.P. YASTREBTSEVA^{*,**}, E.T. KYURYUGLIEVA^{*}

^{*}Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Sheremetyevsky Ave., 8, Ivanovo, 153012, Russia

^{**}Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ostrovityanova St., 1, bld. 6, Moscow, 117513, Russia

Abstract. The purpose of the study was to review scientific data on the effectiveness of Traditional Chinese Medicine (TCM) in the rehabilitation of patients with pain, sensory disorders, and peripheral paresis developed due to vertebral pathology. **Key Points. Materials and Methods.** A search was conducted in the PubMed, EBSCO, Cochrane Library, Springer Link, Science Direct, Elsevier, and Google Scholar databases for randomized controlled trials and systematic reviews published from 2008 to November 2024 comparing acupuncture and other TCM methods with control interventions. A total of 50 articles meeting the inclusion criteria were found. **Results and Discussion.** Studies demonstrating the effectiveness of both individual TCM methods and their combinations are presented. The use of acupuncture and moxibustion with diet therapy, Tui Na massage, herbal medicine, and energy exercises such as Tai Chi, Qigong, and Zhan Zhuang showed improvement in the capabilities of patients with vertebral pathology. When assessing reflex therapy methods for specific diseases, it was found that acupuncture was effective in treating scoliosis, rheumatic and degenerative-dystrophic diseases with spinal involvement, and myofascial pain syndrome, especially when combined with other traditional treatment methods. However, there was insufficient evidence for the effectiveness of acupuncture in treating lumbar spinal stenosis. Reflex therapy was shown to be effective in various patient groups, including athletes and pregnant women experiencing back pain. The article also discusses treatment duration,

safety, and results in different age groups. High and lasting delayed outcomes (lasting at least six months) were observed after the first course of treatment. Adverse events associated with acupuncture were mild and transient, occurring in less than 5% of cases, including subcutaneous hematomas, nausea, dizziness, fatigue, and pain at the acupuncture point. Age was inversely related to treatment effectiveness. **Conclusion.** The use of Traditional Chinese Medicine methods, especially in combination with other rehabilitation interventions, improved motor function and daily capabilities of patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine, enhancing their quality of life. Acupuncture demonstrated high safety in patients with chronic back pain.

Keywords: reflex therapy, acupuncture, pain, vertebral pathology.

Введение. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, являющиеся не менее, чем в 70 % случаев источником болей в спине, могут существенно влиять на качество жизни больных, ограничивая их мобильность в повседневной жизни. Они могут сопровождаться не только болевыми феноменами, но и нарушением чувствительности, снижением рефлекторной активности и мышечной силы в иннервируемых зонах [7]. Для диагностики двигательных нарушений и их своевременной коррекции требуется комплексный подход. В диагностическом плане недостаточно клинично-неврологического обследования. Его следует дополнять ортопедическим, терапевтическим, ортодонтическим, а также биомеханическими методами диагностики. Желательна совместная и согласованная работа целой команды специалистов с непосредственным вовлечением в процесс самого пациента. Реабилитация пациентов с периферическими парезами при вертебральной патологии должна носить комплексный характер и включать наиболее эффективные методы воздействия [3]. Среди комплекса мер методы традиционной китайской медицины широко используются в лечении и реабилитации пациентов с двигательными нарушениями при вертебральной патологии. Индивидуализированный подход у данных больных связан с дифференцированным использованием наиболее эффективных в конкретных клинических ситуациях методов воздействия [7, 8].

Целью работы явилось изучение научных данных о результативности применения методов традиционной китайской медицины в реабилитации пациентов с болью, сенсорными расстройствами и периферическими парезами, развившимися на фоне вертебральной патологии.

Материал и методы исследования. В базах данных *PubMed*, *EBSCO*, *Cochrane library*, *Springer Link*, *Science Direct*, *Elsevier*, *Google Scholar* проведен поиск рандомизированных контролируемых исследований и систематических обзоров за 2008 - ноябрь 2024 гг., сравнивающих акупунктуру и другие методы традиционной китайской медицины с контрольными вмешательствами. Найдено 50 статей, соответствующих обозначенным критериям.

В научной литературе показана результативность применения иглоукалывания [15, 36, 48], матричной акупунктуры [46], и т.д., а также сочетанного использования методов традиционной китайской медицины данному контингенту больных для купирования болей и повышения качества жизни больных

в связи с болевыми и мышечно-тоническими проявлениями вертебральной патологии [42].

Иглоукалывание было эффективным уже при острой боли в пояснице, что показано в ходе систематических обзоров и метаанализа [44]. Результативность была связана с умеренным улучшением по визуальной аналоговой шкале, оценке по индексу ограничений жизнедеятельности Освестри и количеству таблеток, но не по опроснику инвалидности Роланда-Морриса. Выводы следует рассматривать с осторожностью из-за маломощных оригинальных исследований. Необходимы высококачественные исследования для дальнейшей оценки роли иглоукалывания в лечении острой боли в пояснице.

При метаанализе байесовской сети у пациентов с хронической неспецифической болью в пояснице иглоукалывание также оказалось эффективным [11]. При анализе 22 рандомизированных контролируемых исследований, включающих в общей сложности 2588 пациентов, акупунктура показала результативность у больных с хронической болью в позвоночнике [20]. По сравнению с отсутствием лечения, имитацией акупунктуры или традиционной терапией, такой как медикаментозное лечение, массаж и физические упражнения, иглоукалывание оказывало значительно лучший эффект на уменьшение хронической боли в позвоночнике и улучшение функциональной повседневной активности.

Другой метаанализ, включающий 13 рандомизированных контролируемых исследований с анализом результатов 2678 пациентов с хронической болью в пояснице, показал, что иглоукалывание давало лучшие результаты по сравнению с отсутствием лечения с точки зрения облегчения боли, восстановления трудоспособности и лучшего качества жизни [46]. Но эти эффекты не существенно различались при имитации иглоукалывания. Полученный результат, вероятно, вызван неспецифическим воздействием манипуляций.

Индивидуализированная акупунктура и стандартная акупунктура с чрескожной электронейростимуляцией привели к максимальному уменьшению боли и улучшению качества жизни [11]. В ходе систематического обзора и метаанализа 14 исследований при болях в шее иглоукалывание продемонстрировало краткосрочную эффективность [32].

В ходе другого мета-анализа, включившего 27 исследований (2853 пациента с шейным спондилезом), было показано, что акупунктура обеспечила полный регресс симптомов на 33 % и улучшение – на 87 % [15].

Иглоукальвание может быть эффективным методом облегчения стойкой миофасциальной боли в голове и шее согласно другому систематическому обзору и метаанализу [16].

А в Кокрейновском обзоре было показано, что иглоукальвание может не уменьшить боль клинически, но терапия – улучшить функцию сразу после сеансов, а также физическое, но не психическое качество жизни в краткосрочной перспективе [34]. Достоверность доказательств была понижена до умеренной или очень низкой, учитывая, что большинство исследований имели высокий риск систематической ошибки, непоследовательности и небольшого размера выборки, что приводило к неточностям.

На основании систематического обзора и метаанализа 27 исследований с участием 3124 пациентов применение акупунктуры при спондилогенной радикулопатии на цервикальном уровне показало статистически значимое снижение боли по результатам опросника боли Макгилла и визуальной аналоговой шкалы [49].

Эффективность акупунктуры зависит от нозологической формы вертебральной проблемы. Так, у 120 пациентов со стенозом поясничного отдела позвоночника в ходе работы в период с декабря 2011 г. по январь 2014 г. иглоукальвание было значительно более эффективным, чем физические упражнения в соответствии с оценкой физической функции по Цюрихскому опроснику хромоты и чем лекарства в соответствии с оценкой удовлетворенности [36].

При стенозе поясничного отдела позвоночника в ходе систематического обзора и метаанализа не были найдены убедительные доказательства эффективности акупунктуры из-за неопределенного риска систематической ошибки и ограниченной обобщаемости включенных исследований [25]. Неубедительные данные о результативности акупунктуры при стенозе поясничного отдела позвоночника получены и в другом систематическом обзоре [35].

При сколиозе иглоукальвание оказалось более эффективным в сочетании с другими традиционными методами лечения. Монотерапия иглоукальванием или комбинированная терапия с иглоукальванием показали значительное улучшение угла Кобба, а качество доказательств было умеренным, что показано в ходе систематического обзора [14].

Систематический обзор показал, что при ревматических заболеваниях с поражением позвоночника акупунктура оказалась эффективной при лечении острой и хронической боли в пояснице в качестве первой терапевтической линии по сравнению с плацебо и в качестве дополнения к другим традиционным методам лечения [35]. Однако эффективность акупунктуры при радикулопатиях (шейных, поясничных) и анкилозирующем спондилоартрите остается, по мнению ряда авторов, неубедительной. Необходимо хорошо спланированные исследования со

среднесрочной и долгосрочной оценкой.

По другим данным рефлексотерапия эффективна у пациентов как с рефлекторными, так и компрессионными проявлениями вертебральной патологии [2]. Применение акупунктуры у пациентов с рефлекторными проявлениями остеохондроза снижало болевые проявления и улучшало качество жизни с уменьшением ограничений жизнедеятельности по опроснику Освестри [6].

При скелетно-мышечной боли представлены доказательства низкого качества умеренного влияния иглоукальвания на облегчение боли, связанной с нарушениями опорно-двигательного аппарата (снижение боли примерно на 12 баллов по визуальной аналоговой шкале 100 мм, метаанализ и метарегрессия 63 РКИ плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований, 6382 участника). Иглоукальвание было более эффективным, чем фиктивная акупунктура, в облегчении хронической боли в шее (высокий уровень доказательности), болью в плече (высокий уровень), хронической болью в пояснице (умеренный) миофасциальной болью (умеренный) и остеоартитом (низкий) [48]. Не было никакой разницы между группами для фибромиалгии (умеренной). Недостаточно доказательств для боли в руке, ревматоидного артрита, острой боли в шее и острой боли в пояснице.

Традиционная китайская медицина при нейропатической боли, в том числе у пациентов с грыжами дисков на поясничном уровне, шейным спондилезом продемонстрировала превосходящий результат относительно методов кинезотерапии в ходе систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований [50].

Эффективность рефлексотерапии продемонстрирована на основании тестирования интенсивности боли и оценки качества жизни, с ее составляющей – сна, а также применение электронейромиографии [4, 24, 42], тепловизионного исследования [2] и лабораторных показателей воспаления [42], а также невровизуальных данных [19]. Продemonстрировано снижение пороговых значений прямого мышечного ответа у лиц с болевым синдромом, а также повышение амплитуды вызванных потенциалов, укорочение латентного периода с повышением возбудимости и скорости проведения потенциала действия по двигательным и мышечным волокнам, соответствующего пораженному сегменту [4].

Иглоукальвание на протяжении 4-х недель в сочетании с пероральным приёмом фитогранул при корешковом синдроме на фоне шейного спондилеза позитивно сказывалось на показателях воспаления в сыворотке крови (*IL-6*, *TNF-α*, *IL-1β*) и гемореологических индексах [37]. Данное исследование было проведено с участием 114 пациентов, случайным образом разделенных на две группы изучения. Общая эффективная частота улучшения составила 91,2 %

(52/57) в основной группе, что выше, чем 71,9 % (41/57) в контрольной группе.

В ходе метаанализа результатов акупунктуры при мышечно-скелетной боли было показано, что иглоукалывание может модулировать различные области мозга, включая таламус, островок, хвостатое ядро, ограда и чечевицеобразное ядро. Полученные данные дают несколько сведений о потенциальных механизмах акупунктуры при мышечно-скелетной боли и дают возможное объяснение наблюдаемой клинической пользы этой терапии [24].

Показана превосходящая значимость эффекта акупунктуры и прижигания, основанных на дифференциации меридианов, по сравнению с обычным выбором акупунктурных точек у пациентов с цервикальной радикулопатией в ходе рандомизированного контролируемого исследования [51]. В основной группе были выбраны точки аши поврежденных меридианов шеи, а именно шесть точек, совпадающих с ло-пунктами поврежденных меридианов на той же стороне и внутренне-внешних коррелированных меридианов на противоположной стороне.

Результативно применение как отдельных методов традиционной китайской медицины, так и их сочетания [28]. В ходе мета-анализа, включившего 27 исследований, 2853 пациентов с шейным спондилезом, было показано, что сочетание иглоукалывания с дополнительными видами лечения может улучшить результаты воздействия в виде полного регресса симптомов до 53 % (по сравнению с 33 % при действии только акупунктурной методикой) и улучшения – до 94 % (87 % при монотерапии). При этом количество дополнительных видов воздействия повышало эффективность терапии [15].

Сочетанное использование метода туйна и аурikulотерапии демонстрировало более высокие результаты при шейной радикулопатии [45]. Массаж туйна и акупунктура превосходили вытяжение или терапию китайскими травами [33].

Дополнение методом акупунктуры обычного лечения оказалось более эффективным, а электроакупунктура облегчала боль более результативно [41].

Применение иглоукалывания и прижигания [23, 42] с диетотерапией [17], массажем Туйна [2, 33], траволечением [4, 37] и энергетическими упражнениями типа тай-цзи, цю-ань и Ци-гун улучшало возможности пациентов с вертебральной патологией [10, 27, 40, 53]. Результаты систематического обзора в пяти базах данных (*MEDLINE*, *EMBASE*, *SCOPUS*, *Web of Science* и *Cochrane Library*) с момента создания до февраля 2019 года, включившего 17 рандомизированных контролируемых исследования показали, что осознанные упражнения (тай-чи и ци-гун) могут быть полезны для симптоматического лечения хронической боли в пояснице [53]. В частности, тай-цзи, обладает превосходным эффектом в снижении интенсивности боли, независимо от выполнения иной двигательной

активности. Важно отметить, что обучение этим осознанным упражнениям должно осуществляться с сертифицированными инструкторами, чтобы обеспечить качество движений и предотвратить травмы.

Поиск в семи электронных базах данных, включая *PubMed*, *EMBASE*, *Web of Science*, *Cochrane Library*, *Китайской национальной инфраструктуре знаний (CNKI)*, *Wanfang* и *VIP*, с момента создания до начала марта 2019 года, показал уменьшение боли и улучшение функциональных возможностей пациентов с болью в пояснице в случае применения тай-цзи самого по себе или в качестве дополнительной терапии [40]. Авторы предлагают провести дальнейшие исследования по изучению целевой эффективности данных упражнений.

Тай-цзи уступает только пилатесу в уменьшении боли [43].

Систематический обзор и метаанализ 5ти электронных баз данных с даты их создания до июля 2014 года, включающий 10 рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности ци-гун в качестве лечения хронической боли показал: внутренний ци-гун приносит пользу при лечении некоторых вариантов хронических болей, а внешний ци-гун показал незначительную анальгетическую результативность [10]. Авторы заключила, что необходимы рандомизированные клинические исследования более высокого качества, чтобы установить эффективность ци-гун в уменьшении хронической боли.

На основании данных систематического обзора и метаанализа 6ти электронных баз данных, включивших 21 рандомизированной контролируемое исследование, проведенное в Китае, США и Германии в период с 2003 по январь 2022 года, получены положительные, но ограниченные (из-за небольшого размера выборки) доказательства в поддержку клинического использования традиционных китайских упражнений (ци-гун и Бадуань-цзинь, Ицзин-цзин, Тай-цзи) в качестве дополнительной терапии для пациентов среднего и пожилого возраста с болью в шее относительно объема сгибания, разгибания, боли и повседневной активности [27]. Особенно в данном плане отмечен комплекс упражнений Ци-гун Бадуань-цзинь, включающий 8 связок-движений.

При изучении вопроса диетотерапии было выяснено, что существует общее положительное влияние цельнопищевых диет на боль, при этом ни одна диета не выделяется по эффективности [17]. Это говорит о том, что общие подходы (например, качество диеты, плотность питательных веществ, потеря веса) могут быть привлечены для модулирования физиологии боли (воспаления, окислительного стресса и возбудимости нервной системы), но требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Говоря о традиционной китайской фитотерапии, отвар Хуанци Гуйчжи Уу, являющийся распространенным рецептом для лечения шейной

радикулопатии отдельно или в сочетании с другим лечением, может быть полезным для пациентов с шейной радикулопатией [31]. Однако методологическое качество рандомизированных контролируемых исследований в целом было низким, в связи с чем рекомендованы более крупные рандомизированные контролируемые исследования с лучшим дизайном. Гранулы Цзингун (*Jingtong*) показали некоторые потенциальные преимущества для радикулопатии на цервикальном уровне [52]. Тем не менее, имелись методологические проблемы и в данном исследовании. Геген-отвар может быть эффективен для уменьшения симптомов у пациентов с шейной спондилотической радикулопатией [29]. Однако и это систематический поиск в 10 базах данных (*PubMed*; Кокрановская библиотека; *EMBASE*, *CNKI*, *Airiti Library*, *CiNii*, *OASIS*, *KoreaMed*, *KMBASE*, *NDSL*) до января 2017 г. с включением пяти рандомизированных исследований с общим числом участников 454, показал, что недостаточно доказательств влияния фитопрепарата из-за низкого качества работ.

Акупунктура в сочетании с прижиганием методом «огненного дракона» превосходила простую акупунктурную терапию в улучшении клинических симптомов у пациентов с шейной радикулопатией на фоне спондилёза при недостатке почек [23].

Положительный результат давало применение корпоральной и аурикулярной рефлексотерапии с инъекционной рефлексотерапией [1, 4], лазеропунктурой [2, 28]. Эффективно сочетание методов рефлексотерапии и мануальной терапии [4], тракции [18]. Уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале, повышения объема движений по тесту «пальцы-пол» и уменьшение уровня тревожности согласно шкале Спилбергера-Ханина отмечено при сочетании инъекционной рефлексотерапии с миофасциальным релизом, мягкоткаными техниками терапии постизометрической релаксацией мышц при вертеброгенной болевом синдроме у женщин [5]. В других работах эффективность вытяжения была наихудшей при сравнении с воздействием массажем туйна и акупунктурным методом или китайскими травами [33].

Более высокие результаты продемонстрировала акупотомия по сравнению с мануальной акупунктурой для лечения болей в спине и нижних конечностях у пациентов с грыжей поясничного отдела позвоночника в многоцентровом рандомизированном исследовании [22] и с шейной радикулопатией при спондилёзе [38, 39]. Малоинвазивная инъекционная акупотомия под ультразвуковым контролем при лечении спондилогенной радикулопатии на цервикальном уровне продемонстрировала сопоставимую краткосрочную результативность с лечебно-медикаментозной блокадой под ультразвуковым контролем. А в отсроченном на 6 месяцев лечебном эффекте показатели боли, качества жизни и возможностей в повседневной жизни (соответственно по Визуальной аналоговой шкале, анкете

SF-36, индексу ограничений жизнедеятельности, связанной с патологией шеи, критериям Одома – 4-бальной шкале оценки клинического исхода после оперативного вмешательства на шейном отделе позвоночника) оказались в группе пациентов, получивших инъекционную акупотомию значительно лучше ($p < 0,05$) [39]. Аналогичный результат был получен и при рандомизированном слепом контролируемом пилотном исследовании на примере лечения 55 человек с грыжей поясничного отдела позвоночника [26]. Полученные результаты ученые объясняют тем, что, во-первых, иглы, используемые при акупотомии, могут восстановить биодинамический баланс в поясничном отделе позвоночника, сняв ненужное напряжение в глубоких мышцах, восстановив мышечную силу и уменьшив мышечную усталость; во-вторых, акупотомия может быть более эффективной, чем мануальная акупунктура, поскольку акупотомия может физически облегчить компрессию нерва, а также улучшить кровообращение в очаге поражения. Высокий результат по уменьшению боли (до 97 %) был продемонстрирован в исследовании на примере 60 пациентов с шейным спондилезом [13]. Пациенты были случайным образом разделены на группу иглы-ножа (30 случаев) и группу акупунктуры-банки (30 случаев). Несмотря на существенную позитивную динамику, статистически значимых различий между группами получено не было. Важно, что игло-ножевая терапия значительно превосходила акупунктуру с баночным воздействием по улучшению напряжения мышц шеи при последующем наблюдении через 1, 3 и 6 месяцев после лечения. При хронической неспецифической боли в шее терапия акупотомии при систематическом обзоре и мета-анализе 10-ти исследований с участием 433 пациентов показала результативность [1].

В систематическом обзоре и метаанализе показано, что инъекционная рефлексотерапия оказывает положительное влияние на облегчение боли и функциональное восстановление у пациентов с грыжей межпозвоночного диска поясничного отдела без каких-либо серьезных побочных эффектов [12]. Тем не менее, читатели должны быть осторожны при обобщении результатов, поскольку большинство включенных исследований имеют низкое методологическое качество и высокую гетерогенность между ними. Требуются дальнейшие исследования со строгим дизайном исследования

В другом систематическом обзоре и метаанализе семи баз данных, в том числе в китайских и корейских, с включением 20 рандомизированных клинических исследований до января 2018 г., инъекционная рефлексотерапия как самостоятельное вмешательство, так и в качестве дополнительного лечения была эффективной относительно уменьшения боли у пациентов с шейным спондилезом [30]. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку качество доказательств оказалось

низким.

Какова же должна быть длительность курса лечения? О высоких результатах уже после первого курса и о стопроцентной результативности после второго курса в 10 процедур с перерывом в 2 недели сообщили ученые при обследовании спортсменов, а именно тяжелоатлетов, гимнасток и легкоатлетов [8]. Интересен также отсроченный результат применяемых технологий. При использовании методов традиционной китайской медицины у пациентов через полгода рецидивы отмечались в 20-21 % случаев, в то время как при отсутствии в комплексной терапии данных методов, достигали 32 % [22].

Следующий интересующий нас вопрос касается безопасности рефлексотерапии. Доля нежелательных явлений, связанных с иглоукалыванием, составила 4,3 %, причём все они носили легкий и преходящий характер в виде подкожной гематомы после воздействия иглой [21], а также тошноты, головокружения, утомляемости, боли в точке акупунктуры [6].

В систематическом обзоре и мета-анализе акупунктура продемонстрировала свою безопасность у пациентов с хронической болью в спине [20], при ревматических заболеваниях с поражением позвоночника [35], при стойкой миофасциальной боли в голове и шее [16].

По данным систематического обзора при сколиозе иглоукалывание оказалось безопасным методом [14]. А при стенозе поясничного отдела позвоночника в ходе систематического обзора и метаанализа не были найдены убедительные доказательства не только эффективности, но и безопасности акупунктуры из-за неопределенного риска систематической ошибки и ограниченной обобщаемости включенных исследований [25].

Методы рефлексотерапии эффективны у разного контингента пациентов с болями в спине: спортсменов [9], беременных женщин [5]. Возраст обратно влиял на эффективность акупунктуры, что показано в 27 исследованиях у 2853 пациентов с шейным спондилезом в ходе проведенного мета-анализа [15].

Заключение. Применение рефлексотерапии, особенно при сочетанном использовании в комплексе реабилитационных мероприятий, у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника улучшает двигательные функции и повседневные возможности больных, повышая качество их жизни. Акупунктура продемонстрировала высокую безопасность у пациентов с хронической болью в спине.

Литература / References

1. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура в терапии пациентов с дорсопатией // Журнал «Лечащий врач». 2018. № 7. С. 38–41 / Agasarov LG. Farmakopunktura v terapii patsientov s dorsopatiyey [Pharmacopuncture in the therapy of patients with dorsopathy]. Journal "Lechashchiy vrach", 2018;7:38-41. Russian.
2. Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г., Цысляк Е.С. Рефлексотерапия болевых синдромов при остеохондрозе поясничного отдела

позвоночника // Сибирский медицинский журнал. 2013. № 3. С. 32–36 / Verkhovina TK, Ippolitova EG, Tsysslyak ES. Refleksoterapiya bolevykh sindromov pri osteokhondroze poynasничного отдела позвоночника [Reflexotherapy of pain syndromes in lumbar osteochondrosis]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2013;3:32-6. Russian.

3. Иванова Г.Е., Белкин А.А., Беляев А.Ф., Бодрова Р.А., Буйлова Т.В., Мельникова Е.В., Мишина И.Е., Прокопенко С.В., Сарана А.М., Стаховская Л.В., Суворов А.Ю., Хасанова Д.Р., Цыкунов М.Б., Шмонин А.А., Шамалов Н.А. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». Общие принципы и протокол // Вестник Ивановской медицинской академии. 2016. 21(1) / Ivanova GE, Belkin AA, Belyaev AF, Bodrova RA, Buylova TV, Melnikova EV, Mishina IE, Prokopenko SV, Sarana AM, Stakhovskaya LV, Suvorov AYU, Khasanova DR, Tsykunov MB, Shmonin AA, Shamalov NA. Pilotnyy proyekt «Razvitie sistemy meditsinskoй reabilitatsii v Rossiyskoй Federatsii». Obshchie printsipy i protokol [Pilot project "Development of the medical rehabilitation system in the Russian Federation". General principles and protocol]. Vestnik Ivanovskoy meditsinskoй akademii. 2016;21(1). Russian.

4. Ипполитова Е.Г., Верхозина Т.К., Арсентьева Н.И., Сороко-виков В.А., Кошкарёва З.В., Складенко О.В. Функциональная диагностика и иглорефлексотерапия у пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника // Acta Biomedica Scientifica. 2016. № 1(4). С. 40–45 / Ippolitova EG, Verkhovina TK, Arsent'yeva NI, Sorokovikov VA, Koshkaryova ZV, Sklyarenko OV. Funktsional'naya diagnostika i iglorefleksoterapiya u patsientov s osteokhondrozyom sheynogo otдела позвоночника [Functional diagnostics and acupuncture therapy in patients with cervical osteochondrosis]. Acta Biomedica Scientifica. 2016;1(4):40-5. Russian.

5. Киргизова О., Федоров Д. Опыт лечения вертеброгенного болевого синдрома у беременных женщин // Научно-практический журнал «Врач». 2018. № 1. С. 52–54 / Kirgizova O, Fedorov D. Opyt lecheniya vertebrohennogo boleвого sindroma u beremennykh zhenshchin [Experience in treating vertebrogenic pain syndrome in pregnant women]. Scientific-Practical Journal "Vrach". 2018;1:52-4. Russian.

6. Миронов С.А., Денисенко П.А. Рефлексотерапия как метод выбора для амбулаторного лечения рефлекторных проявлений остеохондроза поясничного отдела позвоночника. Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016 // Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых. Минск: БГМУ, 2016. 638 с. / Mironov SA, Denisenyok PA. Refleksoterapiya kak metod vibora dlya ambulatornogo lecheniya reflektornih proyavleniy osteokhondroza poynasничного отдела позвоночника [Acupuncture as the treatment of choice for outpatient care of reflex manifestations of lumbar osteochondrosis]. Current Issues in Modern Medicine and Pharmacy, 2016, International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists. Minsk: BSMU; 2016. Russian.

7. Тюрников В.М. Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника: диагностика, клиника и лечение // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 26. С. 1739 / Tyurnikov VM. Degenerativno-distroficheskiye porazheniya позвоночника: diagnostika, klinika i lecheniye [Degenerative-dystrophic lesions of the spine: Diagnosis, clinic, and treatment]. Russian Medical Journal. 2008;26:1739. Russian.

8. Хадарцев А.А., Агасаров Л.Г. Немедикаментозное лечение дорсопатий (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. № 1. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-5.pdf> (дата обращения 06.02.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16602 / Khadartsev AA, Agasarov LG. Nemedikamentoznoe lechenie dorsopatii (obzor literatury) [Non-medicinal treatment of dorsopathies (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Feb 06];1 [about 18 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16602.

9. Шестаков В.Я., Артеменков А.А. Купирование клинических проявлений остеохондроза позвоночника у спортсменов методом иглорефлексотерапии // Вестник спортивной науки. 2020. № 2. Р. 52–54 / Shestakov VYa, Artemenkov AA. Kupirovaniye klinicheskikh proyavleniy osteokhondroza позвоночника u sportmenov metodom iglorefleksoterapii [Relieving clinical manifestations of spinal osteochondrosis in athletes using acupuncture]. Vestnik sportivnoy nauki. 2020;2:52-4. Russian.

10. Bai Z., Guan Z., Fan Y., Liu C., Yang K., Ma B., Wu B. The Effects of Qigong for Adults with Chronic Pain: Systematic Review and

Meta-Analysis // *The American Journal of Chinese Medicine*. 2015. Vol. 43, N 8. P. 1525–1559. DOI: 10.1142/S0192415X15500871 / Bai Z, Guan Z, Fan Y, Liu C, Yang K, Ma B, Wu B. The Effects of Qigong for Adults with Chronic Pain: Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2015;43(8):1525-39. DOI: 10.1142/S0192415X15500871.

11. Baroncini A., Maffulli N., Eschweiler J., Molsberger F., Klimuch A., Migliorini F. Acupuncture in chronic aspecific low back pain: a Bayesian network meta-analysis // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022. Vol 17. P. 319. DOI: 10.1186/s13018-022-03212-3 / Baroncini A, Maffulli N, Eschweiler J, Molsberger F, Klimuch A, Migliorini F. Acupuncture in chronic aspecific low back pain: a Bayesian network meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022;17:319. DOI: 10.1186/s13018-022-03212-3.

12. Byun D.-Y., Kim H., Han S.-H., Kim K.-W., Lee J.-H., Chung W.-S., Song M.-Y., Cho J.-H. Pharmacopuncture for lumbar herniated intervertebral disc: A systematic review and meta-analysis // *Elsevier - Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2021. Vol. 43. P. 101369. DOI: 10.1016/j.ctcp.2021.101369 / Byun D-Y, Kim H, Han S-H, Kim K-W, Lee J-H, Chung W-S, Song M-Y, Cho J-H. Pharmacopuncture for lumbar herniated intervertebral disc: A systematic review and meta-analysis. *Elsevier - Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2021;43:101369. DOI: 10.1016/j.ctcp.2021.101369.

13. Cao L., Wang F. Efficacy comparison between needle-knife therapy and acupuncture-cupping for cervical spondylosis of cervical type // *Zhongguo zhen jiu Chinese acupuncture & moxibustion*. 2014. Vol. 34, N 5. P. 499–502 / Cao L, Wang F. Efficacy comparison between needle-knife therapy and acupuncture-cupping for cervical spondylosis of cervical type. *Zhongguo zhen jiu Chinese acupuncture & moxibustion*. 2014;34(5):499-502.

14. Choi S.-K., Jo H.R., Moon J.-H., Jang J.-E., Park S.-H., Sung W.-S., Geum D.-H., Kim E.-J. Effectiveness of Acupuncture for Scoliosis: A Systematic Review // *Journal of Acupuncture Research*. 2022. Vol. 39, N 1. P. 17–28. DOI: 10.13045/jar.2021.00325 / Choi S-K, Jo HR, Moon J-H, Jang J-E, Park S-H, Sung W-S, Geum D-H, Kim E-J. Effectiveness of Acupuncture for Scoliosis: A Systematic Review. *Journal of Acupuncture Research*. 2022;39(1):17-28. DOI: 10.13045/jar.2021.00325.

15. Deng Y.Z., Xu L.G., Chen L., Zhou D., Liu Y. Effectiveness of acupuncture in the management of cervical spondylosis: a meta-analysis // *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2017. Vol. 31, N 4. P. 1017–1022 / Deng YZ, Xu LG, Chen L, Zhou D, Liu Y. Effectiveness of acupuncture in the management of cervical spondylosis: a meta-analysis. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2017;31(4):1017-22.

16. Farag A.W., Malacarn A. The effectiveness of acupuncture in the management of persistent regional myofascial head and neck pain: A systematic review and meta-analysis // *Complementary Therapies in Medicine (Complement Ther Med)*. 2020. Vol. 49. P. 1022–1097. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102297 / Farag AW, Malacarn A. The effectiveness of acupuncture in the management of persistent regional myofascial head and neck pain: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine (Complement Ther Med)*. 2020. Vol. 49. P. 1022–1097. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102297.

17. Field R., Pourkazemi F., Turton J., Rooney K.B. Dietary Interventions Are Beneficial for Patients with Chronic Pain: A Systematic Review with Meta-Analysis // *Pain Medicine*. 2020. Vol. 22, N 36. P. 694–714. DOI:10.1093/pm/pnaa378 / Field R, Pourkazemi F, Turton J, Rooney KB. Dietary Interventions Are Beneficial for Patients with Chronic Pain: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Pain Medicine*. 2020;22(36):694-714. DOI:10.1093/pm/pnaa378.

18. Gu C.L., Yan Y., Zhang D., Li P. An evaluation of the effectiveness of acupuncture with seven acupoint-penetrating needles on cervical spondylosis // *Journal of Pain Research*. 2019. Vol. 12. P. 1441–1445. DOI: 10.2147/JFPR.S199798 / Gu CL, Yan Y, Zhang D, Li P. An evaluation of the effectiveness of acupuncture with seven acupoint-penetrating needles on cervical spondylosis. *Journal of Pain Research*. 2019;12:1441-5. DOI: 10.2147/JFPR.S199798.

19. Ha G., Tian Z., Chen J., Wang S., Luo A., Liu Y., Tang J., Lai N., Zeng F., Lan L. Coordinate-based (ALE) meta-analysis of acupuncture for musculoskeletal pain // *Frontiers in Neuroscience*. 2022. Vol. 16. P. 906875. DOI: 10.3389/fnins.2022.906875 / Ha G, Tian Z, Chen J, Wang S, Luo A, Liu Y, Tang J, Lai N, Zeng F, Lan L. Coordinate-based (ALE) meta-analysis of acupuncture for musculoskeletal pain. *Frontiers in Neuroscience*. 2022;16:906875. DOI: 10.3389/fnins.2022.906875.

20. Huang J.F., Zheng X.Q., Chen D., Lin J.L., Zhou W.X., Wang H., Qin Z., Wu A.M. Can Acupuncture Improve Chronic Spinal Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis // *Global Spine J*. 2021. Vol. 11, N 8. P. 1248–1265. DOI: 10.1177/2192568220962440 / Huang JF, Zheng XQ, Chen D, Lin JL, Zhou WX, Wang H, Qin Z, Wu AM. Can Acupuncture Improve Chronic Spinal Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Global Spine J*. 2021;11(8):1248-65. DOI: 10.1177/2192568220962440.

21. Huang Z., Liu S., Zhou J., Yao Q., Liu Z. Efficacy and Safety of Acupuncture for Chronic Discogenic Sciatica, a Randomized Controlled Sham Acupuncture Trial. *Pain Medicine*. 2019;20(11):2303-10. DOI: 10.1093/pm/pnz167 / Huang Z, Liu S, Zhou J, Yao Q, Liu Z. Efficacy and Safety of Acupuncture for Chronic Discogenic Sciatica, a Randomized Controlled Sham Acupuncture Trial. *Pain Medicine*. 2019;20(11):2303-10. DOI: 10.1093/pm/pnz167.

22. Jeong J.K., Kim E., Yoon K.S., Jeon J.H., Kim Y.I., Lee H., Kwon O., Jung S.-Y., Lee J.-H., Yang C., Kang J.H., Han C.-H. Acupotomy versus Manual Acupuncture for the Treatment of Back and/or Leg Pain in Patients with Lumbar Disc Herniation: A Multicenter, Randomized, Controlled, Assessor-Blinded Clinical Trial. *Journal of Pain Research*. 2020. Vol. 13. P. 677–687. DOI: 10.2147/JFPR.S234761 / Jeong JK, Kim E, Yoon KS, Jeon JH, Kim YI, Lee H, Kwon O, Jung S-Y, Lee J-H, Yang C, Kang JH, Han C-H. Acupotomy versus Manual Acupuncture for the Treatment of Back and/or Leg Pain in Patients with Lumbar Disc Herniation: A Multicenter, Randomized, Controlled, Assessor-Blinded Clinical Trial. *Journal of Pain Research*. 2020;13:677-87. DOI: 10.2147/JFPR.S234761.

23. Jing F.-Q., Wang X.-M., Niu X.-L., Zhou Y. Efficacy of Acupuncture Combined with Fire Dragon Moxibustion for Patients with Cervical Spondylotic Radiculopathy of Kidney-Deficiency-Cold Type // *Zhongguo zhen jiu - Chinese acupuncture & moxibustion*. 2016. Vol. 41, N 4. P. 343–346 / Jing F-Q, Wang X-M, Niu X-L, Zhou Y. Efficacy of Acupuncture Combined with Fire Dragon Moxibustion for Patients with Cervical Spondylotic Radiculopathy of Kidney-Deficiency-Cold Type. *Zhongguo zhen jiu - Chinese acupuncture & moxibustion*. 2016;41(4):343-6.

24. Kim D., Shin J.-S., Moon Y.-J., Ryu G., Shin W., Lee J., Lim S., Jeon H.A., Seo J.-Y., Wang W. H., Lee J.-H., Park K.S., Lee Y.J., Ha I.H. Long-Term Follow-Up of Spinal Stenosis Inpatients Treated with Integrative Korean Medicine Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10, N 1. P. 74. DOI: 10.3390/jcm10010074 / Kim D, Shin J-S, Moon Y-J, Ryu G, Shin W, Lee J, Lim S, Jeon HA, Seo J-Y, Wang WH, Lee J-H, Park KS, Lee YJ, Ha I. H. Long-Term Follow-Up of Spinal Stenosis Inpatients Treated with Integrative Korean Medicine Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(1):74. DOI: 10.3390/jcm10010074.

25. Kim K.H., Kim T.-H., Lee B.R., Kim J.K., Son D.W., Lee S.W., Yang G.Y. Acupuncture for lumbar spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis // *Complementary Therapies in Medicine*. 2013. Vol. 21, N 5. P. 535–556. DOI: 10.1016/j.ctim.2013.08.007 / Kim KH, Kim T-H, Lee BR, Kim JK, Son DW, Lee SW, Yang GY. Acupuncture for lumbar spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*. 2013;21(5):535-56. DOI: 10.1016/j.ctim.2013.08.007.

26. Kim S.Y., Kim E., Kwon O., Han C.-H., Kim Y.-I. Research Article - Effectiveness and Safety of Acupotomy for Lumbar Disc Herniation: A Randomized, Assessor-Blinded, Controlled Pilot Study // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018. Vol. 2018. P. 5871657. DOI: 10.1155/2018/5871657 / Kim SY, Kim E, Kwon O, Han C-H, Kim Y-I. Research Article - Effectiveness and Safety of Acupotomy for Lumbar Disc Herniation: A Randomized, Assessor-Blinded, Controlled Pilot Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018;2018:5871657. DOI: 10.1155/2018/5871657.

27. Kong L., Ren J., Fang S., He T., Zhou X. and Fang M. Traditional Chinese Exercises on Pain and Disability in Middle-Aged and Elderly Patients With Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Front. Aging Neurosci., Sec. Neurocognitive Aging and Behavior*. 2022. Vol. 14. P. 912–945. DOI: 10.3389/fnagi.2022.912945 / Kong L, Ren J, Fang S, He T, Zhou X and Fang M. Traditional Chinese Exercises on Pain and Disability in Middle-Aged and Elderly Patients With Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Aging Neurosci., Sec. Neurocognitive Aging and Behavior*. 2022;14:912-45. DOI: 10.3389/fnagi.2022.912945.

28. Law D., McDonough S., Bleakley C., Baxter G.D., Tumilty S. Laser acupuncture for treating musculoskeletal pain: a systematic review with meta-analysis // *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2015.

- Vol. 8, N 1. P. 2–16. DOI: 10.1016/j.jams.2014.06.015 / Law D, McDonough S, Bleakley C, Baxter GD, Tumilty S. Laser acupuncture for treating musculoskeletal pain: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2015;8(1):2-16. DOI: 10.1016/j.jams.2014.06.015.
29. Lee J.W., Hyun M.K. Herbal medicine (Gegen-decoction) for treating cervical spondylosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *European Journal of Integrative Medicine*. 2018. Vol. 18. P. 52–58. DOI: 10.1016/j.eujim.2017.12.005 / Lee JW, Hyun MK. Herbal medicine (Gegen-decoction) for treating cervical spondylosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Integrative Medicine*. 2018;18:52-8. DOI: 10.1016/j.eujim.2017.12.005.
30. Lee S., Shin J.-S., Lee J., Ha I.-H., Kim M.-R., Lee S.-H., Kim S., Cha Y.-Y., Lee J.-H., Jang B.-H., Lee Y.J. Effectiveness of pharmacopuncture for cervical spondylosis: A systematic review and meta analysis // *European Journal of Integrative Medicine*. 2018. Vol. 20, N 6. P. 154–164. DOI: 10.1016/j.eujim.2018.05.010 / Lee S, Shin J-S, Lee J, Ha I-H, Kim M-R, Lee S-H, Kim S, Cha Y-Y, Lee J-H, Jang B-H, Lee YJ. Effectiveness of pharmacopuncture for cervical spondylosis: A systematic review and meta analysis. *European Journal of Integrative Medicine*. 2018;20(6):154-64. DOI: 10.1016/j.eujim.2018.05.010.
31. Liang L., Wei X., Feng M., Zhu L., Yu J., Yang G., Yin X., Zhou S., Li K., Yang M., Wang X. Huangqi Guizhi Wuwu Decoction for treating cervical radiculopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99, N 7. P. 19137. DOI: 10.1097/MD.00000000000019137 / Liang L, Wei X, Feng M, Zhu L, Yu J, Yang G, Yin X, Zhou S, Li K, Yang M, Wang X. Huangqi Guizhi Wuwu Decoction for treating cervical radiculopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):19137. DOI: 10.1097/MD.00000000000019137.
32. Li-MF, Ju-TL, Wen-ShW. Randomized Controlled Trials of Acupuncture for Neck Pain: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2009;15(2):133-45. DOI: 10.1089/acm.2008.0135 / Li-MF, Ju-TL, Wen-ShW. Randomized Controlled Trials of Acupuncture for Neck Pain: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2009;15(2):133-45. DOI: 10.1089/acm.2008.0135.
33. Mo Z., Li D., Zhang R., Chang M., Yang B., Tang S. Comparisons of the Effectiveness and Safety of Tuina, Acupuncture, Traction, and Chinese Herbs for Lumbar Disc Herniation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019. № 1. P. 1–10. DOI: 10.1155/2019/6821310 / Mo Z, Li D, Zhang R, Chang M, Yang B, Tang S. Comparisons of the Effectiveness and Safety of Tuina, Acupuncture, Traction, and Chinese Herbs for Lumbar Disc Herniation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019;1:1-10. DOI: 10.1155/2019/6821310.
34. Mu J., Furlan A.D., Lam W.Y., Hsu M.Y., Ning Z., Lao L. Acupuncture for chronic nonspecific low back pain // *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. Vol. 12, N 12. DOI: 10.1002/14651858 / Mu J, Furlan AD, Lam WY, Hsu MY, Ning Z, Lao L. Acupuncture for chronic nonspecific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12). DOI: 10.1002/14651858.
35. Nishishinya Aquino M.B., Pereda C.A., Muñoz-Ortego J. Efficacy of acupuncture in rheumatic diseases with spine involvement: Systematic review // *Medicina clinica*. 2019. Vol. 253, N 6. P. 250–255. DOI: 10.1016/j.medcle.2019.04.018 / Nishishinya Aquino MB, Pereda CA, Muñoz-Ortego J. Efficacy of acupuncture in rheumatic diseases with spine involvement: Systematic review. *Medicina clinica*. 2019;253(6):250-5. DOI: 10.1016/j.medcle.2019.04.018.
36. Oka H., Matsudaira K., Takano Y. A comparative study of three conservative treatments in patients with lumbar spinal stenosis: lumbar spinal stenosis with acupuncture and physical therapy study (LAP study) // *BMC Complement Altern Med*. 2018. Vol. 18, N 19. DOI: 10.1186/s12906-018-2087-y / Oka H, Matsudaira K, Takano Y. A comparative study of three conservative treatments in patients with lumbar spinal stenosis: lumbar spinal stenosis with acupuncture and physical therapy study (LAP study). *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(19). DOI: 10.1186/s12906-018-2087-y.
37. Pan S.-L., Zheng S.-L., Zhou X.-H., Wang Q.-L. Acupuncture combined with Jingtong granule for nerve-root type cervical spondylosis and its effects on IL-6 TNF- α IL-1 β and hemorheological indexes // *Zhongguo Zhen Jiu Chinese Acupuncture & Moxibustion*. 2019. Vol. 12. P. 1274–1278. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2019.12.005 / Pan S-L, Zheng S-L, Zhou X-H, Wang Q-L. Acupuncture combined with Jingtong granule for nerve-root type cervical spondylosis and its effects on IL-6 TNF- α IL-1 β and hemorheological indexes. *Zhongguo Zhen Jiu Chinese Acupuncture & Moxibustion*. 2019;12:1274-8. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2019.12.005.
38. Panxiu Z.R., Jing Z.L., Liu C.B., Hongjia H.Z. Meta-analysis and sequential analysis of the efficacy and safety of acupotomy and acupuncture in the treatment of cervical spondylotic radiculopathy // *Rehabilitation journal*. 2019. № 1. / Panxiu ZR, Jing ZL, Liu CB, Hongjia HZ. Meta-analysis and sequential analysis of the efficacy and safety of acupotomy and acupuncture in the treatment of cervical spondylotic radiculopathy. *Rehabilitation journal*. 2019;1.
39. Pu J., Cao W., Chen Y., Fan Y., Cao Y. Ultrasound-guided injection acupotomy as a minimally invasive intervention therapy for cervical spondylotic radiculopathy: a randomized control trial // *Ann Med*. 2023. Vol. 55, N 1. P. 2233556 / Pu J, Cao W, Chen Y, Fan Y, Cao Y. Ultrasound-guided injection acupotomy as a minimally invasive intervention therapy for cervical spondylotic radiculopathy: a randomized control trial. *Ann Med*. 2023;55(1):2233556.
40. Qin J., Zhang Y., Wu L., He Z., Huang J., Tao J., Chen L. Effect of Tai Chi alone or as additional therapy on low back pain // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, N 37. P. 170–199 / Qin J, Zhang Y, Wu L, He Z, Huang J, Tao J, Chen L. Effect of Tai Chi alone or as additional therapy on low back pain. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(37):170-99.
41. Seo S.Y., Lee K.-B., Shin J.-S., Lee J., Kim M.-R., Ha I.-H., Ko Y., Lee Y.J. Effectiveness of Acupuncture and Electroacupuncture for Chronic Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis // *The American Journal of Chinese Medicine*. 2017. Vol. 45, N 8. P. 1573–1595. DOI: 10.1155/2019/6821310 / Seo SY, Lee K-B, Shin J-S, Lee J, Kim M-R, Ha I-H, Ko Y, Lee YJ. Effectiveness of Acupuncture and Electroacupuncture for Chronic Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2017;45(8):1573-95. DOI: 10.1155/2019/6821310.
42. Shi H., Huang Q., Yao W.P., He L., Zhang C.D., Yang Z.M. Randomized controlled trial on cervical spondylotic radiculopathy of wind-cold-damp type treated with acupuncture and thunder-fire moxibustion. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2021. Vol. 46, N 12. P. 1036–1042. DOI: 10.13702/j.1000-0607.20210006 / Shi H, Huang Q, Yao WP, He L, Zhang CD, Yang ZM. Randomized controlled trial on cervical spondylotic radiculopathy of wind-cold-damp type treated with acupuncture and thunder-fire moxibustion. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2021;46(12):1036-42. DOI: 10.13702/j.1000-0607.20210006.
43. Shi J., Hu Z.-Y., Wen Y.-R., Wang Y.-F., Lin Y.-Y., Zhao H.-Z., Lin Y.-T., Wang Y.-L. Optimal modes of mind-body exercise for treating chronic non-specific low back pain: Systematic review and network meta-analysis // *Front. Neurosci., Sec. Translational Neuroscience*. 2022. Vol. 16. P. 1046518. DOI: 10.3389/fnins.2022.1046518 / Shi J, Hu Z-Y, Wen Y-R, Wang Y-F, Lin Y-Y, Zhao H-Z, Lin Y-T, Wang Y-L. Optimal modes of mind-body exercise for treating chronic non-specific low back pain: Systematic review and network meta-analysis. *Front. Neurosci., Sec. Translational Neuroscience*. 2022;16:1046518. DOI: 10.3389/fnins.2022.1046518.
44. Su X., Qian H., Chen B., Fan W., Xu D., Tang C., Lu L. Acupuncture for acute low back pain: a systematic review and meta-analysis // *Annals of Palliative Medicine*. 2021. Vol. 10, N 4. P. 49. DOI: 10.21037/apm-20-1998 / Su X, Qian H, Chen B, Fan W, Xu D, Tang C, Lu L. Acupuncture for acute low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(4):49. DOI: 10.21037/apm-20-1998.
45. Wang S., Sheng F., Pan Y., Xu F., Wang Z.-C., Cheng L. Clinical study on tuina combined with auricular point sticking for cervical radiculopathy // *Journal of Acupuncture and Tuina Science*. 2014. № 12. P. 230–235. DOI: 10.1007/s11726-014-0779-5 / Wang S, Sheng F, Pan Y, Xu F, Wang Z-C, Cheng L. Clinical study on tuina combined with auricular point sticking for cervical radiculopathy. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*. 2014;12:230-5. DOI: 10.1007/s11726-014-0779-5.
46. Xu M., Yan S., Yin X., Li X., Gao S., Han R., Wei L., Luo W., Lei G. Acupuncture for chronic low back pain in long-term follow-up: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials // *The American journal of Chinese medicine*. 2015. Vol. 41, N 1. P. 1–19. DOI: 10.1142/S0192415X13500018 / Xu M, Yan S, Yin X, Li X, Gao S, Han R, Wei L, Luo W, Lei G. Acupuncture for chronic low back pain in long-term follow-up: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials.

The American journal of Chinese medicine. 2013;41(1):1-19. DOI: 10.1142/S0192415X13500018.

47. Xu Y.-L., Zhang H.-T., Xu X.-M., An B., Chen H.-M. Clinical effects of matrix acupuncture on cervical spondylotic radiculopathy with nuchal ligament calcification // Zhongguo zhen jiu - Chinese acupuncture & moxibustion. 2022. Vol. 47, N 6. P. 544–548. DOI: 10.13702/j.1000-0607.20210531 / Xu Y-L, Zhang H-T, Xu X-M, An B, Chen H-M. Clinical effects of matrix acupuncture on cervical spondylotic radiculopathy with nuchal ligament calcification. Zhongguo zhen jiu - Chinese acupuncture & moxibustion. 2022;47(6):544-8. DOI: 10.13702/j.1000-0607.20210531.

48. Yuan Q.L., Wang P., Liu L., Sun F., Cai Y.-S., Wu W.-T., Ye M.-L., Ma J.-T., Xu B.-B., Zhang Y.-G. Acupuncture for musculoskeletal pain: A meta-analysis and meta-regression of sham-controlled randomized clinical trials // Scientific Reports. 2016. Vol. 6. P. 30675. DOI: 10.1038/srep30675 / Yuan QL, Wang P, Liu L, Sun F, Cai Y-S, Wu W-T, Ye M-L, Ma J-T, Xu B-B, Zhang Y-G. Acupuncture for musculoskeletal pain: A meta-analysis and meta-regression of sham-controlled randomized clinical trials. Scientific Reports. 2016;6:30675. DOI: 10.1038/srep30675.

49. Zhao H., Wang C., Wang X., Ju J., Chunchun Yan C., Shi B. Efficacy and Safety of Acupuncture in the Treatment of Radicular Cervical Spondylosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // Comb Chem High Throughput Screen. 2024. Vol. 27, N 19. P. 2951–2962. DOI: 10.2174/0113862073265007231108050338 / Zhao H, Wang C, Wang X, Ju J, Chunchun Yan C, Shi B. Efficacy and Safety of Acupuncture in the Treatment of Radicular Cervical Spondylosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Comb Chem High Throughput Screen. 2024;27(19):2951-62. DOI: 10.2174/0113862073265007231108050338.

50. Zheng R.-X., Xu J.-W., Jiang B.-Y., Tang W., Lu C.-L., Hu X.-Y., Liu J.-P. Mind-body therapies in traditional Chinese medicine for Neuropathic Pain: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials //

Pain Management Nursing. 2022. № 11. DOI: 10.1016/j.pmn.2022.10.003 / Zheng R-X, Xu J-W, Jiang B-Y, Tang W, Lu C-L, Hu X-Y, Liu J-P. Mind-body therapies in traditional Chinese medicine for Neuropathic Pain: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Pain Management Nursing. 2022;11. DOI: 10.1016/j.pmn.2022.10.003.

51. Zhou Y., Huang Y., Yi G., Zhou B., Wu G., Feng Z., Wei H., Lu Q. Acupuncture and moxibustion based on meridian differentiation for cervical spondylosis radiculopathy: a randomized controlled trial // Zhongguo zhen jiu - Chinese acupuncture & moxibustion. 2016. Vol. 36, N 6. P. 587–590. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2016.06.008 / Zhou Y, Huang Y, Yi G, Zhou B, Wu G, Feng Z, Wei H, Lu Q. Acupuncture and moxibustion based on meridian differentiation for cervical spondylosis radiculopathy: a randomized controlled trial. Zhongguo zhen jiu - Chinese acupuncture & moxibustion. 2016;36(6):587-90. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2016.06.008.

52. Zhu L., Gao J., Yu J., Feng M., Li J., Wang S. and Wei X. Jingtong Granule: A Chinese Patent Medicine for Cervical Radiculopathy // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015. № 1. P. 1–9. DOI: 10.1155/2015/158453 / Zhu L, Gao J, Yu J, Feng M, Li J, Wang S. and Wei X. Jingtong Granule: A Chinese Patent Medicine for Cervical Radiculopathy. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015;1:1-9. DOI: 10.1155/2015/158453.

53. Zou L., Zhang Y., Yang L., Loprinzi P.D., Yeung A.S., Kong J., Chen K.W., Song W., Xiao T., Li H. Are Mindful Exercises Safe and Beneficial for Treating Chronic Lower Back Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // J Clin Med. 2019. Vol. 8, N 5. P. 628. DOI: 10.3390/jcm8050628 / Zou L, Zhang Y, Yang L, Loprinzi PD, Yeung AS, Kong J, Chen KW, Song W, Xiao T, Li H. Are Mindful Exercises Safe and Beneficial for Treating Chronic Lower Back Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2019;8(5):628. DOI: 10.3390/jcm8050628.

Библиографическая ссылка:

Ястребцева И.П., Кюрюглиева Э.Т. Значимость методов традиционной китайской медицины в реабилитации пациентов с вертебральной патологией // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 107–115. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-107-115. EDN XDPMVE.

Bibliographic reference:

Yastrebtseva IP, Kyuryuglieva ET. Znachimost' metodov traditsionnoy kitayskoy meditsiny v reabilitatsii patsientov s vertebral'noy patologiyey [Significance of traditional chinese medicine methods in the rehabilitation of patients with vertebral pathology]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:107-115. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-107-115. EDN XDPMVE. Russian.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

УДК: 616-005.1-08 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-116-118 EDN MUHQIN



**ВЛИЯНИЕ ЗАМОРАЖИВАНИЯ ПЛАЗМЫ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТРОМБИНОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
КОАГУЛОГРАММЫ**

Т.В. ЧЕСТНОВА, Т.Ю. ЕРМАЧЕНКО, И.А. ЛОГВИНОВА, Т.К. МАЛЮТИНА

«ФГБУ ВО «Тульский государственный университет»,
медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. Цель работы – оценить наличие и степень изменения протромбиновых показателей коагулограммы в замороженной цитратной плазме. Температура замораживания составила -20°C . Были проанализированы показатели международное нормализованное отношение, протромбиновое время, протромбиновый индекс по Квику. Показатели оценивались в первый час от взятия крови и после размораживания плазмы методом простого теплообмена при температуре 37°C и при комнатной температуре на рабочем столе. Исследования проводились на анализаторе *SysmexCA-600 series* клоттинговым методом. В ходе исследования было выявлено, что международное нормализованное отношение и протромбиновое время замороженной плазмы незначительно повышены в сравнении с показателями свежей цитратной плазмы, а протромбиновый индекс по Квику снижен. Изменение температурных условий не повлияло на результаты анализа.

Ключевые слова: гемостаз, коагулограмма, замороженная плазма.

THE EFFECT OF PLASMA FREEZING ON THE RESULTS OF PROTHROMBIN INDICATORS OF COAGULOGRAM

T.V. CHESTNOVA, T.YU. YERMATCHENKO, I.A. LOGVINOVA, T.K. MALYUTINA

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tula State University,"
Medical Institute, 128 Boldina St., Tula, 300012, Russia*

Abstract. The purpose of this study was to assess the presence and degree of changes in prothrombin indicators of the coagulation profile in thawed citrate plasma. The freezing temperature was -20°C . The following indicators were analyzed: international normalized ratio, prothrombin time, and prothrombin index by Quick's method. The indicators were evaluated within the first hour after blood collection and after thawing of the plasma by simple heat exchange at 37°C and at room temperature on the laboratory bench. The study was conducted using the *SysmexCA-600 series* analyzer with a clotting method. The results revealed that the international normalized ratio and prothrombin time of thawed plasma were slightly elevated compared to those of fresh citrate plasma, while the prothrombin index by Quick's method was decreased. The change in temperature conditions did not affect the analysis results.

Keywords: hemostasis, coagulation profile, frozen plasma.

Введение. Система гемостаза представляет собой сложную структуру, компоненты которой находятся в тесной взаимосвязи друг с другом. Жидкое состояние крови в сосудах при отсутствии патологических воздействий является подтверждением равновесия между двумя разнонаправленными подсистемами – свертывающей и фибринолитической. При нарушении баланса между ними в организме начинают превалировать процессы тромбообразования или наблюдается склонность к кровотечениям [2].

Для диагностики этих состояний или наблюдения за пациентами, получающими прямые (гепарин) или непрямые (варфарин) антикоагулянты в лаборатории осуществляется исследование спектра показателей.

1. Протромбиновое время (ПВ).

Используется как для оценки внешнего пути свертывания крови, так и системы гемостаза в целом, наблюдения за пациентами, находящимися на терапии варфарином [2].

Увеличение ПВ говорит о склонности к гипокоагуляции, что объясняется целым рядом причин: наследственные коагулопатии, амилоидоз, нефротический синдром, заболевания печени, энтеропатия и кишечный дисбактериоз, хронический панкреатит и рак поджелудочной железы, острые и хронические лейкозы, прием некоторых лекарственных препаратов (анаболические стероиды, антибиотики, метотрексат и др.) [5]. Укорочение является призна-

ком гиперкоагуляции, наблюдающейся при тромбозе вен конечностей и полицитемии [3].

Для расчёта ПВ используется время образования в плазме фибринового сгустка при добавлении к ней тромбопластина, определяется в секундах. Стоит отметить, что показатель может иметь отклонения даже в пределах одной лаборатории, так как напрямую зависит от применяемого тромбопластина [3].

2. *Международное нормализованное отношение* (МНО).

Используется для контроля лечения антикоагулянтами непрямого действия, измеряется каждые 2-3 недели. Является более стабильным показателем в сравнении с ПВ. Рассчитывается как отношение ПВ пациента к ПВ контроля, возведенного в международный индекс чувствительности [4].

3. *Протромбиновый индекс по Квику* (ПТИ).

Отношение ПВ контрольной плазмы к ПВ пациента, выражается в процентах. Повышение индекса свидетельствует о гиперкоагуляции. Соответственно, снижение показателя отражает преобладание гипокоагуляции, вызванной антифосфолипидным синдромом, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гипофибриногенемией, патологией печени и др. [2].

Согласно рекомендациям, для сохранения стабильности показателей, кровь для оценки гемостаза необходимо исследовать в течение 4-х часов после взятия и доставки в лабораторию [1].

Однако при невозможности своевременного анализа, например, в отдаленных лабораториях, осуществляющих транспортировку крови в районные центры, возможно замораживание плазмы или использование пробирок с разделяющим гелем. Хранение замороженной плазмы допустимо в пределах двух недель (при температуре – 20 °С) или до шести месяцев (при -70 °С). Размораживание плазмы следует проводить быстро, поддерживая температуру на уровне 37 °С, после чего сразу провести анализ. При невозможности немедленного исследования образцы плазмы хранятся при температуре +4 °С не более двух часов. Следует учитывать, что замораживание плазмы может повлиять на результат определения АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) [1].

Повторное замораживание плазмы недопустимо.

Цель исследования – оценить наличие и степень изменений протромбиновых показателей коагулограммы (ПВ, МНО, ПТИ) после заморозки цитратной плазмы при температуре -20 °С. Показатели оценивались в первый час от взятия крови и после недельной заморозки. Исследования проводились в клиничко-диагностической лаборатории на базе ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Тула» в период с 18 сентября по 4 октября 2024 года.

Материалы и методы исследования. Материал для исследования – цитратная плазма крови.

Вакуумные пробирки содержат забуференный раствор цитрата натрия. Кровь в пробирках центрифугировалась 10 минут при 2000 оборотов в минуту. Заморозка плазмы осуществлялась в микропробирках эппендорф при температуре -20 °С.

Разморозка плазмы осуществлялась двумя способами: путем простого теплообмена при температуре 37 °С и при комнатной температуре на рабочем столе.

Пробы со сгустком или гемолизом не принимались в работу.

Исследования проводились на коагулологическом анализаторе *SystemCA-600 series* клоттинговым методом. Метод основан на фиксировании промежуточного времени с момента внесения реактива, запускающего каскад реакции коагуляции, до момента образования фибринового сгустка. В табл. 1 приведены нормы протромбиновых показателей коагулограммы.

Таблица 1

Референсные значения протромбиновых показателей коагулограммы

Показатель	Норма
ПВ	9,9-11,8 с.
ПТИ	60-130 %
МНО	0,85-1,25

Результаты и их обсуждение. Коагулологическое исследование было проведено на 122 пробах до замораживания в первый час от взятия крови и после размораживания.

1. Показатель ПВ незначительно повышался во всех пробах при исследовании размороженной плазмы. Среднее значение разницы в 122 пробах составило 0,5 с.

Таблица 2

Изменение ПВ при исследовании замороженной цитратной плазмы в секундах

Номер пробы	Свежая плазма	Замороженная плазма
5	11,3	11,7
10	10,8	11,2
15	10,6	11,0
20	12,3	13,2
25	11,6	12,5

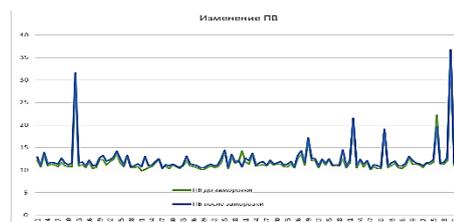


Рис. 1. График изменения ПВ в исследуемых пробах

2. Показатель МНО также незначительно повышался после размораживания плазмы. Среднее зна-

чение разницы составило 0,04.

Таблица 3

Изменение МНО при исследовании замороженной плазмы

Номер пробы	Свежая плазма	Замороженная плазма
5	1,09	1,13
10	1,04	1,08
15	1,02	1,06
20	1,19	1,28
25	1,12	1,21

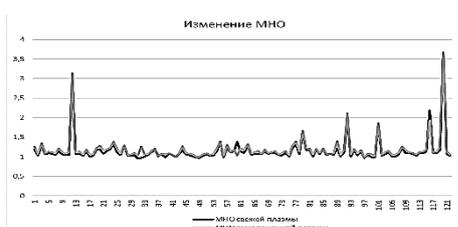


Рис. 2. График изменения МНО в исследуемых пробах

3. ПТИ незначительно снижался во всех пробах. Среднее значение разницы составило 6,5 %.

Таблица 4

Изменение ПТИ при исследовании замороженной плазмы

Номер пробы	Свежая плазма	Замороженная плазма
5	81,2	74,8
10	90,4	82,9
15	94,6	86,6
20	67,1	59,4
25	76,3	65,2



Рис. 3. График изменения ПТИ в исследуемых пробах

Для изучения возможности размораживания плазмы для исследования параметров гемостаза в условиях комнатной температуры, часть образцов была разморожена без использования метода простого теплообмена на водяной бане, а была оставлена на рабочем столе до полного размораживания. По результатам исследования, достоверной разницы в

показателях между образцами, размороженными данными способами, не выявлено.

Однако стоит отметить, что изменение температурного режима разморозки возможно только для исследования рассмотренных выше показателей гемостаза. Нарушение методики разморозки плазмы, применяемой для лечения пациентов, недопустимо.

Выводы:

1. Несомненно, при замораживании свежей цитратной плазмы показатели гемостаза подвергаются некоторым изменениям. ПВ и МНО повышались во всех исследуемых пробах замороженной плазмы.

2.ПТИ, как обратный вышеперечисленным показатель, имел тенденцию к снижению во всех исследуемых образцах.

3. Не было выявлено достоверных различий между результатами образцов, размороженных на водяной бане при 37 °С и в условиях комнатной температуры соответственно.

Таким образом, в ходе нашего исследования мы получили данные, подтверждающие возможность замораживания плазмы, как способа сохранения ее в целях транспортировки или длительного хранения.

Литература / References

- ГОСТ Р 59778-2021. Национальный стандарт Российской Федерации. Процедуры взятия проб венозной и капиллярной крови для лабораторных исследований (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 21.10.2021 N 1212-ст). / GOST R 59778-2021. Natsional'nyy standart Rossiyskoy Federatsii. Protsedury vzyatiya prob vnoznoy i kapillyarnoy krovi dlya laboratornykh issledovaniy [National Standard of the Russian Federation. Procedures for sampling venous and capillary blood for laboratory research] (approved and put into effect by Order of Rosstandart from 21.10.2021 N 1212-st). Russian.
- Гузарова Н.Б. Гемостаз: Учеб.-метод. Пособие. Томск: ТМФК, 2020. 49 с. / Guzarova NB. Gemostaz: Ucheb.-metod. Posobiye [Hemostasis: Manual. Manual]. Tomsk: TMFC; 2020. Russian.
- Избранные вопросы физиологии крови: учебное пособие / М.И. Сусликова, М.И. Губина, С. . Александров [и др.]; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра нормальной физиологии. Иркутск: ИГМУ, 2021. 102 с. / Izbrannyye voprosy fiziologii krovi: uchebnoye posobiye [Selected issues of blood physiology: textbook] / MI Suslikova, MI Gubina, SG Aleksandrov [et al]; FGBOU VO IGMU of the Ministry of Health of Russia, Department of Normal Physiology. Irkutsk: IGMU; 2021. Russian.
- Клиническая лабораторная диагностика: учебник: в 3 т. / А.А. Кишкун, Л.А. Беганская. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 624 с. / Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: uchebnik: v 3 t. [Clinical laboratory diagnostics: textbook: in 3 vol.] / AA Kishkun, LA Beganskaya. 2nd ed., revision and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. Russian.
- Лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, в схемах и таблицах: учебное пособие / Батищева Г.А., Болотских В.И., Чернов Ю.Н., Жданов А.И. [и др.]. Воронеж, 2019. 70 с. / Batischeva GA, Bolotских VI, Chernov YN, Zhdanov AI, et al. Lekarstvennyye preparaty, vliyayushchie na gemostaz, v skhemakh i tabelyakh: uchebnoye posobie [Drugs affecting hemostasis, in schemes and tables: textbook]. Voronezh; 2019. Russian.

Библиографическая ссылка:

Честнова Т.В., Ермаченко Т.Ю., Логвинова И.А., Малютина Т.К. Влияние замораживания плазмы на результаты протромбиновых показателей коагулограммы // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 116–118. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-116-118. EDN MUNQIN.

Bibliographic reference:

Chestnova TV, Yermatchenko TYu, Logvinova IA, Malyutina TK. Vliyanie zamorazhivaniya plazmy na rezul'taty protrombinovykh pokazatelej koagulogrammy [The effect of plasma freezing on the results of prothrombin indicators of coagulogram]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:116-118. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-116-118. EDN MUNQIN. Russian.



**ЯДРЫШКО И ЗНАЧЕНИЕ НУКЛЕОЛЯРНОГО СТРЕССА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ
(краткий обзор литературы)**

Н.А. КОРСИКОВ*, И.П. БОБРОВ*, А.Ю. ДОЛГАТОВ*, А.В. ЛЕПИЛОВ*, Е.Л. ЛУШНИКОВА**, М.Г. КЛИННИКОВА**,
М.А. БАКАРЕВ**

*ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», пр-т Ленина, д. 40, г. Барнаул, 656038, Россия
**Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной медицины», ул. Тимакова, д. 2, г. Новосибирск, 630117, Россия

Аннотация. Введение. Данная работа представляет собой литературный обзор научных исследований, посвященных структурно-морфологической и функциональной реорганизации ядрышкового аппарата (нуклеолярный стресс) в результате действия негативных факторов внешней и внутренней среды (генотоксический стресс, нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания, нарушения метаболизма, воздействие экзогенных повреждающих факторов (температура, давление, ультразвук), опухолевый рост, сердечно-сосудистая патология) на ядрышкового аппарата клетки. **Цель исследования** – изучение и структурирование материала по нуклеолярному стрессу и его последствиям в виде литературного обзора. **Материалы и методы исследования.** В рамках исследования был произведен анализ и обобщение литературных данных, формулировка выводов. В работе использовались статьи, опубликованные в открытой печати, в электронных версиях и свободно доступные в полнотекстовом варианте. Были использованы базы данных: *PubMed, E-Library; Cochrane; MEDLINE; EMBASE.* **Результаты и их обсуждение.** Ядрышко – это внутриядерная ультраструктура без видимой в световой микроскоп мембраны. Ядрышко формируется вокруг специфической области хромосом, называемой областью ядрышкового организатора, которая содержит множество повторов рибосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты. Ядрышко является местом синтеза рибосом. Но, хотя ядрышко и наиболее известно как координатор рибосомного биогенеза и синтеза белка, в последнее время были открыты его нерибосомные функции. Исследования последних лет выявили ключевую роль ядерного аппарата клетки в восприятии различных стрессовых факторов. Последствия действия этих факторов на ядрышкового аппарата клетки получили название нуклеолярный стресс. В клетках, подверженных нуклеолярному стрессу, происходит активация путей, которые приводят к остановке клеточного цикла, апоптозу или гибели клетки. **Заключение.** Ядрышко играет важную роль в процессах регуляции продолжительности жизни клетки, клеточном цикле и стабильности генома. Генотоксический стресс, воздействие температуры, гипоксия и лечение химиотерапевтическими препаратами приводит к нарушению строения и функции ядрышка и нуклеолярному стрессу. Благодаря современным передовым научным технологиям, таким как протеомика и новым подходам в методах микроскопического анализа, показано, что нуклеолярный стресс взаимосвязан с заболеваниями человека, включая рак, вирусные инфекции, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания. При заболеваниях сердца ядрышко функционирует как сенсор клеточного стресса и отвечает на него реорганизацией своей морфологической и молекулярной архитектуры.

Ключевые слова: ядрышко, ядрышковые белки, нуклеолярный стресс, сердечно-сосудистые заболевания.

**NUCLEUS AND THE ROLE OF NUCLEOLAR STRESS IN CARDIAC PATHOLOGY
(A Brief Literature Review)**

N.A. KORSIKOV*, I.P. BOBROV*, A.YU. DOLGATOV*, A.V. LEPILOV*, E.L. LUSHNIKOVA**, M.G. KLINNIKOVA**,
M.A. BAKAREV**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Altai State Medical University",
Lenin Ave., 40, Barnaul, 656038, Russia

**Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, FGBNU "Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine", Timakova St., 2, Novosibirsk, 630117, Russia

Abstract. Introduction. This paper presents a literature review of scientific studies on the structural-morphological and functional reorganization of the nucleolar apparatus (nucleolar stress) due to the impact of negative factors from both external and internal environments (genotoxic stress, neurodegenerative and autoimmune diseases, metabolic disorders, exposure to exogenous damaging factors such as temperature, pressure, ultrasound, tumor growth, cardiovascular pathology) on the nucleolar apparatus of the cell. **The purpose of the study** is to examine and structure the material on nucleolar stress and its consequences in the form of a literature review. **Materials and Methods.** The study involved analysis and generalization of literary data and the formulation of conclusions. Articles published in open print, electronic versions, and freely accessible full-text articles were used. Databases used include: *PubMed, E-Library, Cochrane, MEDLINE, and EMBASE.* **Results and Discussion.** The nucleolus is an intranuclear ultrastructure without a visible membrane under a light microscope. The nucleolus forms around a specific chromosomal region called the nucleolar organizer region, which contains numerous repeats of ribosomal DNA. The nucleolus is the site of ribosome synthesis. Although the nucleolus is most known as the coordinator of ribosome biogenesis and protein synthesis, its non-ribosomal functions have recently been discovered. Recent research has highlighted the critical role of the cell's nuclear apparatus in responding to various stress factors. The consequences of these factors on the nucleolar apparatus of the cell have been termed nucleolar stress. In cells subjected to nucleolar stress, activation of pathways occurs that lead to cell cycle arrest, apoptosis, or cell death. **Conclusion.** The nucleolus plays an important role in regulating the cell's lifespan,

the cell cycle, and genome stability. Genotoxic stress, temperature exposure, hypoxia, and chemotherapy disrupt the structure and function of the nucleolus, leading to nucleolar stress. Modern advanced scientific technologies, such as proteomics and new approaches in microscopic analysis methods, have demonstrated that nucleolar stress is interconnected with human diseases, including cancer, viral infections, neurodegenerative diseases, and cardiovascular diseases. In heart diseases, the nucleolus functions as a sensor of cellular stress and responds to it by reorganizing its morphological and molecular architecture.

Keywords: Nucleolus, nucleolar proteins, nucleolar stress, cardiovascular diseases.

Введение. Ядрышко (Ядр.) была одной из первых внутриклеточных структур, идентифицированных с помощью светового микроскопа еще в середине 1800-х годов [18]. Оно было впервые описано в 1830-х годах двумя немецкими исследователями Рудольфом Вагнером (1835) и Габриэлем Валентайном (1836), который и дал название этой ультраструктуре, а итальянский патолог Джузеппе Пианезе в 1896 году описал увеличение Ядр. в раковых клетках [10, 19].

В норме Ядр. млекопитающих состоит из трех морфологических субкомпарментов: фибриллярного центра, плотного фибриллярного компонента и гранулярного компонента [17]. Ядр. исчезает во время деления клетки и вновь формируются в конце митоза вокруг хромосомных областей, называемых областями ядрышкового организатора, состоящими из тандемных повторов *рибосомальной ДНК* (ДНК). Почти через столетие после первоначального открытия с обнаружением *рибосомальной РНК* (РНК) и белков в Ядр., эта органелла была определена как место биогенеза и сборки рибосом. Однако за последние несколько десятилетий удалось выявить множество новых функций Ядр.

Из 4500 обнаруженных белков в Ядр. лишь 30 % связаны со сборкой и процессингом рибосом, а большая часть нуклеолярных белков играет важную роль в контроле клеточного цикла, росте клеток, биогенезе РНК, апоптозе, ядерном транспорте, старении клетки и стрессовом ответе на повреждающие факторы [40]. Около 80% энергии клетки расходуется на этапы биогенеза рибосом [26]. Этот энергоемкий процесс постоянно находится под контролем и, если биосинтез рибосом нарушается, возникает «нуклеолярный стресс» (также называемый «рибосомальным стрессом») и его развитие связано с запуском нескольких сигнальных путей для поддержания клеточного гомеостаза [28, 30, 32]. Lu L. с соавт. (2018) [25] также вводят понятие обратного (неканонического) нуклеолярного стресса. В результате нуклеолярного стресса клеточный цикл немедленно останавливается, на время пока клетка будет пытаться устранить повреждение. Однако, если поломка настолько серьезная, что ее невозможно устранить происходит запрограммированная клеточная смерть – апоптоз [21]. Нарушение функции Ядр. может происходить в ответ на повреждение ДНК, генотоксический стресс, изменение температуры, гипоксию и воздействие химиотерапевтических препаратов, подавляющих транскрипцию и процессинг рибосомальных субъединиц. При получении сигналов о воздействии повреждающего фактора Ядр. сжимается т.е. происходят

явление сегрегации (отделение гранулярного компонента и фибриллярного центра при уплотнении ядрышка) или фрагментируется.

Целью работы является изучение и структурирование материала по нуклеолярному стрессу и его последствиям в виде литературного обзора.

Материалы и методы исследования. В рамках исследования был произведен анализ и обобщение литературных данных, формулировка выводов. В работе использовались статьи, опубликованные в открытой печати, в электронных версиях и свободно доступные в полнотекстовом варианте. Были использованы базы данных: *PubMed*, *E-Library*; *Cochrane*; *MEDLINE*; *EMBASE*.

Результаты и их обсуждение. В клетках, подверженных нуклеолярному стрессу, происходит активация путей, которые приводят к остановке клеточного цикла, апоптозу или гибели клетки. Выявлены *p53*-зависимые и *p53*-независимые пути активации нуклеолярного стресса [23]. В клетках, находящихся в состоянии покоя, работа *p53* контролируется убиквитин *E3*-лигазой *MDM2*, и он находится в инактивированном состоянии. При нуклеолярном стрессе рибонуклеопротеины Ядр. (в основном *RPL3*, *RPL5*, *RPL11* и *RPL23*) мигрируют в нуклеоплазму, где они связываются с *MDM2* и ингибируют ее активность. Таким образом, *p53* активируется, вызывает остановку клеточного цикла и/или апоптоз. Другими факторами при нуклеолярном стрессе, играющими важную роль в регуляции *p53* являются самый распространенный *ядрышковый белок нуклеофосмин-1* (*NPM1*) и контроллер клеточного цикла *14ARF* [26]. В покоящихся клетках эти белки локализованы в Ядр., но при нуклеолярном стрессе они транслоцируются в нуклеоплазму, где также связываются с *MDM2* и ингибируют ее, что приводит к активации *p53*. В *p53*-независимых путях ключевыми игроками являются молекулы *MYC* и семейства транскрипционных факторов *E2F-1* и *NFKB*. *MYC* регулирует около 15% общей транскрипции генов ядра, а подавление *MYC* приводит к остановке клеточной пролиферации и индукции смерти [41]. Поскольку транскрипционными мишенями *MYC* являются почти все гены, участвующие в биогенезе рибосом, а также полимеразы *I*-опосредованная транскрипция рРНК, то репрессия *MYC* может подавлять биогенез рибосом, тем самым вызывая нуклеолярный стрессовый ответ. *NFKB* может активироваться рибонуклеопротеином *RPL3*, что также приводит к нуклеолярному стрессу. В свою очередь *RPL3* стабилизирует белок *p21* и активирует его транскрипцию связываясь непосредственно с

транскрипционным фактором *Sp1*. Эти действия приводят к *p21*-зависимой остановке клеточного цикла. С другой стороны, *RPL3* может подавлять транскрипцию *цистатионин-β-синтазы (CBS)* и непосредственно связываясь с белком *CBS*, способствует его транслокации в митохондрии. Эта *RPL3*-опосредованная дисрегуляция *CBS* индуцирует апоптоз в митохондриях. При подавлении транскрипции членов семейства транскрипционных факторов *E2F-1* происходит явления апоптоза независимым путем от *p53* [36].

В настоящее время явление нуклеолярного стресса активно изучается при нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваниях [11, 20], нарушениях метаболизма [8], воздействии на организм различных эндогенных и экзогенных повреждающих факторов [2, 3], опухолевом росте [21] и при сердечно-сосудистой патологии [35, 39].

Ядрышко как индикатор стресса при заболеваниях сердца. При заболеваниях сердца Ядр. функционирует как сенсор клеточного стресса и отвечает на него реорганизацией своей морфологической и молекулярной архитектуры [23]. Увеличение размеров Ядр. является одним из ранних изменений, наблюдаемых в гипертрофированном сердце человека, что может являться результатом полиплоидии и эндоредупликации хромосом. При воздействии на кардиомиоциты сердца новорожденных крыс агонистом $\alpha 1$ -адренергических рецепторов фенилэфрином, а также в пограничной зоне инфаркта миокарда происходит гипертрофия Ядр., при этом они приобретают неправильную форму [39]. При ишемической и дилатационной кардиомиопатии Ядр. становятся более фибриллярными, в них возрастает количество фибриллярных центров, что свидетельствует о повышенном рибосомальном синтезе [15]. Лечение химиотерапевтическими препаратами актиномицином *D* и доксорубицином в сердечных миоцитах вызывает дегрегацию и сегрегацию Ядр. с делокализацией ядрышковых стрессорных белков. Так же было показано, что нуклеолярный стресс в кардиомиоцитах запускает *p53*-зависимые и *p-53* независимые сигнальные пути стрессового ответа, что в свою очередь приводит к апоптозу, остановке клеточного цикла [22].

Ядрышкоорганизующий аргирофильный район как детерминанта сердечной патологии. Ядрышкообразующие районы (*NOR*) интерфазных клеток представляют собой плотно агрегированную хромосомную ДНК, участвующую в транскрипции рибосомальной РНК, а поскольку *NOR* содержат кислые негистоновые белки обладающие высоким сродством к ионам серебра, окрашивание $AgNO_3$ позволяет легко визуализировать *NOR*, которые определяют как *AgNORs*. *AgNORs* под световым микроскопом идентифицируются как хорошо видимые черные точки в Ядр., они соответствуют расположению аргирофильных белков в фибриллярном центре и плотном

фибрилярном компоненте [31].

Число и размеры *AgNORs* в Ядр. кардиомиоцитов положительно коррелируют с массой миокарда, толщиной стенки левого желудочка и максимальным диастолическим давлением у больных гипертонией, что свидетельствует об увеличении активности *NOR* при гипертрофии миокарда [15]. Напротив, число и размеры *AgNORs* уменьшаются в Ядр. клеток сердца при тяжелой ишемии и сердечной недостаточности, что связано со снижением метаболической активности, уменьшением синтеза рРНК и белка. Интересно отметить, что число и размеры *AgNORs* в Ядр. фибробластов при этом, наоборот, увеличиваются. Большое число *AgNORs* в фибробластах ткани сердца пациентов с хронической ишемической болезнью, может быть дополнительным чувствительным тестом на тяжелое повреждение миокарда. Кардиоплегия или временная остановка сердца также снижают число и размеры *AgNORs*, в то время как реперфузия увеличивает их морфологические параметры [27]. Кардиотоксичность, вызванная доксорубицином, вызывает увеличение количества *AgNORs*, они становятся крупными и приобретают палочкообразную форму [39].

Таким образом, в совокупности можно заключить, что *NORs* кардиомиоцитов функционируют как высокочувствительные индикаторы функционального состояния сердечной мышцы.

Ядрышковые белки, связанные с патофизиологией сердечных заболеваний. Нуклеолярные белки играют важную роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время, хотя множество белков транслоцируется в ядро при ответе на нуклеолярный стресс, при сердечно-сосудистых заболеваниях наиболее изучены лишь несколько ядрышковых белков.

Нуклеофосмин (*NPM* или *B23*) является фосфопротеином, который функционирует как шаперон. Он регулирует пролиферацию и деление клеток, необходим для дупликации centrosом, образования веретена деления, поддержания целостности структуры хроматина и стабильности хромосом, а также этот белок осуществляет транспортную функцию, обеспечивая экспорт рибосомных рибонуклеопротеинов из ядра. В эксперименте отсутствие *NPM* приводило к накоплению повреждений ДНК, экспрессии *p53*, активации апоптоза и эмбриональной летальности [4].

Очень важно отметить, что в клетках сердца *NPM* функционирует как нуклеолярный стрессовый сенсор. Транслокация *NPM* в нуклеоплазму является ранним ответом на стрессовые стимулы. *NPM* необходим для поддержания нуклеолярной архитектуры в ядрах кардиомиоцитов. Потеря *NPM* ингибирует синтез пре-рРНК и вызывает апоптоз в клетках сердца, через активацию *p53*-опосредованного стрессового ответа. Экспрессия *NPM* возрастала в кардиомиоцитах у мышей после экспериментального инфаркта миокарда,

при этом в отдельных группах клеток в пограничной зоне инфаркта миокарда и клетках, находящихся в состоянии гипоксии *in vitro* при нуклеолярном стрессе наблюдалась делекализация *NPM* [5].

Важная роль *NPM* в регуляции пролиферации и росте клеток предполагает, что *NPM* может способствовать раннему ремоделированию сердечной мышцы при гипертонии (фосфорелирование молекулы *NPM* важно для регуляции клеточного цикла и прохождения клеткой сверхочной точки *G2/M*). Экспрессия *NPM* возрастала в 2 раза в предсердиях собак, которых при моделировании экспериментальной гипертонии кормили диетой с высоким содержанием жиров [24]. *NPM* также регулирует активность транскрипционного фактора *NF-κB* в эндотелиальных клетках при старении. В сонных артериях и сердцах старых крыс экспрессия *NPM* увеличивается, что сопровождается повышением активности *NF-κB*, что указывает на роль *NPM* в регуляции реакции на окислительный стресс и провоспалительных путей, связанных со старением сердечно-сосудистой системы [12].

Обнаружена взаимосвязь между *NPM* с развитием атеросклероза. Эндотелиальные клетки сосудов человека, обработанные липопротеинами низкой плотности, показывали дефосфорилированные уровни молекулы *NPM*, что коррелировало с уменьшением пролиферации и увеличением клеточной дисфункции [29], что согласуется с исследованиями, демонстрирующими усиление пролиферации эндотелиальных клеток, коррелирующее с увеличением фосфорилирования *NPM* при лечении кардиопротекторными препаратами [14].

Таким образом, *NPM* является важнейшим участником в процессах регенерации и ремоделировании в сердечной мышце, он регулирует реакции на окислительный стресс, контролирует провоспалительные пути и процессы старения клеток сердца.

Нуклеолин (Ncl или C23), наряду с нуклеофосмином является основным белком ядрышка. Это – многофункциональный ядрышковый фосфопротеин, играющий важную роль в биогенезе рибосом, регуляции пролиферации и клеточного цикла, апоптозе и выполняет транспортные функции [7, 33]. *Ncl* в основном связан с клеточным ростом, что согласуется с потерей пролиферации и усилением апоптоза, наблюдаемыми при снижении уровня *Ncl* в клеточной линии миобластов *C2C12*. Транскрипционная регуляция *Ncl* происходит в сердечных миоцитах крыс во время развития и раннего постнатального роста, когда кардиомиоциты сохраняют ограниченный пролиферативный потенциал. Однако во время гипертрофического роста в сердечных миоцитах повышается трансляция, но не транскрипция, что указывает на дифференциальную регуляцию *Ncl* в ответ на стимуляцию. *Ncl* так же необходим для роста клеток, и он поддерживает антиапоптотические эффекты в кардиомиоцитах [16]. Трансгенные мыши со

сверхэкспрессией *Ncl* в кардиомиоцитах были устойчивы к ишемически-реперфузионному повреждению, у них быстрее уменьшается размер инфаркта и снижалось число некротизированных клеток [13].

Роль *Ncl* в регуляции пролиферации и выживания клеток имеет значение и при заболеваниях сердца у человека. У пациентов, которым пересаживали сердце, уровень антител против *Ncl* был в 9 раз выше, что позволяет предположить, что ингибирование *Ncl* может быть взаимосвязано с отторжением аллотрансплантата. У пациентов с атеросклерозом коронарных артерий ингибирование *Ncl* усиливало процессы апоптоза и вызывало снижение пролиферации эндотелиальных клеток [38]. Хотя *Ncl* находится преимущественно в зоне Ядр., данный протеин транслируется в нуклеоплазму, цитоплазму и на поверхность мембрану эндотелиальных клеток, антитела против *Ncl* ингибируют ангиогенез *in vitro* и *in vivo*. Возрастание экспрессии *Ncl* и изменение его локализации наблюдалась при ишемической и дилатационной кардиомиопатиях, что коррелировало с изменением размеров левого желудочка и сердечной функции [22].

Таким образом, *Ncl* способствует выживанию и росту кардиомиоцитов, участвует в регуляции функционально состояния сердца и имеет важную роль при сердечно-сосудистой патологии.

Нуклеостемин (NS), также известный как *гуанин-нуклеотид-связывающий фактор 3 (gnl3)*, в большом количестве обнаруживали в раковых и стволовых клетках, он принимает участие в интеграции ядрышковых РНК, биогенезе рибосом, регуляция длины теломера, обеспечении стабильности архитектуры ядра, контроле клеточного цикла, апоптозе и старении клеток [6, 37]. Роль *NS* в норме и при патологии сердца активно изучается. Экспрессия *NS* увеличивается во время развития сердца и быстро снижается после рождения и постнатальной периоде. Культивируемые неонатальные сердечные миоциты и *c-kit+* клетки-предшественники сердца (КПК) с повышенным пролиферативным потенциалом экспрессируют высокий уровень *NS*. Экспрессия *NS* исчезает при дифференцировке КПК, но отчетливо проявляется в сердечных миоцитах при инфаркте миокарда и в пограничной зоне ишемизированного очага [39]. При экспериментальной гипертрофии сердца, вызванной перегрузкой и на мышинных моделях дилатационной кардиомиопатии также демонстрировали повышенный уровень *NS*, что позволяет предположить роль *NS* в пролиферативной активности и выживания клеток сердца [22]. Эти же авторы свидетельствуют об убедительной роли *NS* в поддержании целостности нуклеолярных структур в клетках сердца. *NS* сохраняет длину теломер в КПК и кардиомиоцитах, увеличивая экспрессию обратной транскриптазы теломеразы и белков, которые регулируют длину теломер.

Таким образом, *NS* участвует в клеточном цикле, поддержании стволовых клеток КПК и

противодействию старению сердечной мышцы. Важная роль в биологии стволовых клеток сердца делает *NS* идеальным кандидатом для разработки методов регенераторной медицины при патологии миокарда и противодействия старению сердца

Фибрилларин (Fbl) – фермент метилтрансфераза, входящий в состав малых ядрышковых *рибонуклеопротеидных комплексов (snRNP)*. Расположенный в плотном фибриллярном компоненте Ядр., *Fbl* участвует в начальных этапах процессинга пре-рРНК и необходим для синтеза малых ядрышковых РНК (*snoRNA*), также он принимает участие в метилировании и процессинге пре-рРНК, а также сборке прерибосом [9, 34]. Данный белок при сердечной патологии изучен слабо. Есть данные, что *Fbl* был ассоциирован с *NCL* в *NORs* при изменении числа *NORs* в условиях кардиоплегии и реперфузии у людей, перенесших операцию на сердце [27]. Аутоантитела против *Fbl* вырабатываются при системном склерозе – аутоиммунном заболевании, характеризующемся повышенным образованием фиброзной ткани в кожи и висцеральных органов, таких как сердце [1].

Заключение. Ядрышко находится в центре стрессовых воздействий при сердечно-сосудистой патологии. Окраска на *AgNORs* клеток сердца уже активно используется для оценки морфо-функциональной активности сердечной мышцы и диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако значение, роли которые играют нуклеолярные белки, в контексте сердечной патологии изучены еще не до конца. Кардиоспецифические модели на экспериментальных животных с нокаутом нуклеолярных белков еще предстоит создать и изучить. Детальные исследования функций нуклеолярных белков позволят понять механизмы возникновения ряда сердечно-сосудистых заболеваний и, возможно, дадут ключ к новым терапевтическим стратегиям в будущем.

Литература / References

1. Ананьева Л.П., Александрова Е.Н. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54, № 1. С. 86–99. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-86-99 / Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantitela pri sistemnoy skleroderмии: spektr, klinicheskie assotsiatsii i prognosticheskoe znachenie [Autoantibodies in systemic scleroderma: spectrum, clinical associations, and prognostic significance]. Scientific and Practical Rheumatology Journal. 2016;54(1):86-99. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-86-99. Russian.
2. Бобров И.П., Долгатов А.Ю., Лепилов А.В., Корсиков Н.А., Долгатова Е.С., Клиникова М.Г., Лушникова Е.Л. Структурные изменения ядрышек гепатоцитов крыс при нуклеолярном стрессе, вызванном гипотермией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023. № 10. С. 525–529. DOI: 10.1007/s10517-024-06059-2 / Bobrov IP, Dolgatov AYu, Lepilov AV, Korsikov NA, Dolgatova ES, Klinnikova MG, Lushnikova EL. Strukturnye izmeneniya yadryshkov gepatsitov krysov pri nukleolyarnom stresse, vyzvanom gipotermiyey [Structural changes of hepatocyte nucleoli in rats under nucleolar stress induced by hypothermia]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2023;10:525-9. DOI: 10.1007/s10517-024-06059-2. Russian.
3. Бобров И.П., Лычева Н.А., Крючкова Н.Г., Лепилов А.В., Шахматов И.И., Долгатов А.Ю., Осипова А.В., Красова А.А. Морфофункциональная характеристика ядрышковых организаторов клеток печени

при экспериментальном холодном стрессе и в постгипотермическом периоде // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29375>. DOI: 10.17513/spno.27366 / Bobrov IP, Lycheva NA, Kriuchkova NG, Lepilov AV, Shakhmatov II, Dolgatov AYu, Osipova AV, Krasova AA. Morfofunktsional'naya kharakteristika yadryshkovykh organizatorov kletok pekhnii pri eksperimental'nom kholodovom stresse i v postgipotermicheskom periody [Morphofunctional characteristics of nucleolar organizers in liver cells under experimental cold stress and in the post-hypothermic period]. Contemporary Problems of Science and Education. 2018;1. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29375>. DOI: 10.17513/spno.27366. Russian.

4. Владимирова Н.М., Потапенко Н.А., Сурина Е.А., Вольпина О.М. Особенности структурного состояния белка V23/нуклеофозмина в клетках головного мозга // Биологические мембраны. 2014. Т. 31, № 1. С. 57–67. DOI: 10.7868/S0233475513050228 / Vladimirova NM, Potapenko NA, Surina EA, Vol'pina OM. Osobennosti strukturnogo sostoyaniya belka V23/nukleofosmina v kletkakh головного mozga [Features of the structural state of protein V23/nucleophosmin in brain cells]. Biological Membranes. 2014;31(1):57-67. DOI: 10.7868/S0233475513050228. Russian.

5. Гудкова А.А., Шляхто Е.В. Клеточные механизмы гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и эссенциальной артериальной гипертензии (обзор литературы и результаты собственных исследований) // Артериальная гипертензия. 2008. № 14. С. 373–380 / Gudkova AYu, Shlyakhto EV. Kletuchnye mekhanizmy gipertrofii miokarda pri gipertroficheskoy kardiomiopatii i essentsial'noy arterial'noy gipertenzii (obzor literatury i rezul'taty sobstvennykh issledovaniy) [Cellular mechanisms of myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and essential hypertension (literature review and results of own research)]. Arterial'naya Gipertenziya. 2008;14(4):373-80. Russian.

6. Маркитантова Ю.В., Авдонин П.П., Григорин Э.Н. Идентификация гена нуклеофозмина в тканях взрослого тритона *Pleurodeles waltl* // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2015. № 5. С. 453–460. DOI: 10.7868/S0002332915050082 / Markitantova YuV, Avdonin PP, Grigorin EN. Identifikatsiya gena nukleofosmina v tkanyakh vzroslogo tritona *Pleurodeles waltl* [Identification of the nucleophosmin gene in the tissues of the adult axolotl *Pleurodeles waltl*]. Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Seriya biologicheskaya. 2015;5:453-60. DOI: 10.7868/S0002332915050082. Russian.

7. Суфиева Д. А., Гусельникова В. В., Коржевский Д. Э. Нуклеолин в нейронах черного вещества головного мозга человека // Биологические мембраны. 2018. Т. 35, № 1. С. 66–70. DOI: 10.7868/S0233475518010073 / Sufieva DA, Gusel'nikova VV, Korzhevsky DE. Nukleolin v neyronakh chernogo veschestva головного mozga cheloveka [Nucleolin in neurons of the substantia nigra of the human brain]. Biologicheskie membrany. 2018;35(1):66-70. DOI: 10.7868/S0233475518010073. Russian.

8. Чучкова Н.Н., Пазиненко К.А., Сметанина М.В., Кормилина Н.В. Ядерно-ядрышковые взаимоотношения и нуклеолярный стресс при гипергомостемии // Гены и клетки. 2021. Т. 16, № 1. С. 37–42. DOI: 10.23868/202104005 / Chuchkova NN, Pazinenko KA, Smetanina MV, Kormilina NV. Yaderno-yadryshkovye vzaimoshcheniya i nukleolyarnyy stress pri gipergomotsistemi-mii [Nucleolar-nucleolar interactions and nucleolar stress in hyperhomocysteinemia]. Geny i kletki. 2021;16(1):37-42. DOI: 10.23868/202104005. Russian.

9. Шубина М.Ю., Мусинова Я.Р., Шевель Е.В. Ядрышковая метилтрансфераза фибрилларин: эволюция структуры и функции // Биохимия. 2016. Т. 81, № 9. С. 1187–1197. DOI: 10.1134/S0006297916090030 / Shubina MYu, Musinova YaR, Shevel EV. Yadryshkovaya metiltransferaza fibrillyarin: evolyutsiya struktury i funktsii [Nucleolar methyltransferase fibrillarlin: evolution of structure and function]. Biokhimiya. 2016;81(9):1187-97. DOI: 10.1134/S0006297916090030. Russian.

10. Bahadori M., Azizi M.H., Dabiri S. Recent Advances on Nucleolar Functions in Health and Disease // Archives of Iranian Medicine. 2018. Vol. 21, N 12. P. 600–607 / Bahadori M, Azizi MH, Dabiri S. Recent Advances on Nucleolar Functions in Health and Disease. Archives of Iranian Medicine. 2018;21(12):600-7.

11. Brooks W.H. A Review of Autoimmune Disease Hypotheses with Introduction of the “Nucleolus” Hypothesis // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2017. Vol. 52, N 3. P. 333–350. DOI: 10.1007/s12016-016-8567-2 / Brooks WH. A Review of Autoimmune

- Disease Hypotheses with Introduction of the “Nucleolus” Hypothesis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2017;52(3):333-50. DOI: 10.1007/s12016-016-8567-2.
12. Carrà G, Avalle L, Seclì L, Brancaccio M, Morotti A. Shedding Light on NF-κB Functions in Cellular Organelles // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022. Vol. 10, N 10. P. 841646. DOI: 10.3389/fcell.2022.841646 / Carrà G, Avalle L, Seclì L, Brancaccio M, Morotti A. Shedding Light on NF-κB Functions in Cellular Organelles. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10(10):841646. DOI: 10.3389/fcell.2022.841646.
 13. Chen C, Lin X, Tang Y, Sun H, Yin L, Luo Z, Wang S, Liang P, Jiang B. LncRNA Fendrr: involvement in the protective role of nucleolin against H2O2-induced injury in cardiomyocytes // *Redox Report*. 2023. Vol. 28, N 1. P. 2168626. DOI: 10.1080/13510002.2023.2168626 / Chen C, Lin X, Tang Y, Sun H, Yin L, Luo Z, Wang S, Liang P, Jiang B. LncRNA Fendrr: involvement in the protective role of nucleolin against H2O2-induced injury in cardiomyocytes. *Redox Report*. 2023;28(1):2168626. DOI: 10.1080/13510002.2023.2168626.
 14. Dai S, Liang T, Shi X, Luo Z, Yang H. Salvianolic Acid B Protects Intervertebral Discs from Oxidative Stress-Induced Degeneration via Activation of the JAK2/STAT3 Signaling Pathway // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021. Vol. 2021. P. 6672978. DOI: 10.1155/2021/6672978 / Dai S, Liang T, Shi X, Luo Z, Yang H. Salvianolic Acid B Protects Intervertebral Discs from Oxidative Stress-Induced Degeneration via Activation of the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021:6672978. DOI: 10.1155/2021/6672978.
 15. Ding B, Seprehmanesh M. Nucleocytoplasmic Transport: Regulatory Mechanisms and the Implications in Neurodegeneration // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, N 8. P. 4165. DOI: 10.3390/ijms22084165 / Ding B, Seprehmanesh M. Nucleocytoplasmic Transport: Regulatory Mechanisms and the Implications in Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):4165. DOI: 10.3390/ijms22084165.
 16. Durut N, Sáez-Vásquez J. Nucleolin: dual roles in rDNA chromatin transcription // *Gene*. 2015. Vol. 556, N 1. P. 7–12. DOI: 10.1016/j.gene.2014.09.023 / Durut N, Sáez-Vásquez J. Nucleolin: dual roles in rDNA chromatin transcription. *Gene*. 2015;556(1):7-12. DOI: 10.1016/j.gene.2014.09.023.
 17. Farley K.I., Surovtseva Y., Merkel J., Baserga S.J. Determinants of mammalian nucleolar architecture // *Chromosoma*. 2016. Vol. 124. P. 323. DOI: 10.1007/s00412-015-0507-z / Farley KI, Surovtseva Y, Merkel J, Baserga SJ. Determinants of mammalian nucleolar architecture. *Chromosoma*. 2016;124:323. DOI: 10.1007/s00412-015-0507-z.
 18. Gall J.G. The human nucleolus organizer regions // *Genes and Development*. 2019. Vol. 33. P. 1617–1618. DOI: 10.1101/gad.334748.119 / Gall JG. The human nucleolus organizer regions. *Genes and Development*. 2019;33:1617-18. DOI: 10.1101/gad.334748.119..
 19. Hirai H. Chromosome Dynamics Regulating Genomic Dispersion and Alteration of Nucleolus Organizer Regions (NORs) // *Cells*. 2020. Vol. 9. P. 971. DOI:10.3390/cells9040971 / Hirai H. Chromosome Dynamics Regulating Genomic Dispersion and Alteration of Nucleolus Organizer Regions (NORs). *Cells*. 2020;9:971. DOI:10.3390/cells9040971.
 20. Kreiner G, Sonmez A, Liss B, Parlato R. Integration of the Deacetylase SIRT1 in the Response to Nucleolar Stress: Metabolic Implications for Neurodegenerative Diseases // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2019. Vol. 106, N 12. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00106 / Kreiner G, Sonmez A, Liss B, Parlato R. Integration of the Deacetylase SIRT1 in the Response to Nucleolar Stress: Metabolic Implications for Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2019;106(12). DOI: 10.3389/fnmol.2019.00106.
 21. Lafita-Navarro M.C., Conacci-Sorrell M. Nucleolar stress: From development to cancer. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2023. Vol. 136. P. 64–74. DOI: 10.1016/j.semcdb.2022.04.001 / Lafita-Navarro MC, Conacci-Sorrell M. Nucleolar stress: From development to cancer. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2023;136:64-74. DOI: 10.1016/j.semcdb.2022.04.001.
 22. Lindetrom M.S., Bartek J, Maya-Mendoza A. p53 at the crossroad of DNA replication and ribosome biogenesis stress pathways // *Cell Death & Differentiation*. 2022. Vol. 29, N 5. P. 972–982. DOI: 10.1038/s41418-022-00999-w / Lindetrom MS, Bartek J, Maya-Mendoza A. p53 at the crossroad of DNA replication and ribosome biogenesis stress pathways // *Cell Death & Differentiation*. 2022;29(5):972-82. DOI: 10.1038/s41418-022-00999-w.
 23. Lindström MS, Bartek J, Maya-Mendoza A. p53 at the crossroad of DNA replication and ribosome biogenesis stress pathways. *Cell death and Differentiation*. 2022;29:972-82. DOI: 10.1038/s41418-022-00999-w / Lindström MS, Bartek J, Maya-Mendoza A. p53 at the crossroad of DNA replication and ribosome biogenesis stress pathways. *Cell death and Differentiation*. 2022;29:972-82. DOI: 10.1038/s41418-022-00999-w.
 24. Liu Y, Xiong Z, Zhou W, Chen Y, Huang Q, Wu Y. Role of apolipoprotein O in autophagy via the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway in myocardial infarction // *Clinics (Sao Paulo)*. 2022. Vol. 16, N 77. P. 100046. DOI: 10.1016/j.clinsp.2022.100046 / Liu Y, Xiong Z, Zhou W, Chen Y, Huang Q, Wu Y. Role of apolipoprotein O in autophagy via the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway in myocardial infarction. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;16(77):100046. DOI: 10.1016/j.clinsp.2022.100046.
 25. Lu L, Yi H, Chao Chen C, Yan S, Yao H, He G, Li G, Jiang Y, Deng T, Deng X. Nucleolar stress: is there a reverse version? // *Journal of Cancer*. 2018. Vol. 9. P. 3723–3727. DOI: 10.7150/jca.27660 / Lu L, Yi H, Chao Chen C, Yan S, Yao H, He G, Li G, Jiang Y, Deng T, Deng X. Nucleolar stress: is there a reverse version? *Journal of Cancer*. 2018;9:3723-7. DOI: 10.7150/jca.27660.
 26. Maehama T, Nishio M, Otani J, Mak T.W. Suzuki A. Nucleolar stress: Molecular mechanisms and related human Diseases // *Journal of Cancer Science*. 2023. Vol. 114. P. 2078–2086. DOI: 10.1111/cas.15755 / Maehama T, Nishio M, Otani J, Mak TW. Suzuki A. Nucleolar stress: Molecular mechanisms and related human Diseases. *Journal of Cancer Science*. 2023;114:2078-86. DOI: 10.1111/cas.15755.
 27. Mamaev N.N., Gudkova A.Y., Amineva Kh.K. AgNORs in the myocardium in ischaemic heart disease complicated by heart failure: a postmortem study // *Journal of Molecular Pathology and Biochemistry*. 1998. Vol. 51, N 2. P. 102–104. DOI: 10.1136/mp.51.2.102 / Mamaev NN, Gudkova AY, Amineva KhK. AgNORs in the myocardium in ischaemic heart disease complicated by heart failure: a postmortem study. *Journal of Molecular Pathology and Biochemistry*. 1998;51(2):102-4. DOI: 10.1136/mp.51.2.102.
 28. Matos-Perdomo E, Machín F. TORC1, stress and the nucleolus // *Aging (Albany NY)*. 2018. Vol. 10. P. 857–858. DOI: 10.18632/aging.101456 / Matos-Perdomo E, Machín F. TORC1, stress and the nucleolus. *Aging (Albany NY)*. 2018;10:857-8. DOI: 10.18632/aging.101456.
 29. Murray K.O., Ludwig K.R., Darvish S., Coppock M.E., Seals D.R., Rossman M.J. Chronic mitochondria antioxidant treatment in older adults alters the circulating milieu to improve endothelial cell function and mitochondrial oxidative stress // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2023. Vol. 325, N 1. P. 187–194. DOI: 10.1152/ajpheart.00270.2023 / Murray KO, Ludwig KR, Darvish S, Coppock ME, Seals DR, Rossman MJ. Chronic mitochondria antioxidant treatment in older adults alters the circulating milieu to improve endothelial cell function and mitochondrial oxidative stress. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2023;325(1):187-94. DOI: 10.1152/ajpheart.00270.2023.
 30. Nemeth A., Grummt I. Dynamic regulation of nucleolar architecture // *Current Opinion in Cell Biology*. 2018. Vol. 52. P. 105–111. DOI: 10.1016/j.ccb.2018.02.013 / Nemeth A, Grummt I. Dynamic regulation of nucleolar architecture. *Current Opinion in Cell Biology*. 2018;52:105-11. DOI: 10.1016/j.ccb.2018.02.013.
 31. Palma-Rojas C., Jara-Seguel P., Araya-Jaime C. Silver Nitrate Staining of Nucleolar Organizer Regions (Ag-NORs) in Plant Chromosomes // *Methods in Molecular Biology*. 2025. Vol. 2672. P. 225–231. DOI: 10.3109/10520298809107156 / Palma-Rojas C, Jara-Seguel P, Araya-Jaime C. Silver Nitrate Staining of Nucleolar Organizer Regions (Ag-NORs) in Plant Chromosomes. *Methods in Molecular Biology*. 2023;2672:225-31. DOI: 10.3109/10520298809107156.
 32. Russo A., Russo G. Ribosomal Proteins Control or Bypass p53 during Nucleolar Stress // *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18. P. 140. DOI: 10.3390/ijms18010140 / Russo A, Russo G. Ribosomal Proteins Control or Bypass p53 during Nucleolar Stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18:140. DOI: 10.3390/ijms18010140.
 33. Scott D.D., Oeffinger M. Nucleolin and nucleophosmin: nucleolar proteins with multiple functions in DNA repair // *Biochemistry and Cell Biology*. 2016. Vol. 84, N 5. P. 419–432. DOI: 10.1139/bcb-2016-0068 / Scott DD, Oeffinger M. Nucleolin and nucleophosmin: nucleolar

proteins with multiple functions in DNA repair. *Biochemistry and Cell Biology*. 2016;84(5):419-32. DOI: 10.1139/bcb-2016-0068.

34. Shubina M.Y., Musinova Y.R., Sheval E.V. Proliferation, cancer, and aging-novel functions of the nucleolar methyltransferase fibrillarlin? // *Cell Biology International*. 2018. Vol. 42, N 11. P. 1463–1466. DOI: 10.1002/cbin.11044 / Shubina MY, Musinova YR, Sheval EV. Proliferation, cancer, and aging-novel functions of the nucleolar methyltransferase fibrillarlin? *Cell Biology International*. 2018;42(11):1463-6. DOI: 10.1002/cbin.11044.

35. Stochaj U., Weber S.C. Nucleolar Organization and Functions in Health and Disease // *Cells*. 2020. Vol. 9. P. 526. DOI:10.3390/cells9030526 / Stochaj U, Weber SC. Nucleolar Organization and Functions in Health and Disease. *Cells*. 2020;9:526. DOI:10.3390/cells9030526.

36. Turi Z., Senkyrikova M., Mistrik M., Bartek J., Moudry P. Perturbation of RNA Polymerase I transcription machinery by ablation of HEATR1 triggers the RPL5/RPL11-MDM2-p53 ribosome biogenesis stress checkpoint pathway in human cells // *Cell Cycle*. 2018. Vol. 17, N 1. P. 92–101. DOI: 10.1080/15384101.2017.1403685 / Turi Z, Senkyrikova M, Mistrik M, Bartek J, Moudry P. Perturbation of RNA Polymerase I transcription machinery by ablation of HEATR1 triggers the RPL5/RPL11-MDM2-p53 ribosome biogenesis stress checkpoint pathway in human cells. *Cell Cycle*. 2018;17(1):92-101. DOI: 10.1080/15384101.2017.1403685.

37. Wang J., McGrail D.J., Bhupal P.K., Zhang W., Lin K.Y., Ku Y.H., Lin T., Wu H., Tsai K.C., Li K., Peng C.Y., Finegold M.J., Lin S.Y., Tsai R.Y.L. Nucleostemin Modulates Outcomes of Hepatocellular Carcinoma via a Tumor Adaptive Mechanism to Genomic Stress // *Molecular Cancer Research*. 2020. Vol. 18, N 5. P. 723–734. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0777 / Wang J, McGrail DJ, Bhupal PK, Zhang W, Lin KY, Ku YH, Lin T, Wu H, Tsai KC, Li K, Peng CY, Finegold MJ, Lin SY, Tsai RYL. Nucleostemin Modulates Outcomes of Hepatocellular Carcinoma via a

Tumor Adaptive Mechanism to Genomic Stress. *Molecular Cancer Research*. 2020;18(5):723-34. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0777.

38. Wang J.Y., Zhang W., Roehrl V.B., Roehrl M.W., Roehrl M.H. An Autoantigen Atlas From Human Lung HFL1 Cells Offers Clues to Neurological and Diverse Autoimmune Manifestations of COVID-19 // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 831849. DOI: 10.3389/fimmu.2022.831849 / Wang JY, Zhang W, Roehrl VB, Roehrl MW, Roehrl MH. An Autoantigen Atlas From Human Lung HFL1 Cells Offers Clues to Neurological and Diverse Autoimmune Manifestations of COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:831849. DOI: 10.3389/fimmu.2022.831849.

39. Yan D., Hua L. Nucleolar stress: Friend or foe in cardiac function? // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. P. 1045455. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1045455 / Yan D, Hua L. Nucleolar stress: Friend or foe in cardiac function? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:1045455. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1045455.

40. Yang K., Yang J., Yi J. Nucleolar Stress: hallmarks, sensing mechanism and diseases // *Cell Stress and Chaperones*. 2018. Vol. 2, N 6. P. 125–140. DOI: 10.15698/cst2018.06.139 / Yang K, Yang J, Yi J. Nucleolar Stress: hallmarks, sensing mechanism and diseases. *Cell Stress and Chaperones*. 2018;2(6):125-40. DOI: 10.15698/cst2018.06.139.

41. Zanotti S., Vanhauwaert S., Van Neste C., Olexiouk V., Van Laere J., Verschuuren M., Van der Meulen J., Mus L.M., Durinck K., Tillemans L., Deforce D., Van Nieuwerburgh F., Hogarty M.D., Decaestecker B., De Vos W.H., Speleman F. MYC induced nucleolar stress drives an early senescence like transcriptional program in hTERT immortalized RPE cells // *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. P. 14454. DOI: 10.1038/s41598-021-93863-9 / Zanotti S, Vanhauwaert S, Van Neste C, Olexiouk V, Van Laere J, Verschuuren M, Van der Meulen J, Mus LM, Durinck K, Tillemans L, Deforce D, Van Nieuwerburgh F, Hogarty MD, Decaestecker B, De Vos WH, Speleman F. MYC induced nucleolar stress drives an early senescence like transcriptional program in hTERT immortalized RPE cells. *Scientific Reports*. 2021;11:14454. DOI: 10.1038/s41598-021-93863-9.

Библиографическая ссылка:

Корсиков Н.А., Бобров И.П., Долгатов А.Ю., Лепилов А.В., Лущникова Е.Л., Клиникова М.Г., Бакарев М.А. Ядрышко и значение нуклеолярного стресса при сердечной патологии (краткий обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2025. № 1. С. 119–125. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-119-125. EDN BUMRFG.

Bibliographic reference:

Korsikov NA, Bobrov IP, Dolgatov AY, Lepilov AV, Lushnikova EL, Klinnikova MG, Bakarev MA. YAdryshko i zhanenie nukleolyarnogo stressa pri serdechnoj patologii (kratkij obzor literatury) [Nucleus and the role of nucleolar stress in cardiac pathology (a brief literature review)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2025;1:119-125. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-119-125. EDN BUMRFG. Russian.

**ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ ГЕПАТОЦИТОВ И НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ**

И.И. МАЛЫШЕВ*, О.В. АЛПИДОВСКАЯ**, Л.П. РОМАНОВА**

*Марийский государственный университет, пл. Ленина, д. 1, г. Йошкар-Ола, 424000, Россия

**Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Московский пр., д. 45, г. Чебоксары, 428015, Россия

Аннотация. Цель исследования – влияние милдроната на пролиферацию гепатоцитов и на активность ферментов печени крыс при физической нагрузке различной интенсивности. **Материал и методы исследования.** В качестве экспериментальных животных были использованы 84 белые самцы – крысы весом 240 грамм. Животные были разделены на три группы. Эксперимент проводили в два этапа. В первом этапе крысам давали нагрузку разной интенсивности: первой группе крыс давали легкую физическую нагрузку, для чего их помещали в ванну с температурой воды 29–32 °С в которой животные плавали 15 минут. Крысы второй группы проводили в ванне 30 минут; эту нагрузку расценивали средней тяжести. Для воспроизведения тяжёлой физической нагрузки (третья группа) животные плавали в ванной до тех пор, пока они не начинали терять силы и тонуть. Обычно это наступало через 55–59 минут после нахождения животных в воде. После извлечения из ванны животные этой группы, в отличие от животных первых двух групп, были вялыми, некоторое время лежали, не принимали пищу. Животными всех групп было выполнено 10 сеансов водной нагрузки после чего их выводили их эксперимента сразу после последнего сеанса (7 животных на группу) и через 30 суток после окончания эксперимента (по 7 животных на группу) с применением золотилового наркоза из расчета 5 мг на 100 г в соответствии с Международными правилами проведения работ с экспериментальными животными. На втором этапе другая группа крыс, также разбитая на три группы, получали аналогичную нагрузку разной интенсивности, однако на протяжении всего эксперимента (10 дней) ежедневно отмечалось пероральное введение милдроната, 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионата в дозе 100 мг/кг. Контрольными животными ($n = 7$) были белые крысы весом 240 грамм. После извлечения печени из неё вырезали кусочки размером 1×1 см, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине и заключали в парафин; полученные серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизон. Двухядерные гепатоциты подсчитывали на 7000 клеток. Гистохимически в гепатоцитах определяли СДГ, *NADH*, *NADPH*, кислую и щелочную фосфатазы. Статистический анализ проведен в программе «Statistica-6». Для анализа различий между выборками использовали *t*-критерий Стьюдента. **Результаты и их обсуждение.** Выполненное исследование установило, что применение милдроната при выполнении крысами физической нагрузки существенным образом меняет ситуацию: увеличивается пролиферативная активность гепатоцитов при выполнении крысами лёгкой и средней тяжести нагрузки, протекающая на фоне повышения активности окислительно-восстановительных ферментов. При выполнении крысами тяжёлой нагрузки использование милдроната поддерживает репродуктивные потенции гепатоцитов и нормальную ферментативную характеристику печени. **Заключение.** Выполненное исследование показывает, что применение милдроната не только желательно при выполнении животными тяжёлой физической нагрузки, но и, по-видимому, является необходимым по жизненным показаниям.

Ключевые слова: физическая нагрузка, печень, морфологические изменения, милдронат.

INFLUENCE OF MILDRONATE ON HEPATOCYTE PROLIFERATION AND LIVER ENZYME ACTIVITY IN RATS UNDER PHYSICAL LOAD OF DIFFERENT INTENSITIES

I.I. MALYSHEV*, O.V. AL'PIDOVSKAYA**, L.P. ROMANOVA**

*Mari State University, Lenin Square, 1, Yoshkar-Ola, 424000, Russia

**Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Moskovskiy Ave., 45, Cheboksary, 428015, Russia

Abstract. The purpose of the study was to assess the effect of Mildronate on hepatocyte proliferation and liver enzyme activity in rats subjected to physical activity of varying intensity. **Material and Methods.** Eighty-four male white rats weighing 240 grams were used as experimental animals. The animals were divided into three groups. The experiment was conducted in two stages. In the first stage, rats were subjected to physical activity of different intensities: the first group underwent mild physical activity, swimming for 15 minutes in a bath with water temperature of 29–32 °C. The second group swam for 30 minutes in the bath, which was considered moderate activity. To replicate heavy physical exertion (third group), the rats swam in the bath until they began to lose strength and sink, usually occurring after 55–59 minutes of swimming. After being removed from the bath, these rats, unlike the first two groups, were lethargic, lying still and refusing to eat for some time. All groups completed 10 sessions of water stress, after which they were removed from the experiment immediately after the last session (7 rats per group) and 30 days later (7 rats per group), under zolatil anesthesia (5 mg per 100 g body weight) in accordance with international experimental animal handling regulations. In the second stage, another group of rats, also divided into three groups, underwent the same levels of physical exertion, but received daily oral administration of Mildronate (3-(2,2,2-trimethylhydrazine) propionate) at a dose of 100 mg/kg throughout the 10-day experiment. The control animals ($n = 7$) were 240-gram white rats. After extraction of the liver, tissue samples (1x1 cm) were fixed in 10% neutral formalin, embedded in paraffin, and stained with hematoxylin and eosin and Van Gieson stain. Binucleate hepatocytes were counted in 7,000 cells. Histochemical tests for SDH, *NADH*, *NADPH*, acid, and alkaline phosphatases were performed in hepatocytes. Statistical analysis was conducted using the "Statistica-6" program, and differences between groups were analyzed using the Student's *t*-test. **Results and Discussion.** The study revealed that

the use of Mildronate significantly changes the situation during physical exertion in rats: hepatocyte proliferative activity increases during mild and moderate intensity activity, accompanied by enhanced oxidative-reduction enzyme activity. During heavy physical activity, the use of Mildronate supports the reproductive potential of hepatocytes and normal enzyme characteristics of the liver. **Conclusion.** The study shows that the use of Mildronate is not only desirable during heavy physical exertion in animals but is also likely necessary for life-sustaining purposes.

Keywords: physical activity, liver, morphological changes, Mildronate.

Введение. Физические упражнения – необходимый компонент в самосовершенствовании, как средство сохранения здоровья и работоспособности. Воздействие комплекса физических упражнений на организм улучшает его физическое состояние, деятельность сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата [1-3]. Постоянная и адекватная физическая активность улучшает когнитивные функции, снижает риск преждевременной смерти от хронических заболеваний и, соответственно, улучшает качество жизни. Однако, профессиональные спортсмены зачастую доводят интенсивность тренировок до предела с целью улучшения своих показателей. Несоблюдение баланса между нагрузкой и реабилитацией приводит к дезадаптации, что увеличивает риск возникновения различных болезней [4-6]. В ранее проведенном исследовании было установлено, что физическая нагрузка различной интенсивности различно влияет на пролиферацию гепатоцитов и функциональное состояние печёночных клеток [6]. Показано, что наиболее благоприятно на пролиферативные и функциональные показатели печени крыс оказывает физическая нагрузка средней интенсивности; физическая нагрузка высокой интенсивности в значительной степени и надолго их подавляет.

В этой связи вызывает интерес возможность положительно влиять на пролиферацию гепатоцитов и на их ферментативную активность в условиях физической нагрузки с помощью различных факторов. Возможно, полученные результаты помогут оценить изменения, возникающие и у людей при тяжелой физической нагрузки, например, у профессиональных спортсменов [2, 7, 8] и наметить пути снижения неблагоприятных последствий для печени.

Материал и методы исследования. В качестве экспериментальных животных были использованы 84 белые половозрелые беспородные самцы крыс весом 240 грамм. Животные были разделены на три группы (серии). Эксперимент проводили в два этапа. В первом этапе крысам давали нагрузку разной интенсивности. 1-й серии крыс давали легкую физическую нагрузку, для чего их помещали в ванну с температурой воды 29-32 градусов Цельсия в которой животные плавали 15 минут. Крысы 2-й серии проводили в ванне 30 минут; эту нагрузку расценивали средней тяжести. Для воспроизведения тяжелой физической нагрузки (3-я серия) животные плавали в ванной до тех пор, пока они не начинали терять силы и тонуть. Обычно это наступало через 55-59 минут после нахождения животных в воде. После извлечения из ванны животные этой группы, в отличие от

животных первых двух групп, были вялыми, некоторое время лежали, не принимали пищу. Животными всех серий было выполнено 10 сеансов водной нагрузки после чего их выводили из эксперимента сразу после последнего сеанса (7 животных на серию) и через 30 суток после окончания эксперимента (по 7 животных на серию) с применением золотилового наркоза из расчета 5 мг на 100 г в соответствии с Международными правилами проведения работ с экспериментальными животными.

На втором этапе другая группа крыс, также разбитая на три группы, получали аналогичную нагрузку разной интенсивности, однако на протяжении всего эксперимента (10 дней) ежедневно отмечалось пероральное введение милдроната, 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионата в дозе 100 мг/ кг. Контрольными животными ($n = 7$) были белые крысы весом 240 грамм.

Эксперименты основывали на принципах гуманности, изложенных в Директиве Совета Европейского Союза (86/609/ЕЭС), а также в ГОСТ Р 53434–2009 от 1 марта 2010 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен *GLP OECD*). Проведение эксперимента одобрено этическим комитетом Марийского государственного университета (протокол № 1 от 28.04.2023 г).

После извлечения печени из неё вырезали кусочки размером 1×1 см, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине и заключали в парафин; полученные серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизон. Двухъядерные гепатоциты подсчитывали на 7000 клеток равномерно во всех отделах дольки – и в центрлобулярной, и в перипортальной зонах. Гистохимически в гепатоцитах определяли СДГ, *NADH*, *NADPH*, кислую и щелочную фосфатазы [3]. Количественную оценку ферментативной активности осуществляли с использованием фотометрирования и выражали в условных единицах оптической плотности ($y.e$). Оценка гистологических препаратов производилась с применением программы *SigmaScan Pro5* (США) и микроскопа *Carl Zeiss Axio Scope A1* (Германия), Ч400. Статистический анализ проведен в программе «*Statistica*». Для анализа различий между выборками использовали *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Микроскопически в печени всех животных наблюдались дву- (и много-) ядерные гепатоциты. Митозы ядер гепатоцитов зафиксированы не были. У крыс 1-й и 2-й серии, участвующих в экспериментах без привлечения милдроната, морфологические изменения отсутствовали: печень имела нормальное строение. В печени

животных 3-й серии, наряду с отмечаемыми дистрофическими изменениями (по типу белковой дистрофии) и мелкими кровоизлияниями, отмечались мелкие немногочисленные очаги некрозов гепатоцитов без клеточной реакции; некрозы локализовались преимущественно в периферических отделах дольки. Печень крыс всех серий, у которых был использован милдронат имела практически нормальное строение.

В табл. 1 представлены результаты подсчёта двуядерных гепатоцитов у крыс сразу после окончания эксперимента при различной интенсивности нагрузки без применения милдроната и с применением милдроната.

Таблица 1

Число двуядерных гепатоцитов сразу после окончания опыта у крыс по сериям ($M \pm m$) без применения милдроната/с применением милдроната

Серия	Опытные животные	Контрольные животные
1	13,5 ± 2,6/18,0 ± 1,9*	12,7 ± 2,8
2	17,1 ± 3,4/24,6 ± 1,5**	12,7 ± 2,8
3	6,3 ± 1,6**/15,2 ± 3,0*	12,7 ± 2,8

Примечание: ** – $p < 0,01$ * – $p < 0,001$

Результаты исследования подтверждают полученные ранее сведения о том, что наиболее благоприятные условия для пролиферации гепатоцитов возникают при физической нагрузке средней интенсивности; тяжёлая физическая нагрузка сопровождается значительным снижением количества двуядерных гепатоцитов [3]. Ведение милдроната существенно меняет картину: количество двуядерных гепатоцитов возрастает и при слабой, и при умеренной физической нагрузках. Но наиболее благоприятно это сказывается на пролиферативной активности гепатоцитов при тяжёлой физической нагрузке, когда количество двуядерных гепатоцитов в конце эксперимента возрастает и превышает контрольные цифры. Причём, эта тенденция сохраняется и через 30 суток после окончания опыта (табл. 2).

Таблица 2

Число двуядерных гепатоцитов по сериям через 30 суток после окончания опыта у крыс ($M \pm m$) без применения милдроната/с применением милдроната

Серия	Опытные животные	Контрольные животные
1	11,9 ± 3,5/14,3 ± 3,6	12,7 ± 2,8
2	15,2 ± 2,6/16,3 ± 2,7*	12,7 ± 2,8
3	8,1 ± 4,5*/13,4 ± 3,5	12,7 ± 2,8

Примечание: * – $p < 0,01$

Из табл. 3 следует, что активность ферментов печени через 30 суток после окончания опыта практически не изменились у животных первой серии и незначительно отклонились от нормальных цифр у

крыс второй серии в условиях, когда опыт проводился без милдроната.

У животных третьей серии при этом отмечается увеличение лизосомальных ферментов и также статистически достоверное снижение активности окислительно-восстановительных ферментов.

Таблица 3

Активность ферментов гепатоцитов крыс без применения милдроната/с применением милдроната сразу после нагрузки ($M \pm m$) в у.е.

Серии	Щелочная Фосфатаза	Кислая фосфатаза	СДГ	NADH	NADPH
1	0,36 ± 0,04/0,30 ± 0,04	0,29 ± 0,02/0,33 ± 0,03	0,36 ± 0,02/0,40 ± 0,03	0,26 ± 0,03/0,41 ± 0,05	0,27 ± 0,01/0,31 ± 0,04
2	0,38 ± 0,02/0,38 ± 0,02	0,34 ± 0,04/0,38 ± 0,02	0,39 ± 0,05/0,45 ± 0,04	0,30 ± 0,03/0,36 ± 0,03	0,35 ± 0,03/0,39 ± 0,02
3	0,60 ± 0,09*/0,38 ± 0,05	0,70 ± 0,05*/0,41 ± 0,05	0,19 ± 0,04*/0,36 ± 0,03	0,15 ± 0,04/0,33 ± 0,03	0,19 ± 0,06*/0,36 ± 0,08
Контроль	0,36 ± 0,002	0,39 ± 0,04	0,34 ± 0,02	0,27 ± 0,02	0,32 ± 0,01

Примечание: * – $p < 0,001$

В табл. 4 представлены результаты исследования активности ферментов через 30 суток после окончания испытания физической нагрузкой с применением милдроната. Можно видеть, что у крыс всех серий и лизосомальные, и окислительно-восстановительные ферменты приблизились к контрольным цифрам, хотя иногда и несколько превышают их (кислая фосфатаза, NADH).

Таблица 4

Активность ферментов гепатоцитов у крыс без применения милдроната/с применением милдроната через 30 суток после нагрузки ($M \pm m$) в у.е.

Серии	Щелочная Фосфатаза	Кислая фосфатаза	СДГ	NADH	NADPH
1	0,30 ± 0,03/0,30 ± 0,05	0,36 ± 0,04/0,52 ± 0,04	0,34 ± 0,02/0,54 ± 0,03	0,26 ± 0,03/0,30 ± 0,05	0,28 ± 0,04/0,36 ± 0,05
2	0,27 ± 0,04/0,29 ± 0,02	0,35 ± 0,05/0,30 ± 0,05	0,36 ± 0,06/0,35 ± 0,02	0,28 ± 0,02/0,31 ± 0,4	0,36 ± 0,03/0,36 ± 0,04
3	0,62 ± 0,04*/0,32 ± 0,04	0,71 ± 0,07*/0,40,7 ± 0,04	0,21 ± 0,03*/0,34 ± 0,06	0,19 ± 0,04*/0,29 ± 0,04	0,20 ± 0,06*/0,30 ± 0,03
Контроль	0,36 ± 0,002	0,39 ± 0,04	0,34 ± 0,02	0,27 ± 0,02	0,32 ± 0,01

Примечание: $p < 0,001$

Активность СДГ значимо изменялась при введении милдроната (табл. 4, рис. *).

Таким образом, сравнительный анализ динамики состояния ферментов и пролиферативная активность гепатоцитов подтверждает, что прослеживается прямая связь между активностью ферментов и

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 3

интенсивностью пролиферации гепатоцитов. Физическая нагрузка небольшой интенсивности, проводимая без милдроната, практически не влияет на изменение ферментной активности гепатоцитов. Физическая нагрузка средней интенсивности незначительно повышает активность лизосомальных ферментов и одновременно способствует активации окислительно-восстановительных ферментов; при этом стимулируется пролиферация гепатоцитов. Через 30 суток ферменты печени возвращаются к цифрам контрольных животных. Тяжелая физическая нагрузка отрицательно влияет на оба показателя: повышается активность лизосомальных ферментов и одновременно снижается активность окислительно-восстановительных ферментов с понижением содержания и двуядерных гепатоцитов. Восстановления этих показателей через 30 суток у этих животных не происходит. Таким образом, можно констатировать, что тяжёлая физическая нагрузка пагубно влияет на структуру и функцию печени крыс.

Привлечение милдроната при выполнении крысами физической нагрузки существенным образом меняет ситуацию. Увеличивается пролиферативная активность гепатоцитов при выполнении крысами лёгкой и средней тяжести нагрузки, протекающая на фоне повышения активности окислительно-восстановительных ферментов. Но наиболее значимые изменения возникают при выполнении крысами тяжёлой нагрузки. Милдронат не только поддерживает репродуктивные потенции гепатоцитов на хорошем уровне, но и поддерживает нормальную ферментативную характеристику печени.

Милдронат является средством, с уникальным механизмом действия, которое оказывает влияние на восстановительный процесс (активируется производство энергии из глюкозы, запускается экспрессия белков, увеличивается число центров, катализирующих окисление жирных кислот, т.е. происходит активация механизмов адаптации на генном уровне). Активным веществом в милдронате является мельдоний – это метаболическое средство, приводящее в норму энергетический метаболизм клеток [4, 7].

Заключение. Таким образом, выполненное исследование показывает, что применение милдроната не только желательно при выполнении животными тяжёлой физической нагрузки, но и, по-видимому, является необходимым по жизненным показаниям.

Литература / References

1. Иштуганова А.А., Крылов В.М. Влияние физических нагрузок на организм человека // Вестник науки. 2018. № 8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-fizicheskikh-nagruzok-na-organizm-cheloveka> (дата обращения: 26.02.2024) / Ishtuganova A, Krylov VM. Vliyanie fizicheskikh nagruzok na organizm cheloveka [The influence of physical activity on the human body]. Bulletin of Science. 2018;8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-fizicheskikh-nagruzok-na-organizm-cheloveka> (date of access: 02/26/2024). Russian.
2. Коган О.С. Медицина труда и пром. Экология // Состояние здоровья высококлассных спортсменов в различных видах спорта. 2006. № 5. С. 40–44 / Kogan OS. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational medicine and industrial ecology]. The health status of elite athletes in various sports. 2006;5:40-4. Russian.
3. Ллойд З., Госсрау Р., Шиблер Т.М. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы. М.: Мир, 1982. 272 с. / Lloyd Z, Gossrau R, Schibler TM. Gistokhimiya fermentov. Laboratornyye metody [Histochemistry of enzymes. Laboratory methods]. Moscow: Mir; 1982. Russian.
4. Романенко А.А. Влияние милдроната «мельдония» на восстановительный процесс после физической нагрузки // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 11-4. С. 763–765 / Romanenko AA. Vliyanie Mildronata 'Meldoniya' na vosstanovitel'nyy protsess posle fizicheskoy nagruzki [The effect of meldonium mildronate on the recovery process after physical activity]. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2016;11-4:763-5. Russian.
5. Смирнова А.Д., Новицкий А.В., Шмойлова А.С., Шварц Ю.Г. Риск внезапной сердечной смерти у занимающихся силовыми нагрузками // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 4S. С. 4394. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4394> / Smirnova AD, Novitsky AV, Shmoylova AS, Shvarts YuG. Risk vnezapnoy serdechnoy smerti u zanimayushchikhsya silovymi nagruzkami [The risk of sudden cardiac death in those involved in power loads]. Russian journal of cardiology. 2021;26(4S):4394. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4394>. Russian.
6. Malishev I.I., Romanova L.P., Vorobeva O.V. Nhe effect of physical hood of varying intensity on the activity of liver enzymes and hepatocytes proliferation // Open J. Hepatol. 2022. Vol. 4, N 1. P. 008-010. DOI: <http://dx.doi.org/10.17352/ojh.00008> / Malishev II, Romanova LP, Vorobeva OV. Nhe effect of physical hood of varying intensity on the activity of liver enzymes and hepatocytes proliferation. Open J. Hepatol. 2022;4(1):008-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.17352/ojh.00008>.
7. Simkhovich B.Z., Briede Ia.L., Ozola R.A. The effect of mildronate on disorders of the cardiac contractile function in rats caused by an excess of free fatty acids and ischemia // Farmakol Toksikol. 1990. Vol. 53, N 5. P. 27–29 / Simkhovich BZ, Briede IaL, Ozola RA. The effect of mildronate on disorders of the cardiac contractile function in rats caused by an excess of free fatty acids and ischemia. Farmakol Toksikol. 1990;53(5):27-9.
8. Soligard T., Schwellnus M., Alonso J. M., Bahr R., Clarsen B. How much is too much? (Part 1) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of injury // Br J Sports Med. 2016. Vol. 50, N 17. P. 1030–1041. DOI: [10.1136/bjsports-2016-096581](https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096581) / Soligard T, Schwellnus M, Alonso JM, Bahr R, Clarsen B. How much is too much? (Part 1) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of injury. Br J Sports Med. 2016;50(17):1030-41. DOI: [10.1136/bjsports-2016-096581](https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096581).

Библиографическая ссылка:

Малышев И.И., Альпидовская О.В., Романова Л.П. Влияние милдроната на пролиферацию гепатоцитов и на активность ферментов печени крыс при физической нагрузке различной интенсивности // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 126–129. DOI: [10.24412/1609-2163-2025-1-126-129](https://doi.org/10.24412/1609-2163-2025-1-126-129). EDN PVXUDT.

Bibliographic reference:

Malyshev II, Al'pidovskaya OV, Romanova LP. Vliyanie mildronata na proliferaciyu gepatocitov i na aktivnost' fermentov pecheni krysi pri fizicheskoy nagruzkke razlichnoj intensivnosti [Influence of mildronate on hepatocyte proliferation and liver enzyme activity in rats under physical load of different intensities]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:126-129. DOI: [10.24412/1609-2163-2025-1-126-129](https://doi.org/10.24412/1609-2163-2025-1-126-129). EDN PVXUDT. Russian.



ВЛИЯНИЕ СМЕНЫ МЕХАНИЗМОВ МИГРАЦИИ ПРОГЕНИТОРОВ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЛИФЕРАЦИИ В РОСТРАЛЬНОМ ПОТОКЕ У КРЫС

Т.А. РУМЯНЦЕВА*, В.Е. ВАРЕНЦОВ**, Р.О. ПУГАЧЕВ*, Д.И. КУРИЦЫН*

*ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Революционная ул., д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия

**ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

Аннотация. Разработка критериев для оценки активности нейрогенеза и возможностей коррекции функционирования стволовых ниш головного мозга является ключевым вопросом экспериментальных работ. **Цель исследования** – установить особенности преобразования роstralного миграционного потока по изменениям индекса пролиферации при переходе от пренатального (плодного) к постнатальному периоду онтогенеза крысы. **Материалы и методы исследования.** Работа выполнена на 18 белых крысах самцах линии Wistar. Изучались правые полушария крыс линии Вистар разного возраста: плоды 22 сутки гестации, 3, 7, 14, 21 и 60 сутки постнатальной жизни. На парафиновых парасагиттальных серийных срезах мозга крыс иммуногистохимически выявляли Ki67 позитивные клетки и подсчитывали индекс пролиферации в разных отделах роstralного миграционного потока. **Результаты и их обсуждение.** Переход к внеутробному существованию сопровождается резкими преобразованиями стволовых ниш: закрытием эмбрионального желудочка, обособлением роstralного потока, который из аналога субependимальной зоны эмбрионального желудочка превращается в самостоятельную миграционную конструкцию. До 14 суток постнатального периода отмечаются резко выраженные фазные изменения индекса пролиферации в частях роstralного потока и нарастание полиморфизма мигрирующих клеток. С 21 по 60 сутки плотность позитивных и негативных клеток в роstralном потоке снижается, Ki67-позитивные ядра выявляются в основном в проксимальной части и в колоне, что доказывает прекращение его функционирования в качестве стволовой ниши мозга. **Заключение.** Изменения механизмов миграции прогениторов по роstralному потоку, происходящие в раннем постнатальном онтогенезе крысы, приводят к волнообразным изменениям индекса пролиферации, что необходимо учитывать при оценке последствий экспериментальных воздействий на стволовые ниши мозга в этом периоде.

Ключевые слова: нейрогенез, роstralный миграционный поток, индекс пролиферации, Ki67.

THE EFFECT OF CHANGES IN MIGRATION MECHANISMS OF PROGENITORS ON THE PROLIFERATION INTENSITY IN THE ROSTRAL FLOW IN RATS

T.A. RUMYANTSEVA*, V.E. VARENTSOV**, R.O. PUGACHEV*, D.I. KURITSYN*

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Revolutionnaya St., 5, Yaroslavl, 150000, Russia

**Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of Russia, Trubetskaya St., 8, bldg. 2, Moscow, 119048, Russia

Abstract. The development of criteria for assessing neurogenesis activity and the potential for correcting stem cell niche functions in the brain is a key issue in experimental studies. **Purpose of the study** is to establish the characteristics of the transformation of the rostral migratory stream based on changes in the proliferation index during the transition from the prenatal (fetal) to the postnatal period of rat ontogenesis. **Materials and methods.** The study was conducted on 18 male Wistar rats. The right hemispheres of rats of different ages were examined: fetuses at 22 days of gestation, 3, 7, 14, 21, and 60 days of postnatal life. Ki67-positive cells were immunohistochemically detected on paraffin para-sagittal serial sections of the rat brain, and the proliferation index was calculated in different parts of the rostral migratory stream. **Results and discussion.** The transition to postnatal existence is accompanied by dramatic transformations in the stem cell niches: closure of the embryonic ventricle, separation of the rostral stream, which turns from an analog of the subependymal zone of the embryonic ventricle into an independent migratory structure. Before the 14th postnatal day, there are sharply expressed phase changes in the proliferation index in the parts of the rostral stream and an increase in the polymorphism of migrating cells. From day 21 to day 60, the density of positive and negative cells in the rostral stream decreases, and Ki67-positive nuclei are mainly found in the proximal part and in the knee, which proves the cessation of its function as a stem cell niche in the brain. **Conclusion.** Changes in the mechanisms of progenitor migration along the rostral stream occurring in early postnatal ontogenesis of rats lead to wave-like changes in the proliferation index, which should be taken into account when assessing the consequences of experimental influences on the brain's stem cell niches during this period.

Keywords: neurogenesis, rostral migratory stream, proliferation index, Ki67.

Введение. Основная обонятельная луковица представляет собой уникальное образование, состоящее из интернейронов разного происхождения, разного возраста и функции, обеспечивает связи между

чувствительными нейронами обонятельной области полости носа и различными подкорковыми и корковыми зонами конечного мозга. На протяжении всей жизни индивидуума происходит образование новых

чувствительных нейронов, которым необходимо интегрироваться, найти свой интернейрон для формирования и уточнения связей.

Интернейроны *обонятельной луковицы* (ОЛ) образуются из латеральных ганглиозных возвышений во время эмбрионального развития и путем миграции из субвентрикулярной зоны в боковых желудочках по *ростральному миграционному потоку* (РМП) постнатально. Эта миграция происходит на протяжении всей жизни у многих видов, включая грызунов, приматов и людей [9]. Генерация РМП предшествует выпячиванию ОЛ и образованию обонятельного желудочка, который является расширением переднего рога бокового желудочка. В течение последнего десятилетия был обнаружен потенциал РМП действовать как нейрогенная ниша. Кроме того, анализ механизмов, направляющих миграцию, выявил несколько гетерохронно работающих вариантов. Самый ранний – миграция по отросткам радиальных глиоцитов, характерная также для формирования коры конечного мозга, отмечена в процессе формирования ОЛ. В последующем нейробласты используют друг друга в качестве физического субстрата, образуя цепочки клеток на основе межклеточных контактов, в процессе, называемом гомофильной миграцией [7]. При развитии сосудов начинается миграция вдоль них [5]. Постнатально с активизацией глиогенеза основным способом продвижения прогениторных клеток в РМП становится миграция по глиальным трубкам. Эти механизмы сменяют друг друга в течение очень короткого отрезка онтогенеза. Существует много факторов микроокружения, которые определяют последовательную смену способов миграции и естественную смену функционирования РМП [6, 8], что является основой для правильного постнатального развития мозга. Но изменения интенсивности пролиферации в разных отделах РМП в фазе его формирования на фоне закрытия стволовой ниши в эмбриональном желудочке мозга и смены механизмов продвижения на этапах позднего плодного и раннего постнатального периодов онтогенеза крысы не исследовались. Отсутствие нормативных показателей затрудняет оценку последствий экспериментальных воздействий при разработке способов влияния на нейрогенез и управления компенсаторными процессами.

Цель исследования – установить особенности преобразования *рострального миграционного потока* по изменениям индекса пролиферации при переходе от пренатального (плодного) к постнатальному периоду онтогенеза крысы.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на 18 белых крысах самцах линии *Wistar*. Изучались правые полушария крыс линии Вистар разного возраста: плоды 22 сутки гестации, 3, 7, 14, 21 и 60 сутки постнатальной жизни. Под золотильным

наркозом проводили интракардиальную перфузию забуференным 10 % формалином. Забирали правое полушарие конечного мозга с обонятельной луковицей. После фиксации, промывания и обезжизивания в изопропиловом спирте проводили заливку в парафин. На парафиновых парасагиттальных серийных срезах мозга крыс толщиной 7 мкм иммуногистохимически выявляли *Ki67* позитивные клетки. Использовали первичные моноклональные антитела *anti-Ki67 ab16667 (UK, разведение 1:100)*, вторичные поликлональные антитела (*Goat anti Rabbit IgG ab97051, UK, разведение 1:1000*), систему детекции с пероксидазой хрена. Срезы докрашивали гематоксилином Майера для выявления ядер всех клеток. Контролем специфичности реакции служили срезы, на которые не наносили первичные антитела. *Индекс пролиферации* (ИП) подсчитывали в 10 полях зрения в проксимальной (вблизи субвентрикулярной зоны), в дистальной (субэпендимальная зона обонятельной луковицы) частях, и в колоне *рострального миграционного потока* (РМП) каждого животного как соотношение количества позитивных ядер к общему количеству ядер в поле зрения. Все процедуры проводили в соответствии с приказом МЗ СССР от 12.08.1977 г. «Правила проведения работы с использованием экспериментальных животных». Для обработки цифровых данных методом вариационной статистики использовали программу *Microsoft Office Excel 07*. Для каждого отдела РМП в каждом возрасте вычисляли средние значения ИП и стандартное отклонение (*std*). Оценку значимости результатов проводили по *t*-критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. У плода в центре обонятельной луковицы определяется широкий эмбриональный желудочек, выстланный эпендимой, под которой выявляются многочисленные *Ki67* позитивные клетки (рис. А^{*}). На месте РМП находится скопление мелких клеток в виде широкого тяжа, достигающее субвентрикулярной зоны и мозолистого тела с одной стороны и эмбрионального желудочка с другой. Клетки, особенно в проксимальной части потока, располагаются хаотично, направленных клеточных цепочек нет. Сам поток короткий, с четкими границами. Его дистальная часть на сагиттальном срезе мозга занимает большую часть ОЛ, в которой еще очень слабо выражена ламинарная структура.

Уже на 3-7 сутки постнатального периода эмбриональный желудочек в большинстве случаев полностью закрывается, на его месте находится центральная зона ОЛ, в которой заканчивается РМП, имеющий вид окруженного белым веществом узкого тяжа с четкими боковыми границами (рис. В). Мигрирующие клетки отличаются очень узким ободком

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 4

цитоплазмы, поэтому их ядра отражают характер распределения и форму клеток. *Ki67*-позитивные и негативные ядра вытянутые и формируют в потоке продольные цепочки по 5-8 штук.

Несмотря на закрытие эмбрионального желудочка в центре ОЛ, в толще РМП до 14-21 суток встречается продольная узкая щель, разделяющая поток на дорзальный и вентральный фрагменты (рис. D). Эндотелиальной выстилки эта щель не имеет, что позволяет считать ее остатками эпендимной зоны. Пролиферирующие клетки здесь отсутствуют. Вероятно, что именно в этом сроке происходит прекращение функционирования РМП как стволовой ниши. Чаще всего остатки желудочка выявляются в области колена РМП, где он меняет свое направление с нисходящего (вертикального) в проксимальной части на горизонтальное в дистальной части. Область колена – расширенная часть потока, в этой зоне несколько утрачивается его плотность и упорядоченность расположения ядер, укорачиваются продольные цепочки клеток.

На 14 сутки в РМП появляются щелевидные пространства (рис. С), которые мы, сравнивая с данными других исследователей [4], расценили как прорастающие сосуды. Возможно, что миграция прогениторов в этом сроке на фоне прорастания сосудов и формирования глиальных трубок переходит на дефинитивный механизм функционирования. На 21 сутки морфология потока не изменяется.

На 60 сутки плотность ядер клеток в РМП резко снижается, увеличивается толщина пучков волокон обонятельного тракта, увеличивается диаметр сосудов, поток истончается, но по-прежнему, в нем на всем протяжении выявляются *Ki67*-позитивные ядра.

Подсчет соотношения количества *Ki67* позитивных ядер к общему количеству ядер в поле зрения показал, что пренатально на всем протяжении РМП отмечается достаточно высокий ИП от 0,15 до 0,25, при этом различия между показателями проксимальной и дистальной зонами недостоверны (табл.). Наибольший ИП определяется в колене потока, где различия достоверны и с проксимальной ($p = 0,012$) и с дистальной ($p = 0,008$) зонами. На 3 сутки после рождения ИП в проксимальной части не изменяется, а в колене и дистальной частях достоверно снижается до 0,12 ($p = 0,001$ и 0,044). На 7 сутки на фоне выраженного обособления РМП происходит резкое возрастание ИП в проксимальной части и в колене до 0,45 и 0,33 ($p = 0,001$ и 0,001) соответственно, возрастание ИП в дистальной части значимо, но менее выражено – 0,15 ($p = 0,048$). На 14 сутки ИП снижается в проксимальной части до 0,23 ($p = 0,010$), в колене и в дистальном отделе, наоборот, возрастает по сравнению с предыдущим сроком до 0,40 ($p = 0,034$) и 0,24 ($p = 0,018$). На 21 сутки происходит резкое снижение ИП во всех частях потока, более всего выраженное в дистальной части 0,06 ($p = 0,009$). На 60 сутки в проксимальной

части РМП ИП достоверно возрастает до 0,17 ($p = 0,031$), в колене ИП снижается до 0,15 ($p = 0,009$), а в дистальной части остается минимальным 0,07.

Таблица

Индекс пролиферации в разных отделах РМП у крыс разного возраста

	Проксимальная часть РМП	Колено РМП	Дистальная часть РМП
возраст	$M \pm std$	$M \pm std$	$M \pm std$
плод	$0,19 \pm 0,163$	$0,25 \pm 0,097^*$	$0,15 \pm 0,045^*$
3	$0,18 \pm 0,082$	$0,12 \pm 0,041^{**}$	$0,12 \pm 0,056$
7	$0,45 \pm 0,124^*$	$0,33 \pm 0,080^{**}$	$0,15 \pm 0,061^*$
14	$0,23 \pm 0,088^*$	$0,40 \pm 0,065^*$	$0,24 \pm 0,106^{**}$
21	$0,10 \pm 0,038^*$	$0,20 \pm 0,038^{**}$	$0,06 \pm 0,006^{**}$
60	$0,17 \pm 0,076^*$	$0,15 \pm 0,037^*$	$0,07 \pm 0,005^*$

Примечание: * – различия достоверны по отношению к предыдущим срокам, $p < 0,05$, # – различия достоверны по отношению показателю столбца слева (к другим отделам), $p < 0,05$, выделены ячейки с максимальными значениями ИП в данном отделе РМП

Анализ количественных данных показал, что в начале исследования, пренатально, РМП плотно наполнен мелкими клетками, является гомогенным, *Ki67*-позитивные клетки равномерно распределены в его частях. При переходе на внеутробное существование на фоне критичного увеличения обонятельных стимулов и адаптивном стрессе в течение первой недели жизни развивается волнообразная реакция в виде последовательных значимых колебаний индекса пролиферации на протяжении от субвентрикулярной зоны до центра обонятельной луковицы. Примечательно, что пиковые значения ИП на 7 сутки определяются в проксимальной зоне, а на 14 – в колене и дистально. Это доказывает, что основная часть прогениторов постнатально не образуется в РМП как в стволовой нише, а выходит в виде многочисленного пула из субвентрикулярной зоны. Это подтверждается и отсутствием пролиферирующих клеток в зоне остатка эпендимной выстилки. Только с 21 суток показатели ИП в разных отделах РМП перестают резко колебаться. Ростральный поток в этом сроке характеризуется выраженным отрицательным градиентом плотности *Ki67* позитивных ядер по направлению от субвентрикулярной зоны к центру обонятельной луковицы, что позволяет считать, что в этом возрасте он перестает функционировать как стволовая ниша, ограничиваясь функцией организации миграции прогениторов.

Ki67 позитивные клетки в РМП различаются по морфологии: меньшая часть представлена клетками с крупными ядрами в разных фазах деления, большая часть – мелкие клетки с ядрами с разрыхленным хроматином. Полиморфизм позитивных ядер резко возрастает на 7-14 сутки после рождения. Вероятно, повышение индекса пролиферации в этом сроке

является результатом как повышения активности нейрогенеза в субвентрикулярной стволовой нише, так и ускорения миграции по ростральному потоку, что сопровождается выходом из ниши менее дифференцированных прогениторов, а возможно, и смены направления дифференцировки части клеток на глиогенез. Полученные данные согласуются с нашими предыдущими исследованиями, в которых установлена также фазная динамика численной плотности DCX-позитивных клеток в дистальной части РМП при переходе от плодного к постнатальному периоду [2, 3], а также отмечено исчезновение нестин позитивных клеток в зоне эмбрионального желудочка при его закрытии [1]. Динамика изменений РМП, происходящих в раннем постнатальном онтогенезе крысы, резко усложняет оценку последствий экспериментальных воздействий на стволовые ниши мозга в этом периоде.

Выводы. Переход к внеутробному существованию сопровождается резкими преобразованиями стволовых ниш: закрытием эмбрионального желудочка, обособлением рострального потока, который из аналога субэпендимальной зоны эмбрионального желудочка превращается в путь направленной миграции клеток.

До 14 суток постнатального периода отмечаются резко выраженные фазные изменения индекса пролиферации в частях РМП и нарастание полиморфизма мигрирующих клеток.

С 21 по 60 сутки плотность позитивных и негативных клеток в ростральном потоке снижается, Ki67-позитивные ядра выявляются в основном в проксимальной части и в колоне, что доказывает прекращение его функционирования в качестве стволовой ниши мозга.

Литература / References

1. Варенцов В.Е., Румянцева Т.А., Верзилина А.Д., Пшениснов К.К. Экспрессия нестина в субвентрикулярной зоне мозга крысы в разные периоды онтогенеза. В сборнике: Морфологические исследования в клинической практике и экспериментальной медицине. Петрозаводск, 2019. С. 13–17 / Varentsov VE, Romyantseva TA, Verzilina AD, Pshenysnov KK. Ekspressiya nestina v subventrikulyarnoy zone mozga krysy v raznyye periody ontogeneza [Nestin expression in the subventricular zone of the rat brain at different stages of ontogenesis]. In the collection: Morphological Studies in Clinical Practice and Experimental Medicine. Petrozavodsk; 2019. Russian.

2. Варенцов В.Е., Румянцева Т.А., Киселева Е.В., Мяснищева Т.С. Проллиферативная активность в обонятельных луковицах у крыс при

моделировании нейродегенерации // Морфология. 2019. Т. 156, № 5. С. 26–31 / Varentsov VE, Romyantseva TA, Kiseleva EV, Myasishcheva TS. Proliferativnaya aktivnost' v obon'yatelnykh lukovichkakh u krys pri modelirovani neurodegeneratsii [Proliferative activity in the olfactory bulbs of rats during neurodegeneration modeling]. Morphology. 2019;156(5):26–31. Russian.

3. Румянцева Т.А., Пожилов Д.А., Варенцов В.Е., Дашян Т.С. Численная плотность DCX-позитивных прогениторов в ростральном миграционном потоке у крыс разного возраста. В сбор.: Современные проблемы нейробиологии. Материалы IV международной научной конференции. Ярославль, 2023. С. 64–65 / Romyantseva TA, Pozhilov DA, Varentsov VE, Dashyan TS. Chislennaya plotnost' DCX-pozitivnykh progenitorov v rostral'nom migratsionnom potoke u krys raznogo vozrasta [Numerical density of DCX-positive progenitors in the rostral migratory stream of rats of different ages]. In the collection: Modern Problems of Neurobiology. Materials of the IV International Scientific Conference. Yaroslavl; 2023. Russian.

4. Marton'číková M., Alexovi'c Matiašová A., Ševc J., Ra'čeková E. Relationship between Blood Vessels and Migration of Neuroblasts in the Olfactory Neurogenic Region of the Rodent // Brain. Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. P. 11506. doi.org/10.3390/ijms2221115061 / Marton'číková M, Alexovi'c Matiašová A, Ševc J, Ra'čeková, E. Relationship between Blood Vessels and Migration of Neuroblasts in the Olfactory Neurogenic Region of the Rodent. Brain. Int. J. Mol. Sci. 2021;22:11506. doi.org/10.3390/ijms2221115061.

5. Mobley A.S., Bryant A.K., Richard M.B., Brann J.H., Firestein S.J., Greer C.A. Age-dependent regional changes in the rostral migratory stream // Neurobiol Aging. 2013. Vol. 34, N 7. P. 1873–1881. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.015 / Mobley AS, Bryant AK, Richard MB, Brann JH, Firestein SJ, Greer CA. Age-dependent regional changes in the rostral migratory stream. Neurobiol Aging. 2013;34(7):1873–81. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.015.

6. Nkomozepe P., Mazengenya P., Ihunwo A. Age-related changes in Ki-67 and DCX expression in the BALB/c mouse (Mus Musculus) brain // Int J Dev Neurosci. 2019. Vol. 72. P. 36–47. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2018.11.005 / Nkomozepe P, Mazengenya P, Ihunwo A. Age-related changes in Ki-67 and DCX expression in the BALB/c mouse (Mus Musculus) brain. Int J Dev Neurosci. 2019;72:36–47. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2018.11.005.

7. Purvis Erin M., O'Donnell John C., Cullen D. Kacy Unique Astrocyte Cytoskeletal and Nuclear Morphology in a Three-Dimensional Tissue-Engineered Rostral Migratory Stream // Neuroglia. 2022. Vol. 3, N 1. P. 41–60. DOI: 10.3390/neuroglia3010003 / Purvis Erin M, O'Donnell John C, Cullen D. Kacy Unique Astrocyte Cytoskeletal and Nuclear Morphology in a Three-Dimensional Tissue-Engineered Rostral Migratory Stream. Neuroglia. 2022;3(1):41–60. DOI: 10.3390/neuroglia3010003.

8. Schweyer K., Rüschoff-Steiner C., Arias-Carrión O., Oertel W.H. Neuronal precursor cells with dopaminergic commitment in the rostral migratory stream of the mouse // Sci Rep. 2019. Vol. 9, N 1. P. 13359. DOI: 10.1038/s41598-019-49920-5 / Schweyer K, Rüschoff-Steiner C, Arias-Carrión O, Oertel WH. Neuronal precursor cells with dopaminergic commitment in the rostral migratory stream of the mouse. Sci Rep. 2019;9(1):13359. DOI: 10.1038/s41598-019-49920-5.

9. Woong Sun, Hyun Kim, Younghye Moon Control of neuronal migration through rostral migration stream in mice // Anat Cell Biol. 2010. Vol. 43, N 4. P. 269–279. DOI: 10.5115/acb.2010.43.4.269 / Woong Sun, Hyun Kim, Younghye Moon Control of neuronal migration through rostral migration stream in mice. Anat Cell Biol. 2010;43(4):269–79. DOI: 10.5115/acb.2010.43.4.269.

Библиографическая ссылка:

Румянцева Т.А., Варенцов В.Е., Пугачев Р.О., Курицын Д.И. Влияние смены механизмов миграции прогениторов на интенсивность пролиферации в ростральном потоке у крыс // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 130–133. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-130-133. EDN TIADLY.

Bibliographic reference:

Romyantseva TA, Varentsov VE, Pugachev RO, Kuritsyn DI. Vliyanie smeny mekhanizmov migratsii progenitorov na intensivnost' proliferatsii v rostral'nom potoke u krys [The effect of changes in migration mechanisms of progenitors on the proliferation intensity in the rostral flow in rats]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:130-133. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-130-133. EDN TIADLY. Russian.

УДК: 611.81: 616-001.28/29 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-134-138 EDN FJEPAI

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ПИРАМИДНЫХ
НАРУШЕНИЙ ПРИ АВАРИЙНО-ПОВЫШЕННОМ РАДИАЦИОННОМ ФОНЕ**

В.П. ФЕДОРОВ*, Н.В. СГИБНЕВА**, О.М. ХОЛОДОВ*

*ФГБОУ ВО «Воронежская государственная академия спорта» Минспорта России,
ул. Карла Маркса, д. 59, г. Воронеж, 394000, Россия**ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
имени Н.И. Лобачевского, пр. Гагарина, д. 23, г. Нижний Новгород, 603022, Россия

Аннотация. В многочисленных публикациях, посвященных радиационным инцидентам, показано, что в поставарийном периоде у пострадавших лиц наблюдается рост психоневрологических нарушений, сопровождающихся когнитивными и двигательными расстройствами, затрудняющих выполнение поставленных задач. Несмотря на достаточную выраженность клинической симптоматики, нейроморфологический эквивалент наблюдаемых расстройств здоровья облученных лиц остается мало изученным. Учитывая, что у человека можно исследовать только посмертные морфологические изменения головного мозга, проведено их исследование в модельных экспериментах на животных. **Цель работы** – верифицировать гистопатологические изменения нейронов пирамидных центров на различных этапах пострадиационного периода после облучения в дозах эквивалентных полученным участниками ликвидации аварии на ЧАЭС. **Материалы и методы исследования.** Эксперимент проведен на 144 белых крысах с исходной массой 210 ± 10 г, облученных в дозе 0,5 Гр и исследованных на протяжении всей последующей жизни с помощью традиционных патоморфологических и морфометрических методик с последующей статистической обработкой и математическим моделированием результатов исследования. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что пирамидные нейроны необлученных животных с возрастом претерпевают существенные структурно-функциональные изменения, которые необходимо учитывать при анализе экспериментального материала. По сравнению с контролем у облученных животных функционально значимых патогистологических изменений пирамидных нейронов не установлено. Математическое моделирование с помощью регрессионного анализа выявило заметный отклик пирамидных нейронов на ионизирующее излучение, однако наблюдаемые изменения быстро репарировались. Не исключено, что некоторые изменения сохранялись и могли влиять на состояние нейронов. Значимыми следует считать и изменения на отдельных временных этапах пострадиационного периода количества нейронов, находящихся в состоянии возбуждения или торможения функционального состояния. Хотя функциональные изменения пирамидных нервных клеток являются преходящими, одномоментное увеличение или уменьшение их количества может изменять функциональное состояние пирамидных центров. **Заключение.** Значимых патогистологических изменений нейронов пирамидных центров головного мозга по сравнению с контролем не установлено. Возможным нейроморфологическим эквивалентом психоневрологических и пирамидных нарушений являются преходящие изменения в нервных клетках, отражающие процессы возбуждения и торможения их функциональной активности.

Ключевые слова: Головной мозг, аварийно-повышенный радиационный фон, пирамидные центры, радиационно-индуцированные изменения нейронов.

**MORPHOLOGICAL VERIFICATION OF PYRAMIDAL DISORDERS UNDER EMERGENCY ELEVATED RADIATION
BACKGROUND**

V.P. FEDOROV*, N.V. SGIBNEVA**, O.M. KHOLODOV*

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Academy of Sport" of the Ministry of
Sports of Russia, Karl Marx Street, 59, Voronezh, 394000, Russia**Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "National Research Nizhny
Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky", Gagarin Avenue, 23, Nizhny Novgorod, 603022, Russia

Abstract. Numerous publications on radiation incidents show that in the post-accident period, affected individuals experience an increase in psychoneurological disorders, accompanied by cognitive and motor dysfunctions, which hinder the performance of assigned tasks. Despite the significant clinical symptoms, the neuromorphological equivalent of the observed health disorders in irradiated individuals remains poorly studied. Considering that only postmortem morphological changes in the brain can be investigated in humans, their study was conducted in model experiments on animals. **The purpose of the study** was to verify histopathological changes in the neurons of the pyramidal centers at different stages of the post-radiation period following irradiation at doses equivalent to those received by the participants of the Chernobyl accident liquidation. **Materials and Methods.** The experiment was conducted on 144 white rats with an initial weight of 210 ± 10 g, irradiated with a dose of 0.5 Gy and studied throughout their subsequent life using traditional pathomorphological and morphometric methods, followed by statistical processing and mathematical modeling of the research results. **Results and Discussion.** It was established that pyramidal neurons in non-irradiated animals undergo significant structural and functional changes with age, which must be considered when analyzing the experimental material. Compared to the control, no functionally significant pathohistological changes in pyramidal neurons were observed in irradiated animals. Mathematical modeling using regression analysis revealed a noticeable response of pyramidal neurons to ionizing radiation; however, the observed changes quickly repaired. It is possible that some changes persisted and could influence the state of the neurons. Significant changes were also found in the number

of neurons in an excited or inhibited functional state at certain temporal stages of the post-radiation period. Although functional changes in pyramidal nerve cells are transient, a simultaneous increase or decrease in their number can alter the functional state of pyramidal centers. **Conclusion.** No significant pathohistological changes in the neurons of the pyramidal centers of the brain were found compared to the control. The possible neuromorphological equivalent of psychoneurological and pyramidal disorders are transient changes in nerve cells, reflecting processes of excitation and inhibition of their functional activity.

Keywords: Brain, elevated radiation background, pyramidal centers, radiation-induced neuron changes.

Актуальность. Среди множества современных медико-экологических проблем особое место занимают последствия воздействия на человека повышенного радиационного фона. Это связано с возможными радиационными инцидентами, широким использованием ионизирующих излучений в медицине и промышленности, возросшей угрозой ядерного терроризма, а также нарастающей угрозой разрушения украинскими военными Запорожской и Курской АЭС или применения «грязной» ядерной бомбы. Известно, что радиационные воздействия, даже в малых дозах, вызывают ранние нарушения дееспособности и ряд психоневрологических проявлений, которые снижают качество жизни облученных лиц [2, 4, 8]. Так уже на первом полете к реактору у многих летчиков возникало сильное эмоциональное напряжение и появлялись скованность, нервозность и оцепенение. Все это затрудняло выполнение полетного задания по ограничению источника ионизирующего излучения [1, 5, 6]. После окончания аварийно-спасательных работ психоневрологические расстройства здоровья у ликвидаторов сохранялись и имели рецидивирующее, плохо поддающееся лечению, прогрессивное течение. При этом морфологический эквивалент наблюдаемых психоневрологических нарушений до настоящего времени не установлен, что затрудняет их диагностику и лечение. Радиационно-индуцированные изменения в головном мозге человека можно исследовать только посмертно, когда танатогенез осложнен целым каскадом сопутствующих диагностических, терапевтических, психоэмоциональных и возрастных факторов. Немногочисленные эксперименты на лабораторных животных, облученных в дозах сопоставимых с таковыми у пострадавших чернобыльцев, выявили лишь монотонные флюктуации состояния нервных и глиальных клеток различных отделов головного мозга, уровень достоверности которых существенно не отличался от необлученного контроля [2, 4, 6]. В поставарийном периоде преобладали изменения нервных клеток, которые свидетельствовали о их функциональном напряжении, а не о проявлениях альтерации. Учитывая важную роль пирамидной системы в организации и контроле произвольных двигательных актов, представляется целесообразным продолжить исследование реакции нейронов при аварийно-повышенном радиационном фоне в различные сроки пострадиационного периода.

Цель исследования – верифицировать гистопатологические изменения нейронов пирамидных центров на различных этапах пострадиационного периода после облучения в дозах эквивалентных

полученным участниками ликвидации аварии на ЧАЭС.

Материал и методы исследования. Экспериментальной моделью служили белые беспородные крысы ($n = 144$), масса которых перед радиационным воздействием гамма-квантами (^{60}Co) в дозе 0,5 Гр, составляла 210 ± 10 г. После облучения крыс выводили из эксперимента через 1 сут, 6, 12 и 18 мес наблюдения. Каждому режиму радиационного воздействия соответствовала группа необлученных животных. Работа получила одобрение комиссии по биоэтике и выполнена в Государственном научно-исследовательском испытательном институте авиационной и космической медицины (ГНИИИАиКМ) с соблюдением национальных и международных требований по содержанию и гуманному обращению с животными (Хельсинкская декларация 2000 г. «О гуманном отношении к животным»; Приказ Минздравсоцразвития России № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Объектом исследования служила префронтальная зона лобной коры больших полушарий головного мозга. После стандартных лабораторных процедур готовили гистологические срезы с последующим окрашиванием по общепринятым методикам пирамидных нейронов, а также содержания в них суммарного белка и нуклеиновых кислот (РНК перикариона и ДНК нуклеоплазмы). На замороженных в твердой углекислоте срезах выявляли активность некоторых дегидрогеназ (Г-6-ФДГ, СДГ и ЛДГ) с помощью классических гистохимических методик. На приготовленных гистологических объектах оценивали клеточную популяцию малых и больших пирамидных нейронов. Среди общего количества нейронов подсчитывали клетки с дистрофическими изменениям, находящиеся в состоянии возбуждения или торможения функциональной активности (гипо- и гиперхромные), а также нейроны с неизменной структурно-функциональной организацией (нормохромные). С помощью компьютерной программы «Image J» измеряли площадь сечения нейронов, перикариона, ядра и ядрышка, а также содержание суммарного белка, нуклеиновых кислот и активность дегидрогеназ. Результаты измерений обрабатывали параметрическими методами статистики с вычислением средних и доверительных интервалов при уровне значимости $p < 0,05$ (пакет программ *Statistica 6.1*, *MS Excel*). Приоритет воздействующих факторов (радиация, время восстановления и совместное влияние радиации и прошедшего после облучения времени) оценивали с помощью регрессионного анализа.

Математическую модель описывали уравнением регрессии: $PP = k_0 + k_1f + k_2t + k_3ft + k_4f^2 + k_5t^2 + k_6f^3 + k_7t^3$, где PP – рассматриваемый показатель нейрона, f – воздействующий фактор; t – время после воздействия; ft – совместное влияние факторов; f^2, t^2, f^3, t^3 – нелинейное влияние факторов; k_0, k_1, k_2 и т.д. – коэффициенты регрессии. Достаточно подробно алгоритм лабораторной обработки гистологических препаратов, а также статистической обработки результатов с последующим их математическим моделированием представлен нами в монографии [4].

Результаты и их обсуждение. Топографически центр пирамидной системы локализован в префронтальной зоне лобной коры больших полушарий головного мозга. Наиболее яркими представителями нейронной популяции центра, ответственного за произвольные локомоторные акты, являются малые пирамидные нейроны III слоя и большие пирамидные нейроны V слоя коры, которые различаются, как по строению, так и выполняемой функции. Если нейроны III слоя в основном являются воспринимающими и анализирующими информацию, то нейроны V слоя отдают команду на периферию – к двигательным нейронам скелетной мускулатуры. Естественно можно ожидать и не однозначный их отклик на воздействующий радиационный фактор. В эволюционном ряду, да и в онтогенезе, пирамидная система является достаточно молодой структурой нервной системы и ее структурно-функциональная перестройка продолжается и в постнатальном онтогенезе [3]. В связи с этим при анализе радиационно-индуцированных эффектов в пролонгированных экспериментах необходимо учитывать возрастные изменения исследуемых структур пирамидных центров.

Популяция малых пирамидных нейронов у контрольных животных за время эксперимента постепенно снижалась и к окончанию наблюдения составила 79,5 % от начального значения ($p < 0,35$). Среди них количество неизмененных нейронов составило в начале эксперимента $59,2 \pm 4,0$ % от общего количества, а при окончании эксперимента – $35,0 \pm 3,9$ %. В начале эксперимента количество нейронов, находящихся в состоянии торможения функциональной активности (гиперхромные) составляло $14,2 \pm 1,1$ % популяции, а в конце наблюдения – $37,8 \pm 2,9$ %. Нейроны в состоянии возбуждения функциональной активности (гипохромные) в начале наблюдения составляли $17,3 \pm 1,1$ % популяции и, после стохастических колебаний в последующих сроках наблюдения, составляло в конце эксперимента $11,8 \pm 2,1$ % от их популяции. Количество малых пирамидных нейронов с дистрофическими изменениями (клетки-тени, пикноморфные нейроны) в начале эксперимента составляли $2,2 \pm 0,4$ %, а при окончании $15,8 \pm 2,4$ % их популяции. На рис. 1 представлены малые и большие пирамидные нейроны III и соответственно V слоя префронтальной коры больших полушарий

головного мозга необлученных крыс.

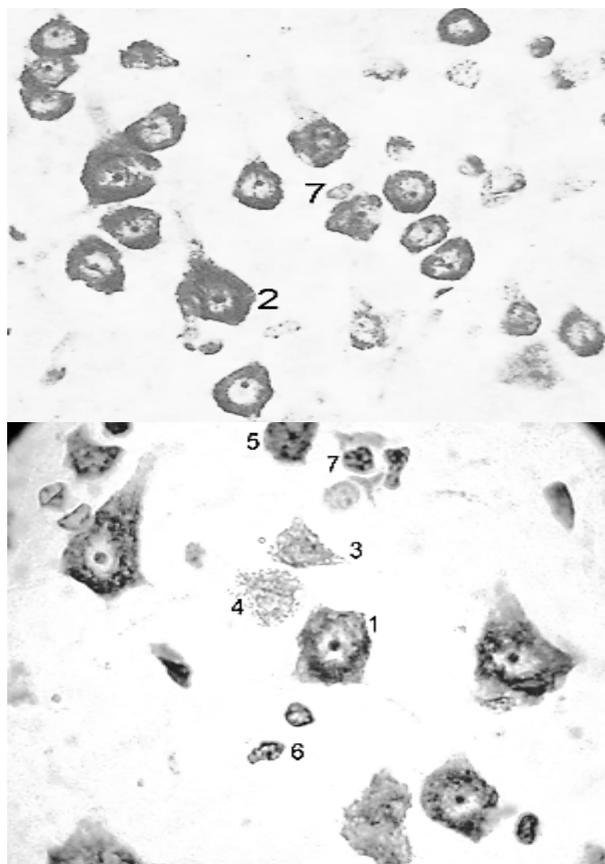


Рис. 1. Структурно-функциональная организация пирамидных центров необлученных крыс. Микрофотографии. Окраска по Нислю, об. 100, ок. 5; слева – малые пирамидные нейроны III слоя и справа – большие пирамидные нейроны V слоя префронтальной коры: 1 – неизмененный нейрон; 2 – нейрон в состоянии торможения и 3 – в состоянии возбуждения функциональной активности; нейроны с дистрофическими изменениями; 4 – клеточная тень и 5 – пикноморфный нейрон; нейрогля: 6 – свободный нейроглицит и 7 – сателлитный нейроглицит

Популяция больших пирамидных нейронов контрольных животных на протяжении эксперимента изменялась в меньшей степени чем у малых пирамидных нейронов. Так количество неизмененных нервных клеток (нормохромные), в которых процессы возбуждения и торможения функциональной активности находились в уравновешенном состоянии, вначале эксперимента составляло $35,8 \pm 2,5$ % от всей популяции нейронов V слоя коры, а в конце наблюдения – $26,0 \pm 4,1$ %. Количество пирамидных нейронов с повышенным функциональным состоянием (гипохромные) в начале эксперимента составляло $21,0 \pm 7,3$ % и в последующем оставалось на этом уровне. Количество пирамидных нейронов с сниженной функциональной активностью (гиперхромные) на протяжении эксперимента увеличилось с $28,7 \pm 3,0$ % до $35,4 \pm 6,0$ % всей нейронной популяции. Количество больших пирамидных нейронов с

признаками колликационного некроза на протяжении эксперимента даже снизилось и составило $7,3 \pm 2,2\%$ вместо $16,1 \pm 0,5\%$ популяции в начале эксперимента. Количество нейронов с коагуляционным некрозом (пикноморфные клетки) в различные сроки наблюдения колебалось от $1,3 \pm 0,6\%$ до $3,1 \pm 0,5\%$.

В ранние сроки после радиационного воздействия функционально значимых изменений в структурно-функциональной организации, как малых, так и больших пирамидных нейронов не наблюдалось. Отмечено только снижение количества неизменных пирамидных нейронов и некоторое увеличение количества нейронов с сниженной функциональной активностью. Это подтверждает данные физиологов о угнетении рефлекторной двигательной деятельности у крыс во время и сразу после радиационного воздействия [7]. В последующие сроки пострадиационного периода количество неизменных малых пирамидных нейронов оставалось по отношению к контролю сниженным, но существенно увеличилось количество нервных клеток с повышенным функциональным состоянием ($p < 0,41$). Структурно-функциональная организация больших пирамидных нейронов в последующие сроки пострадиационного периода не имела значимых различий с таковой у контрольных животных (рис. 2).

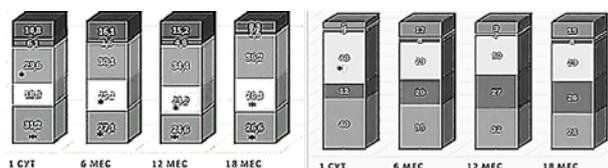


Рис. 2. Структурно-функциональная перестройка в пострадиационном периоде пирамидных нейронов III (слева) и V слоев префронтальной зоны лобной коры больших полушарий головного мозга крыс в процентах от их популяции. *Примечание:* * – различия с необлученным контролем статистически значимы

Наши наблюдения согласуются с мнением большинства исследователей об отсутствии в головном мозге при воздействии малых доз ионизирующего излучения функционально значимых структурных изменений, что противоречит клиническим наблюдениям за облученным контингентом чернобыльцев. Вместе с тем, математическое моделирование, выполненное с помощью регрессионного анализа, показало, что пирамидные нейроны демонстрировали достаточно высокий отклик на аварийно-повышенный радиационный фон, но возникающие при этом морфологические изменения вскоре восстанавливались. Учитывая, что репарация была не полной и часть повреждений сохранялась, можно предположить их накопление с проявлениями в отдаленные сроки наблюдения стохастическими экстремумами. Это предположение достаточно хорошо согласуется с длительным, ундулирующим, плохо поддающимся

лечению и прогрессивным течением психоневрологических нарушений у облученных чернобыльцев.

Из представленного ниже семейства уравнений регрессии можно сделать заключение, что изменения одних характеристик нейронов больше зависят от радиационного фактора, другие от времени, прошедшем после облучения, а третьи зависели от совместного воздействия данных факторов.

$$\text{Неизменные нейроны} = 0,63435 + 0,17372t - 0,14396f^2. R^2 = 0,49; r = 0,24.$$

$$\text{Функциональные изменения нейронов} = 0,62395 + 1,02765f - 0,90589f^2 + 0,13709t^2. R^2 = 0,58; r = 0,33.$$

$$\text{Деструктивные нейроны} = 0,56912 - 0,29245t + 0,16577ft. R^2 = 0,53, r = 0,28.$$

$$\text{Площадь перикариона} = 0,425 + 1,238f + 1,919t - 0,2817ft - 1,089f^2 - 4,925t^2 + 3,123t^3. R^2 = 0,6, r = 0,35.$$

$$\text{РНК цитоплазмы} = 0,41896 - 0,41341t - 0,52408ft + 0,41408f^2 + 0,47272t^2. R^2 = 0,8; r = 0,63.$$

$$\text{Площадь сечения ядра} = 0,281213 + 0,5707t - 0,081049f^2 - 0,578777t^2. R^2 = 0,38; r = 0,14.$$

$$\text{Ядерная ДНК} = 0,4868 - 0,7257f + 0,5509t - 0,4742ft + 1,00596f^2 + 0,6019t^2. R^2 = 0,7; r = 0,5.$$

$$\text{Площадь сечения ядрышек} = 0,283864 + 0,591876t - 0,075574f^2 - 0,61115t^2. R^2 = 0,36; r = 0,13.$$

$$\text{СДГ} = 0,6991 - 1,41867f - 0,32303t + 0,14628ft + 1,27891f^2 + 0,24741t^2. R^2 = 0,56; r = 0,32.$$

$$\text{Г-6-ФДГ} = 0,801909 - 0,224486f + 0,204410ft - 0,022929f^2. R^2 = 0,23; r = 0,05.$$

Примечательно, что диагностическая значимость (R^2) большинства моделей в целом достаточная, а корреляция (r) рассматриваемых аргументов с наблюдаемыми эффектами в целом достаточно слабая. Даже количество пирамидных нейронов с дистрофическими изменениями больше зависело от прошедшего после облучения времени (возраста животного), чем от ионизирующего излучения. Измененные нейроны встречались на гистологическом препарате одиночно, не формировали очагов некроза и не обедняли, по сравнению с контролем, популяцию малых и больших пирамидных нейронов.

Заключение. Выявленная реакция, как малых, так и больших пирамидных нейронов на радиационное воздействие, хотя и являлась функциональной, а структурные изменения обратимыми, свидетельствовала о высокой их чувствительности к ионизирующему излучению. Наблюдаемые изменения могли вызывать определенную структурную нестабильность нервных клеток и напряженность их функционирования. Значимые изменения в отдельные сроки пострадиационного периода количества пирамидных нейронов, находящихся, как в состоянии возбуждения, так и торможения функциональной активности, хотя и являлись обратимыми, могли изменять функциональное состояние головного мозга. В восстановительном периоде основные морфологические изменения репарировались, а оставшиеся, накапливаясь, могли проявляться отдельными стохастическими экстремумами.

Литература / References

1. Пронин М.А., Солдатов С.К. Малые дозы радиации и здоровье лётчиков. Под ред. академика РАН И.Б. Ушакова. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2023. 232 с. / Pronin MA, Soldatov SK. Malye dozy radiacii i zdorov'e lyotchikov. Pod red. akademika RAN I.B. Ushakova [Low doses of radiation and the health of pilots. Ed. Academician of the Russian Academy of Sciences I.B. Ushakov]. Moscow: FIZMATLIT; 2023. Russian.
2. Сгибнева Н.В., Федоров В.П. Морфофункциональное состояние сенсорной коры после малых радиационных воздействий. Воронеж: Научная книга, 2013. 252 с. / Sgibneva NV, Fedorov VP. Morfofunkcional'noe sostoyanie sensornimotor kory posle malyh radiacionnyh vozdeystvij [Morphofunctional state of the sensorimotor cortex after low radiation exposure]. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2013. Russian.
3. Сгибнева Н.В., Федоров В.П., Данилова Д.А. Клиническая анатомия проводящих путей центральной нервной системы. Нижний Новгород: НИНГУ, 2023. 68 с. / Sgibneva NV, Fedorov VP, Danilova DA. Klinicheskaya anatomiya provodyashchih putej central'noj nervnoj sistemy [Clinical anatomy of the central nervous system pathways]. Nizhniy Novgorod: NINGU; 2023. Russian.
4. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Малые радиационные воздействия и мозг. Воронеж: Научная книга, 2015. 536 с. / Ushakov IB, Fedorov VP. Malye radiacionnye vozdeystviya i mozg [Small radiation exposures and the brain]. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2015. Russian.
5. Ушаков И.Б., Федоров В.П., Померанцев Н.А. Радиация.

Авиация. Человек. (Очерки практической радиобиологии человека). М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2024. 388 с. / Ushakov IB, Fedorov VP, Pomerancev NA. Radiaciya. Aviaciya. Chelovek. (Ocherki prakticheskoy radiobiologii cheloveka) [Radiation. Aviation. Human. (Essays on practical human radiobiology)]. Moscow: FGBU GNC FMBC im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii; 2024. Russian.

6. Федоров В.П., Ушаков И.Б., Федоров Н.В. Церебральные эффекты у ликвидаторов Чернобыльской аварии. Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2016. 390 с. / Fedorov VP, Ushakov IB, Fedorov NV. Cerebral'nye ehffekty u likvidatorov Chernobyl'skoj avarii [Silver effects in the liquidators of the Chernobyl accident]. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2016. Russian.

7. Штемберг А.С. Нарушения высшей нервной деятельности крыс в процессе длительного гамма-облучения // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2005. № 4. С. 50–57 / Shtemberg AS. Narusheniya vysshej nervnoj deyatel'nosti krysv v processe dlitel'nogo gamma-oblucheniya [Disorders of the higher nervous activity of rats during prolonged gamma irradiation]. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya medicina. 2005;4:50-7. Russian.

8. Gorbunov N.V., Kiang J.G. brain damage and patterns of neurovascular disorder after ionizing irradiation. Complications in radiotherapy and radiation combined injury // Radiat Res. 2021. Vol. 196, N 1. P. 1–16 / Gorbunov NV, Kiang JG. brain damage and patterns of neurovascular disorder after ionizing irradiation. Complications in radiotherapy and radiation combined injury. Radiat Res. 2021;196(1):1-16.

Библиографическая ссылка:

Федоров В.П., Сгибнева Н.В., Холодов О.М. Морфологическая верификация пирамидных нарушений при аварийно-повышенном радиационном фоне // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 134–138. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-134-138. EDN FJEPAI.

Bibliographic reference:

Fedorov VP, Sgibneva NV, Kholodov OM. Morfologicheskaya verifikatsiya piramidnykh narusheniy pri avariyno-povyshennom radiatsionnom fone [Morphological verification of pyramidal disorders under emergency elevated radiation background]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:134-138. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-134-138. EDN FJEPAI. Russian.

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY

УДК: 004.93 DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-139-144 EDN DWNGNK



СОЗДАНИЕ СВЕРТОЧНОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Н.Д. КОЗУЛИН, А.А. МИГУЛИНА, А.Р. БИКТИМИРОВ

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», п. Аякс, д. 10, о. Русский, г. Владивосток, 690922, Россия

Аннотация. Золотым стандартом диагностики большого числа заболеваний является микроскопическое исследование периферической крови. Микроскопия основывается на ручной технике приготовления мазков крови и дальнейшем визуальном контроле специалистом, что приводит к субъективности и предвзятости наблюдателя, поскольку правильный результат зависит от опыта гематолога. Другая проблема – большая длительность процесса, что влияет на загруженность лаборатории и среднее время ожидания результата. Также существует вероятность человеческой ошибки. В условиях растущего объема медицинских данных и необходимости обработки большого количества анализов, внедрение технологий глубокого обучения становится необходимым для обеспечения качественного медицинского обслуживания. **Цель исследования** – разработка модели сверточной нейронной сети, детектирующая форменные элементы мазка крови. **Материалы и методы исследования.** Была реализована модель сверточной нейронной сети, состоящая из 25 слоев. Для обучения модели было использовано два набора данных. Первый предназначался для обучения и классификации 4 категорий лейкоцитов: нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов. Во втором наборе представлено 11 категорий лейкоцитов: бласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы и реактивные лимфоциты. **Результаты и их обсуждение.** Общая точность модели, обученной на первом наборе данных, составила 93 % в классификации 4 типов клеток. Показатели точности приближены к результатам других исследователей, что говорит о перспективности использования сверточных нейронных сетей. При обучении на втором наборе данных общая точность составила 68,6 % в классификации 6 типов клеток. **Заключение.** Разработанная на основе технологии глубокого обучения сверточная модель продемонстрировала высокую точность в классификации 4 типов лейкоцитов периферической крови. Поскольку золотым стандартом диагностики большого числа заболеваний является микроскопическое исследование мазка периферической крови, то данный метод позволит устранить многие проблемы существующего ручного подхода.

Ключевые слова: клетки крови, компьютерное зрение, CNN, лейкоциты, глубокое обучение.

CREATION OF A CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORK FOR DETECTION AND CLASSIFICATION OF LEUKOCYTES IN PERIPHERAL BLOOD

N.D. KOZULIN, A.A. MIGULINA, A.R. BIKTIMIROV

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Far Eastern Federal University (FEFU)”,
Ajax Settlement, 10, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russia*

Abstract. The gold standard for diagnosing a large number of diseases is the microscopic examination of peripheral blood. Microscopy relies on the manual technique of preparing blood smears and subsequent visual inspection by a specialist, which leads to subjectivity and observer bias, as the correct result depends on the hematologist's experience. Another issue is the lengthy process, which affects laboratory workload and average result waiting times. Additionally, there is the possibility of human error. In the context of the growing volume of medical data and the need to process large amounts of analyses, the implementation of deep learning (DL) technologies becomes essential to ensure quality medical care. **The purpose of the study** is to develop a convolutional neural network model that detects formed elements of blood smears. **Materials and Methods.** A convolutional neural network model consisting of 25 layers was implemented. Two datasets were used to train the model. The first one was designed to train and classify 4 categories of leukocytes: neutrophils, eosinophils, lymphocytes, and monocytes. The second dataset included 11 categories of leukocytes: blasts, promyelocytes, myelocytes, metamyelocytes, band neutrophils, segmented neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils, and reactive lymphocytes. **Results and Discussion.** The overall accuracy of the model trained on the first dataset was 93% in classifying 4 cell types. The accuracy values are close to those of other researchers, indicating the promising use of convolutional neural networks. When trained on the second dataset, the overall accuracy was 68.6% in classifying 6 cell types. **Conclusion.** The convolution-

al model developed using deep learning technology demonstrated high accuracy in classifying 4 types of leukocytes in peripheral blood. Since microscopic examination of blood smears is the gold standard for diagnosing many diseases, this method will address many problems associated with the current manual approach.

Keywords: blood cells, computer vision, CNN, leukocytes, deep learning.

Введение. В медицинской практике золотым стандартом диагностики и контроля для большого числа заболеваний является микроскопическое исследование периферической крови. Увеличение или уменьшение количества лейкоцитов сопровождается патогенез многих заболеваний. Дифференциальный подсчет лейкоцитов и обнаружение их клинически значимых морфологических особенностей необходимо учитывать при анемии, лимфоме, лейкомии, полицитемии [5] и заболеваниях, связанных с иммунной системой (аллергия, аутоиммунные заболевания, иммунодефициты) [10]. Поэтому определение правильного типа и количества этих клеток очень важно для диагностики различных заболеваний.

Несмотря на то, что множество рутинных исследований в области клинической лабораторной диагностики на сегодняшний день автоматизированы, микроскопия основывается на ручной технике приготовления мазков крови и дальнейшем визуальном контроле специалистом. Это приводит к существенным недостаткам такого метода. В первую очередь это субъективность и предвзятость наблюдателя, поскольку правильный результат зависит от опыта гематолога [6]. Во-вторых, большая длительность процесса, так как просмотр мазков крови осуществляется вручную [16], что влияет на загруженность лаборатории и среднее время ожидания результата. В-третьих, вероятность человеческой ошибки из-за усталости или неопытности гематолога [10].

В последние годы все большее внимание уделяется применению методов машинного (*Machine learning, LM*) и глубокого обучения (*Deep learning, DL*) для анализа медицинских изображений и данных. В частности, себя хорошо зарекомендовала свёрточная нейронная сеть (*Convolutional neural network, CNN*), позволяющая классифицировать изображения по различным характеристикам [14]. *CNN* успешно используются для сегментации снимков МРТ [3] и снимков КТ [13]. На сегодняшний день существует множество архитектур таких сетей и подходов предобработки изображений, позволяющих определять клетки по различным параметрам [1, 14, 17]. Уже сейчас автоматическое распознавание и классификация лейкоцитов с помощью нейросетей показывает многообещающие результаты в диагностике лейкомии [12, 4, 15]. В условиях растущего объема медицинских данных и необходимости обработки большого количества анализов, внедрение технологий *DL* становится необходимым для обеспечения качественного медицинского обслуживания.

Цель исследования – разработка модели свёрточной нейронной сети, детектирующая форменные

элементы мазка крови.

Материалы и методы исследования. Для реализации системы классификации лейкоцитов крови была разработана свёрточная нейронная сеть, использующая язык программирования *Python* и ряд специализированных библиотек для задач компьютерного зрения. Основные библиотеки, применяемые при разработке модели: *TensorFlow*, *Keras* и *OpenCV*. Разработанная модель состоит из 25 слоев, количество которых подбиралось эмпирическим путем:

- 9 свёрточных слоев (*Conv2D*),
- 9 слоев нормализации (*BatchNormalization*),
- 2 слоя дискретизации (*MaxPool2D*),
- 2 полносвязных слоя (*Dense*),
- 2 слоя регуляризации (*Dropout*)
- 1 выходной слой *Softmax*.

CNN имеет слоистую архитектуру. Первый слой – это вход, принимающий входные данные и считающий пиксели изображения. Затем идёт свёрточный слой, где происходит свёртка изображения для извлечения признаков. Его выходные данные представляют собой карту признаков (набор объектов). При этом *CNN* может содержать либо один свёрточный слой, либо последовательность слоев (свёрточный блок). После свёрточного слоя или блока обычно размещается слой объединения, чтобы уменьшить размеры карт признаков. Далее слои представляют собой чередование свёрточных и объединяющих слоев, где извлекаются более сложные признаки. Спустя несколько подобных итераций размещается набор полносвязных слоев для объединения собранных данных и дальнейшей классификации в виде значения вероятности [8].

Слои нормализации проводят процесс нормализации выходных значений предыдущего слоя с целью ускорения обучения и повышения устойчивости модели. Слои дискретизации позволяют уменьшить размерность данных путем выбора максимальных значений. Использование в архитектуре слоев дискретизации было продиктовано вероятностью неправильного обучения из-за огромного количества выходных параметров.

Функция полносвязных слоев заключается в соединении каждого входного узла с каждым выходным узлом. Такая особенность позволяет модели обучаться сложным нелинейным зависимостям. Также стоит упомянуть про слои регуляризации, которые случайным образом отключают часть узлов во время обучения, что помогает предотвратить переобучение модели.

Для обучения модели было использовано два набора данных. Первый предназначался для обуче-

ния и классификации 4 категорий лейкоцитов: нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов. Поскольку в первом наборе отсутствовали в достаточном количестве другие категории лейкоцитов, как, например, базофилы и палочкоядерные нейтрофилы, было решено использовать второй набор.

Первый набор содержит 12 500 аугментированных изображений клеток крови в формате *JPG* с соответствующими метками типов клеток в формате *CSV* [9]. В наборе данных представлены пять типов клеток: эозинофилы, лимфоциты, базофилы, моноциты и нейтрофилы. Для получения изображений авторы использовали обычный цветовой микроскоп с использованием объектива со 100-кратным увеличением. Сами снимки выполнялись на аналоговую ПЗС-камеру, подключенную к микроскопу, которая выдавала изображение 640×480 пикселей.

Во втором наборе данных представлено 14 700 аннотированных изображений, включающих 11 категорий лейкоцитов: бласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы и реактивные лимфоциты [19]. Классификация лейкоцитов на изображениях была проведена более чем тремя клиническими экспертами. Из этого набора данных были убраны 5 категорий (бласты, промиелоциты, метамиелоциты, миелоциты и реактивные лимфоциты), поскольку изображения с этим классом включали в себя лейкоциты других типов. Изображения клеток имеют 732×574 пикселя и собирались при помощи автоматизированной системы для анализа изображений *iCELL ME-150*. Использовался объектив с увеличением 100x.

Перед обучением модели была проведена предобработка пикселей к диапазону от -1 до 1 с целью нормализации изображений лейкоцитов в мазке крови. Данная манипуляция позволяет ускорить процесс обучения. Затем нормализованный набор данных был случайным образом разделен на тренировочную (70 %), тестовую (10 %) и валидационную (20 %) выборки лейкоцитов с присвоенными метками классов. Такое разделение необходимо, поскольку наличие валидационной выборки позволяет провести оценку производительности модели и предотвращает «переобучение» (модель хорошо работает только на тренировочных данных). Тестовая выборка, в свою очередь, позволяет объективно оценить производительность модели уже после обучения.

Результаты и их обсуждение. При обучении на первом наборе данных [9] была получена точность обучения 94,19 %, в то время как потеря составила 14,88 %. Для валидационной выборки результаты немного хуже: точность – 92,54 %, потеря – 20,17 %. Результаты показаны на рис. 1.

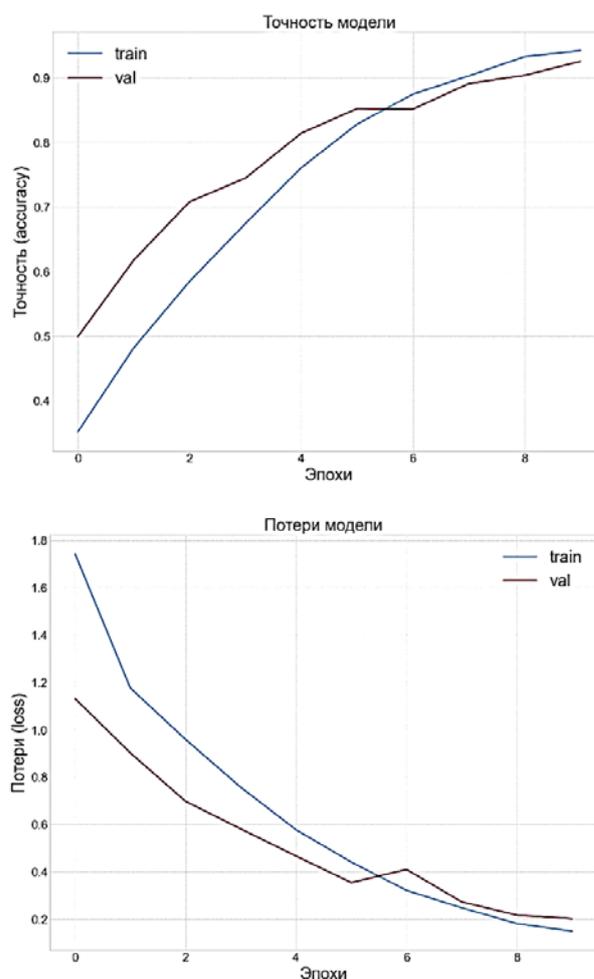


Рис. 1. Результаты обучения модели на первом наборе данных. «train» – тренировочная выборка, «val» – валидационная выборка

При проверке на тестовой выборке модель продемонстрировала довольно хорошие показатели в классификации 4 типов лейкоцитов. Общая точность составила 93 %. Результаты классификационного отчета продемонстрированы в табл. 1.

Таблица 1

Результаты классификационного отчета на первом наборе данных

Тип лейкоцита	Precision	Recall	F1-Score
Эозинофил	0,86	0,91	0,88
Лимфоцит	0,97	0,99	0,98
Моноцит	1,00	0,99	1,00
Нейтрофил	0,9	0,82	0,86

Визуализация также показывает правильное нахождение и классификацию лейкоцита. Результат показан на рис. 2.

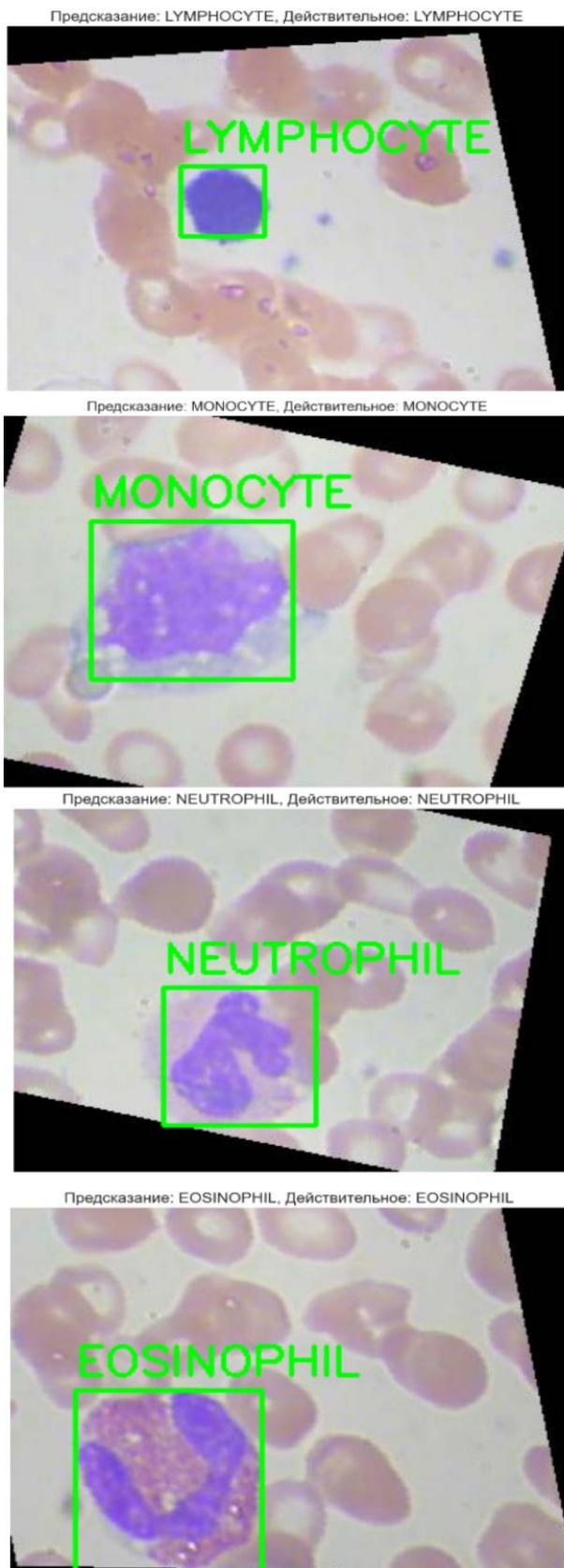


Рис. 2. Определение лейкоцитов на тестовых снимках (обучение на первом наборе)

При обучении на втором наборе данных [19] ре-

зультаты были значительно хуже. Точность обучения составила 72,10 %, в то время как потеря – 70,26 %. На валидационной выборке также был получен плохой результат: точность – 70,71 %, потеря – 81,66 %. Результаты приведены на рис. 2.

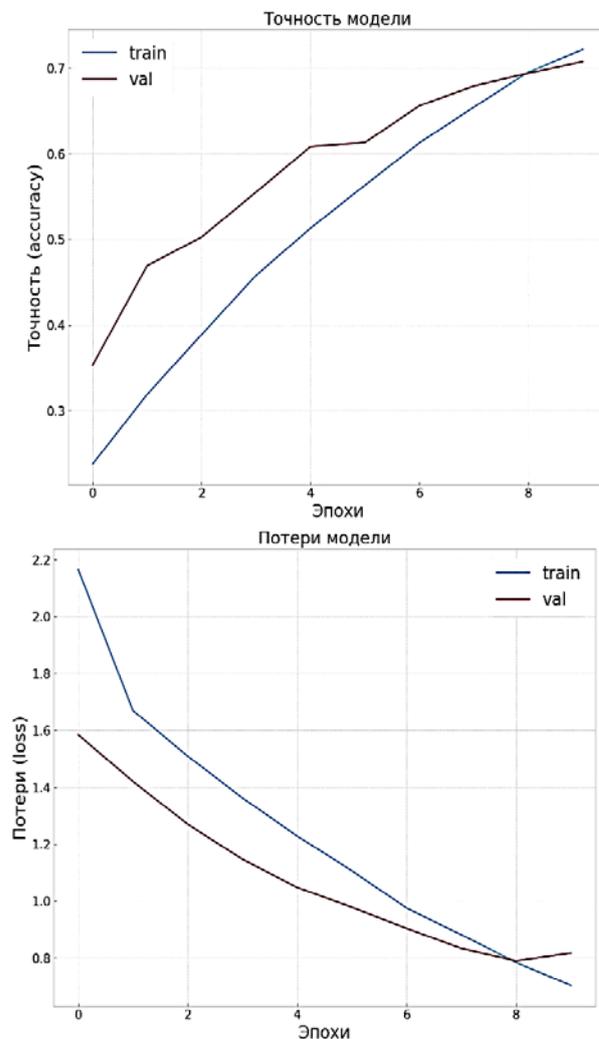


Рис. 3. Результаты обучения модели на втором наборе данных. «train» – тренировочная выборка, «val» – валидационная выборка

На тестовой выборке модель продемонстрировала средние показатели в классификации 6 типов лейкоцитов. Общая точность составила 68,6 %. Результаты классификационного отчета продемонстрированы в табл. 2.

Таблица 2

Результаты классификационного отчета на втором наборе данных

Тип лейкоцита	Precision	Recall	F1-Score
Палочкоядерный нейтрофил	0,59	0,27	0,37
Базофил	0,81	0,74	0,78
Эозинофил	0,72	0,73	0,72
Лимфоцит	0,67	0,93	0,78
Моноцит	0,73	0,84	0,78
Сегментоядерный нейтрофил	0,56	0,62	0,59

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что применяемый для обучения набор данных может существенно повлиять на эффективность и точность свёрточной нейронной сети.

Как упоминали авторы [7] глубокие нейронные сети извлекают и используют для обучения огромное количество параметров, в результате чего возрастает вероятность проблемы переобучения. Это сходится с результатами, полученными в данном исследовании. При обучении одной и той же модели точность классификации была выше на первом наборе данных, чем на втором. Это связано с большим числом извлеченных признаков. В первом случае рассматривались только 4 типа лейкоцитов, которые морфологически значительно отличаются друг от друга. Во втором наборе данных типов было больше.

Наличие во втором наборе сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов также повлияло на точность классификации, поскольку в таких клетках отличается только количество сегментов ядер. Следовательно, нужно дорабатывать алгоритм с учетом данных особенностей, а также расширять выборку.

Также свою роль в снижении точности свёрточной нейронной сети сыграло качество изображений клеток. Камеры, с помощью которых были сделаны микрофотографии, так или иначе по-разному передают цвета. Во втором наборе данных цитоплазма некоторых эозинофилов по цвету в определенной степени была схожа с цитоплазмой нейтрофилов.

Полученные результаты согласуются с выводами других авторов [2] о том, что необходимо больше общедоступных и качественно собранных данных для обучения подобных моделей глубокого обучения.

Если отдельно рассматривать результаты классификации модели, обученной на первом наборе данных, то они являются многообещающими. Показатели точности приближены к результатам других исследователей [5, 11, 18]. Такая тенденция говорит о том, что технологии глубокого обучения, в частности свёрточных нейронных сетей, позволяют обрабатывать и классифицировать медицинские изображения. В перспективе, данная технология может использоваться в разработке различных медицинских программных обеспечений, что позволит повысить качество диагностики и дальнейшего лечения.

Однако о повсеместном внедрении подобных моделей CNN говорить рано, поскольку у данного подхода существует ряд проблем. Так как лейкоциты являются морфологически гетерогенной группой и даже опытному специалисту бывает трудно отличить один тип от другого, то извлечь параметры для анализа бывает трудно. Также не исключена возможность переобучения алгоритма из-за недостаточного разнообразия входных данных. Следовательно, существует необходимость в сборе больших наборов данных, которые позволят рассмотреть как

можно больше признаков и улучшить эффективность разрабатываемых моделей.

Заключение. Разработанная на основе технологии глубокого обучения сверточная модель продемонстрировала высокую точность в классификации 4 типов лейкоцитов периферической крови. Поскольку золотым стандартом диагностики большого числа заболеваний является микроскопическое исследование мазка периферической крови, то данный метод позволит устранить многие проблемы существующего ручного подхода.

Литература / References

1. Andrade A.R. Recent computational methods for white blood cell nuclei segmentation: A comparative study // Computer methods and programs in biomedicine. 2019. Vol. 173. P. 1–14 / Andrade AR. Recent computational methods for white blood cell nuclei segmentation: A comparative study. Computer methods and programs in biomedicine. 2019;173:1-14.
2. Asghar R. Classification of white blood cells (leucocytes) from blood smear imagery using machine and deep learning models: A global scoping review // PloS one. 2024. № 6. P. e0292026 / Asghar R. Classification of white blood cells (leucocytes) from blood smear imagery using machine and deep learning models: A global scoping review. PloS one. 2024;6:e0292026.
3. Avendi M.R., Kheradvar A., Jafarkhani H. A combined deep-learning and deformable-model approach to fully automatic segmentation of the left ventricle in cardiac MRI // Medical image analysis. 2016. Vol. 30. P. 108–119 / Avendi MR, Kheradvar A, Jafarkhani H. A combined deep-learning and deformable-model approach to fully automatic segmentation of the left ventricle in cardiac MRI. Medical image analysis. 2016;30:108-19.
4. Baghel N., Verma U., Nagwanshi K.K. WBCs-Net: type identification of white blood cells using convolutional neural network // Multimedia tools and applications. 2022. № 29. P. 42131–42147 / Baghel N, Verma U, Nagwanshi KK. WBCs-Net: type identification of white blood cells using convolutional neural network. Multimedia tools and applications. 2022;29:42131-47.
5. Bain B.J. Diagnosis from the blood smear // The New England journal of medicine. 2005. № 5. P. 498–507 / Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. The New England journal of medicine. 2005;5:498-507.
6. Hegde R.B. Comparison of traditional image processing and deep learning approaches for classification of white blood cells in peripheral blood smear images // Biocybernetics and Biomedical Engineering. 2019. № 2. P. 382–392 / Hegde RB. Comparison of traditional image processing and deep learning approaches for classification of white blood cells in peripheral blood smear images. Biocybernetics and Biomedical Engineering. 2019;2:382-92.
7. Kouzehkhanan Z.M. A large dataset of white blood cells containing cell locations and types, along with segmented nuclei and cytoplasm // Scientific reports. 2022. № 1. P. 1123 / Kouzehkhanan ZM. A large dataset of white blood cells containing cell locations and types, along with segmented nuclei and cytoplasm. Scientific reports. 2022;1:1123.
8. Lecun Y. Gradient-based learning applied to document recognition // Proceedings of the IEEE. 1998. № 11. P. 2278–2324 / Lecun Y. Gradient-based learning applied to document recognition. Proceedings of the IEEE. 1998;11:2278-324.
9. Mohamed M., Far B., Guaily A. An efficient technique for white blood cells nuclei automatic segmentation IEEE, 2012. P. 220–225 / Mohamed M, Far B, Guaily A. An efficient technique for white blood cells nuclei automatic segmentation IEEE; 2012.
10. Putzu L., Caocci G., Di Ruberto C. Leucocyte classification for leukaemia detection using image processing techniques // Artificial intelligence in medicine. 2014. № 3. P. 179–191 / Putzu L, Caocci G, Di Ruberto C. Leucocyte classification for leukaemia detection using image processing techniques. Artificial intelligence in medicine. 2014;3:179-91.
11. Rehman A. Classification of acute lymphoblastic leukemia using deep learning // Microscopy research and technique. 2018. № 11. P. 1310–1317 / Rehman A. Classification of acute lymphoblastic leu-

mia using deep learning. Microscopy research and technique. 2018;11:1310-7.

12. Saleem S. Leukemia segmentation and classification: A comprehensive survey // Computers in biology and medicine. 2022. Vol. 150. P. 106028 / Saleem S. Leukemia segmentation and classification: A comprehensive survey. Computers in biology and medicine. 2022;150:106028.

13. Schlemper J. Attention gated networks: Learning to leverage salient regions in medical images // Medical image analysis. 2019. Vol. 55. P. 197–207 / Schlemper J. Attention gated networks: Learning to leverage salient regions in medical images. Medical image analysis. 2019;55:197-207.

14. Shahin A.I. White blood cells identification system based on convolutional deep neural learning networks // Computer methods and programs in biomedicine. 2019. Vol. 168. P. 69–80 / Shahin AI. White blood cells identification system based on convolutional deep neural learning networks. Computer methods and programs in biomedicine. 2019;168:69-80.

15. Shahzad A. Categorizing white blood cells by utilizing deep features of proposed 4B-AdditionNet-based CNN network with ant colony optimization. Complex & Intelligent Systems. 2022. № 4. P. 3143–3159 / Shahzad A. Categorizing white blood cells by utilizing deep fea-

tures of proposed 4B-AdditionNet-based CNN network with ant colony optimization. Complex & Intelligent Systems. 2022;4:3143-59.

16. Sundara S.M., Aarthi R. Segmentation and Evaluation of White Blood Cells using Segmentation Algorithms IEEE, 2019. P. 1143–1146 / Sundara SM, Aarthi R. Segmentation and Evaluation of White Blood Cells using Segmentation Algorithms IEEE; 2019.

17. Tavakoli S. New segmentation and feature extraction algorithm for classification of white blood cells in peripheral smear images // Scientific reports. 2021. № 1. P. 19428 / Tavakoli S. New segmentation and feature extraction algorithm for classification of white blood cells in peripheral smear images. Scientific reports. 2021;1:19428.

18. Togacar M., Ergen B., Sertkaya M.E. Subclass Separation of White Blood Cell Images Using Convolutional Neural Network Models // Elektronika ir Elektrotechnika. 2019. № 5. P. 63–68 / Togacar M, Ergen B, Sertkaya M. E. Subclass Separation of White Blood Cell Images Using Convolutional Neural Network Models. Elektronika ir Elektrotechnika. 2019;5:63-8.

19. Wang Q. Deep learning approach to peripheral leukocyte recognition // PloS one. 2019. № 6. P. e0218808 / Wang Q. Deep learning approach to peripheral leukocyte recognition. PloS one. 2019;6:e0218808.

Библиографическая ссылка:

Козулин Н.Д., Мигулина А.А., Биктимиров А.Р. Создание сверточной нейронной сети для обнаружения и классификации лейкоцитов в периферической крови // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 139–144. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-139-144. EDN DWNGNK.

Bibliographic reference:

Kozulin ND, Migulina AA, Biktimirov AR. Sozdanie svrtochnoj nejronnoj seti dlya obnaruzheniya i klassifikacii lejkcitov v perifericheskoj krovi [Creation of a convolutional neural network for detection and classification of leukocytes in peripheral blood]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:139-144. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-139-144. EDN DWNGNK. Russian.



НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ПЕРВОГО ТИПА У РАБОТНИЦ НЕФТЕГАЗОВОЙ СФЕРЫ НА СЕВЕРЕ РФ

Н.Ф. ГАЗЯ, А.Ю. КУХАРЕВА, И.Ю. ДОБРЫНИНА, В.М. ЕСЬКОВ

БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, д. 1, г. Сургут, 628408, Россия

Аннотация. Изучение влияния низкоинтенсивных электромагнитных полей на организм женщин наталкивается на трудности, которые связаны со слабой выраженностью таких эффектов. Объект и методы. Исследовались четыре группы работниц нефтегазового комплекса Сибири. Две группы (до 35 лет и старше 35 лет) были с воздействием электромагнитных полей и 2-е группы (тоже до 35 лет и старше 35 лет) были без таковых воздействий. С помощью прибора Элокс-01 регистрировались 6 параметров сердечно-сосудистой системы (во всех группах). Каждый параметр проверялся на закон нормального распределения и затем все группы статистически сравнивались тоже по всем 6-ти параметрам. Результаты. Установлено, что многие параметры (большинство) для всех 4-х групп демонстрируют отсутствие нормального распределения. Одновременно, более 60 % сравниваемых (для разных 4-х групп) выборок демонстрируют неопределенность 1-го типа (их выборки имеют общую генеральную совокупность). Выводы. Разрешение неопределенности 1-го типа требует применение новых методов и моделей, которые выходят за рамки современной науки (как и эффект Еськова-Зинченко). Современная статистика не может работать с такими выборками.

Ключевые слова: хаос, неопределенность первого типа, эффект Еськова-Зинченко.

UNCERTAINTIES OF THE FIRST TYPE AMONG WORKERS IN THE OIL AND GAS SECTOR IN NORTHERN RUSSIA

N.F. GAZYA, A.Yu. KUKHAREVA, I.Yu. DOBRYNINA, V.M. ES'KOV

*Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra "Surgut State University,"
Lenin St., 1, Surgut, 628408, Russia*

Abstract. The study of the influence of low-intensity electromagnetic fields on the female body encounters difficulties associated with the weak expression of such effects. Object and Methods. Four groups of workers from the oil and gas sector in Siberia were studied. Two groups (under 35 years and over 35 years) were exposed to electromagnetic fields, and two groups (also under 35 years and over 35 years) were not exposed. Six parameters of the cardiovascular system were recorded using the Elox-01 device (in all groups). Each parameter was checked for normal distribution, and then all groups were statistically compared based on the six parameters. Results. It was found that many parameters (most) in all four groups demonstrate a lack of normal distribution. At the same time, more than 60 % of the samples being compared (from the four groups) demonstrate Type 1 uncertainty (their samples share a common population). Conclusions. Resolving Type 1 uncertainty requires the use of new methods and models that go beyond the current state of science (similar to the Es'kov-Zinchenko effect). Modern statistics cannot work with such samples.

Keywords: chaos, Type 1 uncertainty, Es'kov-Zinchenko effect.

Введение. Доказательство эффекта Еськова-Зинченко (ЭЭЗ) приводит всю современную науку о живых системах к необходимости создания новых моделей и методов [1-3]. Напомним, что ЭЭЗ означает статистическую неповторимость любой регистрируемой выборки для любого параметра разных функций организма любого человека [15-17].

В результате мы приходим к выводу, что выборка для любого параметра $x_i(t)$ не способна обеспечить прогноз, ее невозможно статистически воспроизвести, а изучение биосистем в рамках статистических методов оказывается неосуществимым [2-7]. Кроме того, данный ЭЭЗ (эмпирический закон) влечет за собой важное следствие: ни одна группа испытуемых не может считаться однородной. Это можно подтвердить, если для каждого участника группы зарегистрировать выборку $x_i(t)$ и затем провести сравнение этих выборок между собой [8-17].

Мы установили, что участники любой (условно однородной группы) не могут принадлежать к одной

генеральной совокупности. Как правило, выборки разных людей статистически различаются. Статистические методы не допускают объединения таких испытуемых в одну (предположительно однородную) группу. Таким образом, за последние 25 лет нашей научной школой (ученых г. Сургут), а также учеными Тулы, Москвы и Самары был доказан ЭЭЗ и потеря однородности групп [1-8, 12-17].

Оба этих феномена должны бы были прекратить дальнейшее применение статистики в биологии, медицине, психологии, экологии и других науках о жизни. Однако этого не происходит. В 1999 году физик, нобелевский лауреат (в области физики) В.Л. Гинзбург напомнил всем ученым о догматизме во всей современной науке, а не только в физике. Более того, выдающийся ученый В.Л. Гинзбург ставил под серьезное сомнение любую возможность редукции (приведения, упрощения) биологии к физике (может ли вообще физика описывать разные биосистемы?) [1].

Действительно, В.Л. Гинзбург в фундаментальной статье пишет: «... можно ли утверждать, что возможность сведения биологии к современной физике является бесспорной? ... дать положительный ответ было бы ... ошибочно ... мы даже на фундаментальном уровне еще не обладаем знаниями, необходимыми для такой редукции» [1]. Он оказался гениальным провидцем, поскольку заявлял: «... как много значительного и увлекательного мы откроем даже в ближайшие десять лет» [1].

Это стало настоящим пророчеством для научного мира. В период с 2000 по 2010 годы мы смогли доказать ЭЭЗ и приступили к детальному изучению всех биосистем на подлинно фундаментальном уровне. Стоит отметить, что сейчас мы также подтверждаем существование особой *неопределенности первого типа* (НПТ). В рамках НПТ традиционные статистические методы оказываются неспособны выявить различия между какими-либо группами, и это подтверждается современными подходами, включая новую научную дисциплину – *теорию хаоса и самоорганизации* (ТХС). Это еще один аргумент для доказательства неспособности статистики описывать биосистемы [10-17].

Объект и методы исследования. Обследованию подвергались четыре группы женщин (работницы нефтегазового комплекса Югры), которые отличались по возрасту и степени воздействия *промышленных электромагнитных полей* (ПЭМП). Первые две группы, которые мы исследовали, включали женщин до 35 лет и старше 35 лет, подвергавшихся влиянию ПЭМП.

Третья и четвертая группы (возраст до 35 лет и старше 35 лет соответственно) не подвергались воздействию ПЭМП. Каждая из этих групп состояла из 30 человек, и у всех участниц мы фиксировали 6 показателей *сердечно-сосудистой системы* (ССС). Это были временные параметры: *КИ – кардиоинтервалы* (в мсек), *SSS – частота сердечных сокращений*, *SDNN – стандарт отклонения для выборок КИ* и *индекс (интегративный) Баевского (IBN)*.

Отдельно нами анализировались обобщенные показатели состояния *нейровегетативной системы* (НВС). Это был параметр *SIM* (состояние симпатической НВС) и *PAR* – состояние парасимпатической НВС. Однако в данной работе мы представляем анализ сразу всех 6-ти параметров СССР обследуемых. Это делалось с целью выявить неопределенность биосистем (по первому типу).

Подчеркнем, что отдельно мы проверяли все выборки на предмет нормального закона распределения. Использовались разные критерии, которые показали полное совпадение результатов. Следовательно, наш подход оправдал себя с разных статистических подходов (и в качестве ЭЭЗ, и в качестве неопределенности первого типа).

Проводилось статистическое сравнение всех таких пар выборок для каждого из 6 параметров (переменных $x_i(t)$) СССР во всех четырех исследуемых группах. В итоге, находились пары (для разных возрастов с действием ПЭМП и без такового) на предмет их статистического совпадения. В итоге мы находили *неопределенность 1-го типа* (НПТ), когда разные пары выборок статистически совпадают. В таких условиях статистические методы оказываются неэффективны, как и в случае с ЭЭЗ [8-13].

В результате мы применили *искусственные нейронные сети* (ИНС) для решения задачи, связанной с НПТ. Однако основная цель данной работы заключается в доказательстве того, что все выборки данных СССР не подчиняются нормальному закону распределения и в доказательстве реальности НПТ для СССР [2-9].

Результаты и их обсуждение. Прежде всего отметим, что большая часть выборок всех 6-ти параметров СССР не показала наличие нормального закона распределения. Поэтому мы в дальнейшем использовали только непараметрические законы распределения для СССР.

Для примера мы представляем типичную табл. 1, в которой представлена статистическая обработка для одной группы обследуемых (по всем 6-ти параметрам). Очевидно, что данная группа имеет выборки без нормального распределения.

Подчеркнем еще раз, что это был характерный пример для всех КИ. Поэтому в данной работе мы применяли распределения непараметрические для параметров СССР (всех шести). Для упомянутых четырех групп (разделенных по возрасту, с воздействием ПЭМП и без него) проводилось попарное статистическое сравнение всех выборок с использованием методов непараметрической статистики [2-9].

В итоге, для каждого (из указанных шести параметров) диагностического параметра СССР мы рассчитали свою таблицу сравнения. Фактически, это было шесть разных матриц, которые включали один признак для всех четырех групп женщин Югры.

Подчеркнем, что всего групп 4-е, поэтому каждая такая матрица содержала критерии статистического сравнения (*U-критерий Манна – Уитни непараметрический*) p_{ij} . Всего таких разных и независимых пар в каждой матрице было только шесть и все эти пары рассчитывались по *U-критерию*. Большинство из этих пар показывали реальность НПТ.

Для примера представим две таблицы, которые представляют два крайне крайних случая. В табл. 2 представлено сравнение выборок *КИ* (все четыре, разделенные по возрасту группы). В данном случае почти все пары статистически схожи. Лишь пара 1-4 демонстрирует значительные различия (по всем упомянутым параметрам СССР).

Таблица 1

Результаты проверки на нормальное распределение и статистическая обработка параметров variability сердечного ритма женщин ($n = 30$), работающих на газоперерабатывающем заводе

№ п/п	NN, мс	SIM	PAR	SSS	SDNN	IBN
1.	718	6	6	83	35	71
2.	608	3	15	98	50	43
3.	525	11	4	114	25	174
4.	638	3	14	92	46	53
5.	668	4	13	89	42	57
6.	749	1	17	79	72	19
7.	638	8	6	93	26	132
8.	695	5	13	86	52	42
9.	726	1	19	82	19	82
10.	812	1	16	75	63	20
11.	721	3	8	83	39	46
12.	692	2	11	86	48	36
13.	585	5	10	103	43	55
14.	572	7	8	105	46	95
15.	847	3	15	69	52	25
16.	687	3	10	87	44	45
17.	722	1	17	82	66	21
18.	660	6	7	89	33	75
19.	670	1	24	88	129	9
20.	756	2	15	79	48	29
21.	659	3	15	91	59	43
22.	764	3	11	78	47	32
23.	617	7	10	97	37	75
24.	747	6	8	80	32	71
25.	574	18	2	104	19	247
26.	719	7	5	83	27	98
27.	602	7	8	98	29	108
28.	602	6	8	99	31	102
29.	828	5	12	71	71	41
30.	1032	2	13	58	61	12
Нормальность распределения						
W	0,926355	0,81843 8	0,97971 9	0,98783 1	0,84053 3	0,82688 6
p	0,039326	0,00014 5	0,81802 1	0,97524 3	0,00039 5	0,00021 1
Описательная статистика						
X_{cp}	694,433	4,667	11,333	87,367	46,367	65,267
Dx (±)	10268,32 3	12,644	23,885	140,999	454,654	2594,82 3
σ	101,333	3,556	4,887	11,874	21,323	50,939
min	525,000	1,000	2,000	58,000	19,000	9,000
max	1032,000	18,000	24,000	114,000	129,000	247,000
Процентили %						
5, %	572,000	1,000	4,000	69,000	19,000	12,000
50, Me	689,500	3,500	11,000	86,500	45,000	49,500
95, %	847,000	11,000	19,000	105,000	72,000	174,000

Примечание: w – критерий Шапиро-Уилка, p – плотность распределения, среднее значение (x_{cp}), статистическая дисперсия (Dx (±)), стандартная ошибка (σ), минимальное значение (min), максимальное значение (max), медиана (Me), NN – кардиоинтервалы (KI), SIM – показатель, отражающий состояние симпатического отдела нейровегетативной системы (НСВ), PAR – показатель, характеризующий состояние парасимпатического отдела НСВ, SSS – частота сердечных сокращений (ЧСС), $SDNN$ – стандартное отклонение KI , IBN – индексом напряжения регуляторных систем (индекс Баевского)

Таблица 2

Данные сравнения для средних значений рангов для допустимого уровня (значимости) изучаемого параметра KI у исследуемых женщин (1 – 4 группы) на базе U -критерия Манна-Уитни (непараметрического)

Группы	1	2	3	4
1	-	0,183	0,077	0,014
2	0,183	-	0,807	0,243
3	0,077	0,807	-	0,429
4	0,014	0,243	0,429	-

Примечание: здесь: Группа 1 – женщины до 35 лет, подвергавшиеся воздействию ПЭМП; группа 2 – женщины старше 35 лет, находившиеся под воздействием ПЭМП; группа 3 – женщины до 35 лет, не подвергавшиеся воздействию ПЭМП; группа 4 – женщины старше 35 лет, не испытывавшие воздействия ПЭМП. Здесь p – уровень значимости при критическом значении $p < 0,05$

В табл. 3 представлена такая типичная матрица, где только половина параметров ССС имеют реально критерий различий Манна-Уитни $p_{ij} < 0,05$. В целом, группы 1 и 4 реально различаются по всем 6-ти параметрам ССС. В табл. 3 уже три пары имеют $p_{ij} < 0,05$. Это дает тоже весьма высокий показатель.

Таблица 3

Данные сравнения всех средних значений рангов для допустимого уровня (значимости) изучаемого параметра $SDNN$ у исследуемых женщин (1 – 4 группы) на базе U -критерия Манна-Уитни (непараметрического)

Группы	1	2	3	4
1	-	0,002	0,520	0,636
2	0,002	-	0,000	0,005
3	0,520	0,000	-	0,264
4	0,636	0,005	0,264	-

Таким образом, для выборок SSS и KI получено минимальное число статистических совпадений. Для остальных разных четырех параметров ССС получено 50 % статистически совпадающих выборок, это представила наша табл. 3. выше. В любом случае, реальное число пар выборок ССС с $p_{ij} < 0,05$ больше (в сравнении со статистически различающимися).

За последние 25 лет изучение выборок параметров разных функций организма многих групп показало, что все выборки уникальны. Они не имеют прогностического значения. На них нельзя прогнозировать будущее ССС [2-9]. Значит статистика их не описывает.

Это относится и к *нервно-мышечной системе* (НМС) [12-17]. Нами было установлено, что любая, например, выборка ТМГ – *треморграмм*, ТПГ – *теплинграмм*, ЭНГ – *электронейрограмм* будет всегда уникальной. Ее весьма сложно повторить статистически. Это и есть эффект *Еськова-Зинченко* (ЭЭЗ) [2-12]. Аналогично (в хаосе) работает наш мозг. Это является основой для построения новой *квантовой теории мозга* (КТС) [6-12].

Доказано, что любая *электроэнцефалограмма* (ЭЭГ) любого человека и будет уникальной. Это же мы и наблюдаем при изучении параметров ССС. Все шесть параметров ССС в нашей работе (у каждой из 120 испытуемой) будут уникальны [6–13].

Более того, в рамках доказанного ЭЭЗ нами было показано, что и любая группа участников по параметрам ТПГ, ТМГ, КИ, ЭМГ, *PAR*, *SIM* никогда не может быть однородной. Утрата однородности в любой группе полностью исключает возможность дальнейшего применения статистических методов в медицине, биологии и психологии и т.д. Однако пока это никто не хочет принимать в современной науке. Это два «... фундаментальных уровня ...» [1], которые были неизвестны В.Л. Гинзбургу и всему человечеству [6–12].

В данной работе мы усилили этот тезис. Сейчас мы показали, что есть и другая крайность. Это 1-го типа неопределенность. Здесь статистика уже не показывает различий, однако эти различия должны быть. Это, фактически, еще одна граница для дальнейшего применения статистики в биомедицине [5–12]. Такую НПТ современная наука не может разрешать.

В нашем случае с шестью параметрами ССС у 120-ти женщин – работниц нефтегазовой отрасли доля выборок с неопределенностью 1-го типа превысила (более 60 %). Для ликвидации такой НПТ Сургутская школа ученых предложила новый тип ИНС. Эти новые ИНС полностью раскрывают такой тип неопределенности [5–13]. Они открывают новые возможности в медицине.

Выводы. Реальность ЭЭЗ, его доказательство привело к реальности уникальности всех выборок параметров организма человека. Следствием этого ЭЭЗ является доказательство потери однородности любой группы испытуемых. Все это реально ограничивает использование статистики в биомедицине. Уникальность выборок и потеря однородности любой группы завершает применение статистики в изучении биосистем.

Такое поведение выборок параметров организма (у нас это ССС) человека сейчас называется неопределенностью второго типа. Эта неопределенность универсальна, и ее невозможно исключить из медицины, биологии и других (всех) наук о живых системах. Однако существует и вторая неопределенность (после ЭЭЗ), характерная для биосистем.

В этом сообщении представлен характерный пример неопределенности первого типа. В подобных ситуациях статистические методы оказываются неспособны выявить различия между выборками, хотя реальные состояния ССС в разных группах отличаются. Наш пример взят из области промышленной экологии. Здесь статистика больше не отражает фактических различий между группами, разделенными по возрасту и по эффекту (и без него) действия ПЭМП.

Литература / References

1. Гинзбург В.Л. Какие проблемы физики и астрофизики представляются сейчас особенно важными и интересными (тридцать лет спустя, причем уже на пороге XXI века)? // Успехи физических наук. 1999. № 169. С. 419–441 / Ginzburg VL. Kakiye problemy fiziki i astrofiziki predstavlyayutsya sejchas osobenno vazhnymi i interesnymi (tridcat' let spustya, prichem uzhe na poroge XXI veka)? [What problems of physics and astrophysics seem now to be especially important and interesting (thirty years later, already on the verge of XXI century)?]. *Physicis-Uspekhii*. 1999;42:353-73. Russian.
2. Еськов В.В. Системный анализ и синтез в биомедицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. Т. 15, № 4. С. 31–44 / Eskov VV. Sistemnyj analiz i sintez v biomedicine [System analysis and synthesis in biomedicine]. *Complexity. The mind. Post-classical*. 2021;15(4):31-44. Russian.
3. Зимин М.И., Пятин В.Ф., Филатов М.А., Шакирова Л.С. Что общего между «Fuzziness» L. A. Zadeh и «Complexity» W. Weaver в кибернетике // Успехи кибернетики. 2022. № 3(3). С. 102–112. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-3-11 / Zimin MI, Pyatin VF, Filatov MA, Shakirova LS. Chto obshchego mezhdru «Fuzziness» L. A. Zadeh i «Complexity» W. Weaver v kibernetike [What is common between "Fuzziness" by L. A. Zadeh and "Complexity" by W. Weaver in cybernetics]. *Uspekhii kibernetiki*. 2022;3(3):102-12. DOI: 10.51790/2712-9942-2022-3-3-11. Russian.
4. Коннов П.Е., Еськов В.В., Филатов М.А., Гавриленко Т.В. Применение искусственных нейросетей в дерматологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 2. С. 12–20. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-17-24 / Konnov PE, Es'kov VV, Filatov MA, Gavrilenko TV. Primenenie iskusstvennykh nejrosetej v dermatologii [Application of artificial neural networks in dermatology] // *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2022;2:12-20. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-17-24. Russian.
5. Коннов П.Е., Топазова О.В., Трофимов В.Н., Еськов В.В., Самойленко И.С. Искусственные нейронные сети в оценке клинических параметров актинического дерматита // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 4. С. 34–48. DOI: 10.12737/2306-174X-2023-11-4-25-31 / Konnov PE, Topazova OV, Trofimov VN, Es'kov VV, Samoilenko IS. Iskuststvennyye nejronnyye seti v ocenke klinicheskikh parametrov aktinicheskogo dermatita [Artificial neural networks in the assessment of clinical parameters of actinic dermatitis]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2022;4:34-48. DOI: 10.12737/2306-174X-2023-11-4-25-31. Russian.
6. Коннов П.Е., Топазова О.В., Трофимов В.Н., Еськов В.В., Самойленко И.С. Нейросети в идентификации главных клинических признаков при актиническом дерматите // Вестник новых медицинских технологий. 2023. № 2. С. 115–118. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-115-118. EDN IJXYOO / Konnov PE, Topazova OV, Trofimov VN, Eskov VV, Samoilenko IS. Neyroseti v identifikatsii glavnykh klinicheskikh priznakov pri ak-tinicheskom dermatite [Neuronnetwork for identification of main clinical parameters under actinic dermatite]. *Journal of New Medical Technologies*. 2023;2:115-8. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-115-118. EDN IJXYOO. Russian.
7. Коннов П.Е., Мельникова Е.Г., Кухарева А. Три парадигмы естествознания // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2023. № 2. С. 28–37. DOI: 10.12737/2306-174X-2023-2-25-29 / Konnov PE, Mel'nikova EG, Kukhareva A. Tri paradigmy estestvoznaniya [Three paradigms of natural science]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2023;2:28-37. DOI: 10.12737/2306-174X-2023-2-25-29. Russian.
8. Кухарева А.Ю., Еськов В.В., Газа Н.Ф. Гипотеза Эверетта и квантовая теория сознания // Успехи кибернетики. 2023. Т. 4, № 1. С. 65–71. DOI: 10.51790/2712-9942-2023-4-1-09 / Kukhareva AYU, Es'kov VV, Gazyu NF. Gipoteza Everetta i kvantovaya teoriya soznaniya [Everett's hypothesis and the quantum theory of consciousness]. *Uspekhii kibernetiki*. 2023;4(1):65-71. DOI: 10.51790/2712-9942-2023-4-1-09. Russian.
9. Кухарева А.Ю., Еськов В.В., Еськов В.М., Воронюк Т.В., Самойленко Т.В. Энтропийный подход в биомеханике // Вестник новых медицинских технологий. 2023. № 4. С. 122–126. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-4-122-126. EDN UABZZK / Kukhareva AYU, Eskov VV, Eskov VM. Entropiynnyy podkhod v biomekhanike [Entropy approach in biomechanics]. *Journal of New Medical Technologies*. 2023;4:122-6. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-4-122-126. EDN UABZZK. Russian.

10. Кухарева А.Ю., Мельникова Е.Г., Байтуев И.А., Филатов М.А. Существует ли связь между «many-worlds interpretation» и «many-minds interpretation» в биокибернетике? // Успехи кибернетики. 2023. Т. 4, № 3. С. 101–108. DOI: 10.51790/2712-9942-2023-4-3-11 / Kukhareva AYU, Es'kov VV, Es'kov VM, Voronyuk TV, Samojlenko IS. Entropijnyj podhod v biomehanike [Entropic Approach in Biomechanics]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2023;30(4):122-6. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-4-122-126. Russian.

11. Филатов М.А., Прохоров С.А., Ивахно Н.В., Головачева Е.А., Игнатенко А.П. Возможности моделирования статистической неустойчивости выборок в физиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 120–124. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668 / Filatov MA, Prochorov SA, Ivakhno NV, Golovacheva EA, Ignatenko AP. Vozmozhnosti modelirovaniya statisticheskoj neustoychivosti vyborok v fiziologii [The possibilities of modeling stochastic instability samples in physiology]. Journal of New Medical Technologies. 2020;2:120-4. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668. Russian.

12. Филатов М.А., Розенберг Г.С., Акопов Г.В. Типы регуляции (управления) в системах природы и общества // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2023. № 2. С. 47–55. DOI: 10.12737/2306-174X-2023-2-38-44 / Filatov MA, Rozenberg GS, Akopov GV. Tipy regulyacii (upravleniya) v sistemah prirody i obshchestva [Types of regulation (control) in systems of nature and society]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2023;2:47-55. DOI: 10.12737/2306-174X-2023-2-38-44. Russian.

13. Филатова О.Е., Филатов М.А., Воронюк Т.В., Музиева М.И. Квантовомеханический подход в электрофизиологии // Успехи кибернетики. 2023. Т. 4, № 2. С. 68–77. DOI: 10.51790/2712-9942-2023-4-2-10 / Filatova OE, Filatov MA, Voronyuk TV, Muzieva MI. Kvantovomekhanicheskij podhod v elektrofiziologii [Quantum mechanical approach in electrophysiology]. Uspekhi kibernetiki. 2023;4(2):68-77. DOI: 10.51790/2712-9942-2023-4-2-10. Russian.

14. Шакирова Л.С., Манина Е.А., Веденеева Т.С., Миллер А.В., Лупынина Е.Ю. Системный синтез в оценке транширотных

перемещений учащихся Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 72–74. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-72-74 / Shakirova LS, Manina EA, Vedeneeva TS, Miller AV, Lupynina EU. Sistemy sintez v otsenke transshirotnykh peremeshcheniy uchashchikhsya Yugry [Systemic synthesis in estimation before and after trans-latitude travels of Ugra purple]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:72-4. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-72-74. Russian.

15. Шакирова Л.С., Кухарева А.Ю., Еськов В.М. Неопределенность первого типа параметров сердечно-сосудистой системы девочек Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2023. № 2. С. 111–114. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-111-114. EDN KNEIKO / Shakirova LS, Kukhareva Ayu, Eskov VM. Neopredelennost' pervogo tipa parametrov serdechno-sosudistoy sistemy devochek Yugry [Un-certainty of the first type of parameters of the cardiovascular system of Yugra girls]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:111-4. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-111-114. EDN KNEIKO. Russian.

16. Шакирова Л.С., Филатов М.А., Кухарева А.Ю., Борисова Н.Ю. Новые нейросетевые технологии в восстановительной медицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 4. С. 5–17. DOI: 10.12737/2306-174X-2023-11-4-5-15 / SHakirova LS, Filatov MA, Kukhareva AYU, Borisova NYU. Novye nejrossetevye tekhnologii v vosstanovitel'noj medicine [New neural network technologies in restorative medicine]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;4:5-17. DOI: 10.12737/2306-174X-2023-11-4-5-15. Russian.

17. Eskov V.V. Modeling of biosystems from the stand point of “complexity” by W. Weaver and “fuzziness” by L.A. Zadeh // Journal of Physics Conference Series. 2021. Vol. 1889, N 5. P. 052020 DOI: 10.1088/1742-6596/1889/5/052020 / Eskov VV. Modeling of biosystems from the stand point of “complexity” by W. Weaver and “fuzziness” by L.A. Zadeh. Journal of Physics Conference Series. 2021;1889(5):052020 DOI: 10.1088/1742-6596/1889/5/052020.

Библиографическая ссылка:

Газя Н.Ф., Кухарева А.Ю., Добрынина И.Ю., Еськов В.М. Неопределенности первого типа у работников нефтегазовой сферы на Севере РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2025. № 1. С. 145–149. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-145-149. EDN QP]BCN.

Bibliographic reference:

Gazya NF, Kukhareva AYU, Dobrynnina IYu, Es'kov VM. Neopredelennosti pervogo tipa u robotnic neftegazovoj sfery na Severe RF [Uncertainties of the first type among workers in the oil and gas sector in Northern Russia]. Journal of New Medical Technologies. 2025;1:145-149. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-145-149. EDN QP]BCN. Russian.

**СПИСОК СТАТЕЙ ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ
«ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ» В 2024 Г.**

**LIST OF ARTICLES PUBLISHED IN THE
«JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES» FOR 2024**

№ 1

1. Кожевникова Т.Н., Протасеня А.Н., Мартынова М.А., Ильина Т.А. Сравнительный анализ эффективности высокочастотной осцилляторной и традиционной аппаратной искусственной вентиляции легких у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 6–10. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-6-10. EDN FPDQAO.
2. Васильева Л.В., Гостева Е.В., Сулова Е.Ю., Попов А.В., Иншакова К.Ю. Оценка когнитивных функций у больных пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца при мультиморбидности с ожирением // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 11–14. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-11-14. EDN IMYGXF.
3. Зурнаджянц В.А., Кчибеков Э.А., Дадаев И.С., Куприянов А.В., Дадаев Р.С. Новый подход к восстановлению кишечной проходимости после выведенной одностольной илеостомы // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 15–18. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-15-18. EDN UYYIRJ.
4. Хутаева К.А., Демидов А.А. Уровень белка Vcl-2 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 при выписке в зависимости от степени дыхательной недостаточности, степени поражения легких по данным компьютерной томографии и количества коморбидных заболеваний // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 19–23. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-19-23. EDN EVKHFN.
5. Парфенюк Г.В., Лепилин А.В., Парфенюк И.В., Башков В.А. Гендерные вариации оптической плотности костной ткани и типы кости в местах реципиентов денальных имплантатов в зависимости от соматической патологии, приведшей к ХБП, на разных стадиях заболевания, по данным конусно-лучевой компьютерной томографии // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 24–32. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-24-32. EDN BCNFLJ.
6. Калашников Е.С., Шаповалова М.А., Полунина Е.А. Коморбидный фон как фактор риска неблагоприятного исхода при COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 33–36. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-33-36. EDN LNVCRG.
7. Парфенюк Г.В., Лепилин А.В., Парфенюк И.В., Башков В.А. Гендерные особенности расположения дефектов боковых отделов зубных рядов, в зависимости от соматической патологии, инициировавшей хронические болезни почек // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 37–41. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-37-41. EDN WZBBDZ.
8. Майоров Р.В., Дербенев Д.П., Озерова И.В., Нежданова Е.В. Влияние частых респираторных заболеваний на уровень белковых фракций у детей младшего школьного возраста (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 42–43. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-42-43. EDN MIPBNB.
9. Хабаров С.В., Андреевская Т.В. Инозитол: влияние на репродуктивную систему (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 44–49. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-44-49. EDN JBBYTG.
10. Выборная К.В., Семенов М.М., Раджабканиев Р.М., Коростелева М.М., Назаренко А.С., Никитюк Д.Б. Оценка состава тела, соматотипологического профиля и показателей основного обмена членов молодежной сборной команды Российской Федерации по академической гребле в аспекте полового диморфизма // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 50–54. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-50-54. EDN CHUXFQ.
11. Федоров Д.В., Киргизова О.Ю., Дугина Т.А., Агасаров Л.Г. Оценка эффективности миофасциального релиза у беременных с болями в нижней части спины // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 55–58. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-55-58. EDN EDFFAK.
12. Конторщикова А.С., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Михалёва Л.М. Варианты оссификации легких при

вирусном поражении легких COVID-19 и при патологии сердечно-сосудистой системы // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 59–61. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-59-61. EDN BXERDK.

13. Никитюк Д.Б., Гайворонский И.В., Криштоп В.В., Никонорова В.Г., Семенов А.А. Наукометрический анализ русскоязычной публикационной активности по данным платформы eLibrary.ru по тематике «анатомия человека и животных» с 2018 по 2022 годы // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 62–68. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-62-68. EDN VZUGHU.

14. Выборная К.В., Семенов М.М., Раджабкадиев Р.М., Крикун Е.Н., Никитюк Д.Б. Антропометрические характеристики и оценка уровня морфо-функционального развития методом индексов студентов-баскетболистов // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 69–75. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-69-75. EDN YESTEF.

15. Горбаченко В.И., Киреев Д.С., Захаров Н.А., Потапов В.В., Милтых И.С., Зенин О. Качественный экспресс-анализ жидких лекарственных препаратов путем измерения и сравнения величин тензиометрических показателей эталонных и опытных образцов с последующим нейросетевым моделированием // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 76–79. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-76-79. EDN OAQRIW.

16. Дадашев А.Ш., Зенин О.К., Милтых И.С., Кафаров Э.С. Математическая морфология внутриорганного артериального русла селезенки человека как самоподобной системы // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 80–83. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-80-83. EDN TLASNL.

17. Гладкова Е.В., Ульянов В.Ю., Ромакина Н.А., Титова Ю.И. Состояние системы цитокиновой регуляции и процессы ремоделирования коллагена I и II типов при 0-I стадиях первичного гонартроза // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 84–90. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-84-90. EDN VPDYBT.

18. Честнова Т.В., Шатиришвили М.И., Ромашкина Н.В., Руднева А.А. Эпидемиология люминального гормонозависимого рака молочной железы и роль молекулярно-генетического исследования гена PIK3CA (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 91–94. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-91-94. EDN FGMWBJ.

19. Коннов П.Е., Соколова А.А., Воронюк Т.В., Самойленко И.С., Музиева М.И. Кардиореспираторная система жителей Югры при неинфекционных заболеваниях // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 95–98. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-95-98. EDN VATCCS.

20. Рагозин О.Н., Погоньшев Д.А., Радыш И.В., Шаламова Е.Ю., Погоньшева И.А. Возможные ошибки первого рода, связанные с изменением хронобиологических характеристик // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 1. С. 99–102.

№ 2

21. Борисов А.Г., Ахмадзас А.В., Ахмадзас К.А., Богомолов Д.В., Груздев Н.Н., Кучай А.А., Липин А.Н., Орлов А.Г., Соболев Р.С., Хохлова И.М., Эминов Я.П. Альтернативный конduit с контралатеральной нижней конечности при инфраингвинальных реконструкциях: факторы риска развития осложнений // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 6–9. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-6-9. EDN KLSOMQ.

22. Терехов А.Г., Панкрушева Т.А., Чекмарева М.С., Мишина Е.С., Зайцев А.И., Борзенков А.Д., Токмаков А.Д., Григорьян А.Ю. Оценка эффективности комбинации бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина в местном лечении кожных ран в условиях ишемии (экспериментальное исследование) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 10–13. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-10-13. EDN YDZNMU.

23. Касимова Е.А., Ермолаева А.И. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у больных рассеянным склерозом // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 14–18. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-14-18. EDN MHSSJJ.

24. Томаева К.Г., Гайдуков С.Н., Кокоев Л.А., Тедеева А.В. Состояние плода у беременных женщин с разными соматотипами // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 19–23. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-19-23. EDN ADANKL.

25. Махмудова З.К., Омарова Х.О., Курбанова С.Х., Будаичев Г.М.-А., Шанавазова М.Д. Распространенность и интенсивность кариеса зубов среди детей с умственной отсталостью // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 24–27. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-24-27. EDN VTDSPC.

26. Ившин В.Г., Цыбин А.А., Малафеев И.В., Белогазова А.В., Ившин М.В., Шутов И.Д., Щепетильников А.А., Дубинина А.В., Кузнецов П.В., Нестерова С.А. Анализ результатов применения чрезкожных желчеотводящих вмешательств у больных опухолевой механической желтухой в условиях пандемии COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 28–34. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-28-34. EDN DWQTEH.

27. Дзидзава И.И., Котив Б.Н., Джафаров А.А., Бугаев С.А., Солдатов С.А., Слободяник А.В., Смородский А.В., Гусарова П.А., Щемелев А.А. Малоинвазивные методы лечения и профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен желудка у больных с синдромом портальной гипертензии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 35–43. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-35-43. EDN VYQRDP.

28. Курбанова С.Г., Смолькина А.В., Чебыкин С.Г., Барбашин С.И. Опыт лечения гнойных ран методом тангенциальной некрэктомии и аутодермопластики // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 44–47. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-44-47. EDN GFVAFY.

29. Новикова И.И., Шептунов М.С., Куликова О.М., Лобкис М.А., Романенко С.П., Кузьменко М.А. Анализ рисков нарушения здоровья у детей школьного возраста как инструмент профилактики нарушений осанки и зрения в общеобразовательных организациях // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 48–52. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-48-52. EDN RPYEGP.

30. Даильнев В.И., Толмачева К.А., Прилепа С.А. Клинический случай впервые выявленного инсулинзависимого СД (LADA), «не-классической» формы, у пациентки 61 года (случай из практики и обзор проблемы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 53–61. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-53-61. EDN QXAFZB.

31. Баринова И.А., Зорин Р.А., Жаднов В.А., Леонов Г.А., Буршинов А.О. Клинико-нейрофизиологические предикторы эффективности консервативного и хирургического лечения пояснично-крестцовых радикулопатий // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 62–67. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-62-67. EDN NIQQQM.

32. Ковалевская М.А., Кокорев В.Л., Филина Л.А., Владимировна Ю.В. Оценка эффективности лечения макулярного отека после факоэмульсификации // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 68–71. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-68-71. EDN PREDQO.

33. Левашова О.А., Еникеева Ф.Ш., Чернова К.В., Дружинина Т.А., Браева И.В., Кавтасьева Ю.А., Букина Т.А., Микляк Н.И. Анализ динамики лабораторных показателей пациента с тропической малярией тяжелого течения // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 72–77. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-72-77. EDN KAOXTN.

34. Шляпкина В.И., Куликов О.А., Аль-Хадж Аюб А.М., Агеев В.П., Якобсон Д.Э., Плешкова К.И. Оценка фотосенсибилизирующей активности эмульсионной формы природных фуранокумаринов в отношении 3D культуры клеток // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 78–81. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-78-81. EDN UCDJPE.

35. Агасаров Л.Г., Кончугова Т.В., Апханова Т.В., Дробышев В.А., Чесникова Е.И. Общие вопросы точечной электростимуляции (введение в проблему) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 82–86. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-82-86. EDN DMLDТТ.

36. Выборная К.В., Раджабкадиев Р.М., Никитюк Д.Б. Динамика состава тела баскетболистов с учетом особенностей физической нагрузки и рациона питания // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 87–95. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-87-95. EDN QNRWLT.

37. Свиридов Д.В., Ануфриева Е.И., Макеева А.В., Болотских В.И., Филин А.А., Сертаков И.А. Заболевания эндокринной системы. Аутоиммунный полигландулярный синдром (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 96–99. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-96-99. EDN OSURQV.

38. Шарнин М.М. Библиометрический анализ и обзор трендовых тем по биоинформатике в коллекции PubMed (научный обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 100–105. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-100-105. EDN OYLJVK.

39. Савищева А.А., Яшин А.А. Геномное моделирование для целей исследования высокочастотного низкоинтенсивного электромагнитного облучения биообъекта. Часть I: постановка задачи и анализ известных результатов // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 106–113. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-106-113. EDN NIJSIS.

40. Савищева А.А., Яшин А.А. Геномное моделирование для целей исследования высокочастотного низкоинтенсивного электромагнитного облучения биообъекта. Часть II: вещественно-полевая структура ДНК во взаимодействии с внешними электромагнитными полями // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 114–119. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-114-119. EDN DDFQYY.

№ 3

41. Потапов В.Л., Дубоносов Ю.В., Шувалова А.Д. Использование эластичного интрамедуллярного армирования в лечении пациента с сочетанной травмой (случай из практики) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 6–9. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-6-9. EDN GTVTJS.
42. Харитонов Д.В. Конституциональные особенности достижения неполной клинко-эндоскопической ремиссии у детей с язвенной болезнью // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 10–12. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-10-12. EDN UHQIDQ.
43. Дуж А.Н., Овчинникова С.А., Требушевский В.М., Панфилова С.А., Лишнева Е.В., Кареева Ю.Г. Анализ готовности стоматологических пациентов к телемедицине // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 13–17. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-13-17. EDN FTNEEB.
44. Данилина О.А. Прогнозирование риска пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 18–22. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-18-22. EDN RYAEAX.
45. Дементьева М.А., Гумилевская О.П., Гумилевский Б.Ю. Механизмы патогенеза и биологической терапии хронического полипозного риносинусита (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 23–28. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-23-28. EDN RNLGVE.
46. Григорьева В.А., Борисов В.В., Севбитов А.В., Даньшина С.Д., Филиппенко С.Е. Применение современных компьютерных технологий в практике врача-стоматолога (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 29–33. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-29-33. EDN YLSDFQ.
47. Водолацкий В.М., Долгалев А.А., Турсунова Н.С., Наже М.Ю. Изучение длины бокового сегмента зубной дуги у детей с постоянным прикусом // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 34–36. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-34-36. EDN TZVARU.
48. Кулешова С.В., Хабаров С.В., Денисова О.В., Лёшкина Г.В. Ложноотрицательные результаты при цервикальном скрининге: проблемы, решения, перспективы (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 37–46. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-37-46. EDN VBUXDM.
49. Яковлева Д.М., Ярцев П.А., Благовестнов Д.А., Левитский В.Д., Арутунян А.С. Пути улучшения результатов хирургического лечения неосложненных паховых грыж и восстановления после оперативного вмешательства (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 47–54. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-47-54. EDN QVIKJ.
50. Абдулазизов И.Г., Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Баринов О.В., Солдатов С.А., Щемелев А.А., Гусарова П.А., Вартукян Э.Р. Современные методы диагностики и лечения кистозных новообразований печени (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 55–61. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-55-61. EDN AEZMGN.
51. Алиев М.А., Сафаров С.Ю., Гереева З.К., Магомедов М.С. Новые технические возможности в лечении гнойно-некротических поражений пальцев при синдроме диабетической стопы // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 62–67. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-62-67. EDN PPGNQX.
52. Чурсина О.В. Разработка и внедрение метода прогнозирования ранних преждевременных родов в I триместре беременности // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 68–70. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-68-70. EDN VOBTXS.
53. Чибирова Т.Т., Скупневский С.В., Кокаев Р.И., Епхийев А.А., Савельев Р.В. Ускорение процессов эпителизации кожи у крыс под воздействием моноклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 71–74. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-71-74. EDN IOTMDH.
54. Выборная К.В. Результаты оценки состава тела боксеров различных спортивных разрядов и званий // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 75–82. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-75-82. EDN SLHPDL.
55. Дерюгина А.В., Бояринов Г.А., Ястребов П.В., Шабалин М.А., Князева Е.А. Влияние рыбьего жира и озонированного рыбьего жира на клинко-лабораторные показатели красной крови и функциональную активность крыс при сверхпороговой физической нагрузке в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 83–89. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-83-89. EDN JHGBQO.
56. Зоткин Д.А., Кислов М.А., Акулиничев Е.А., Фокин М.М., Атлас Е.Е., Райтер М.Б. Ситуационные особенности образования повреждений при взрывной травме в замкнутом пространстве в зависимости от дистанции (расстояния от эпицентра детонации взрывчатого вещества) // Вестник новых медицинских технологий. 2024.

№ 3. С. 90–97. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-90-97. EDN YATVAR.

57. Павлуш Д.Г., Павлуш Е.Н., Еремеева А.С., Ковалева И.В. Экспрессия p53 и ее корреляция с маркером PCNA при полипозном риносинусите // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 98–101. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-98-101. EDN QZFFFM.

58. Честнова Т.В., Ермаченко Т.Ю., Васюкова Л.Ю. Влияние оперативности исследования системы гемостаза на результаты анализов // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 102–106. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-102-106. EDN OETRNT.

59. Казачков Е.Л., Сергийко С.В., Ильина Т.Е., Сафронова И.В., Лукьянов С.А., Титов С.Е. Фолликулярная опухоль щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала: обоснование хирургической тактики // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 107–111. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-107-111. EDN VEDNAG.

60. Выборная К.В. Зависимость результатов оценки водных секторов организма и статуса гидратации от возраста и морфологических параметров мужчин-спортсменов командных игровых видов спорта // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 112–119. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-112-119. EDN HDWLAX.

61. Виденичкин Д.М. Динамика патофизиологических процессов у онкобольных с разным уровнем отражения болезни в психике // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 120–124. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-120-124. EDN XUXUIA.

62. Захватов А.Н., Яснецов В.В., Скачилова С.Я., Паршина А.Ю., Захаркин И.А., Симакина Е.А., Буданова А.В. Эффективность нового производного 3-гидроксипиридина в восстановлении метаболизма коллагена и соединительнотканых структур тканей сустава при посттравматическом артрите в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 125–129. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-125-129. EDN VIXKMV.

63. Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В., Степанова Т.В., Иванов А.Н. Изменение концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции и костной резорбции при лечении экспериментального пародонтита с использованием геля, содержащего альгинатные микрокапсулы серебра, загруженные метронидазолом // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 130–133. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-130-133. EDN MGDDOP.

64. Емельянова Ю.Г., Панкратов А.С., Хачумов М.В., Хачумов В.М., Чекалова Л.Р. Подходы к определению личностных черт и психологического состояния пользователей социальных сетей на основе анализа графического контента // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 134–138. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-134-138. EDN MDAYRI.

65. Савищева А.А., Яшин А.А. Геномное моделирование для целей исследования высокочастотного низкоинтенсивного электромагнитного облучения биообъекта. Часть III: объемная вещественно-полевая модель ДНК как приемника электромагнитного излучения // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 3. С. 139–144. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-3-139-144. EDN XYANDZ.

№ 4

66. Аралова М.В., Алимкина Ю.Н. Комплексный способ лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 6–10. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-6-10. EDN JNIOOF.

67. Адамян Г.Г., Подопригора А.В., Крючков М.А., Кожевников В.В., Маркосян З.С. Клинический случай применения полиэфирэфиркетона для изготовления бюгельного протеза с телескопической фиксацией с опорой на зубы и на дентальные имплантаты (случай из практики) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 11–13. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-11-13. EDN BAJZAM.

68. Мухамедов Д.Ю., Бочаров В.А., Ермилов О.В. К вопросу о практическом применении богатой тромбоцитами плазмы при патологии осевого скелета (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 14–22. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-14-22. EDN LSBBOK.

69. Цыбин А.А., Ившин В.Г., Башир М., Михеева М.Р., Нестерова С.А. Сравнительный анализ диагностики раннего периода острой стадии гематогенного остеомиелита у детей // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 23–33. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-23-33. EDN MNUKLE.

70. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Вены ворсинок хориона при гипоплазии плаценты // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 34–37. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-34-37. EDN UZFVXR.

71. Бароева А.Р. Патология структуры зубов как проявление дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 38–43. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-38-

43. EDN DAXIBL.

72. Ремизова А.А., Битаров П.А., Гогичаева А.А., Ремизов Н.О. Факторы, влияющие на процесс ремоделирования костной ткани после проведенной дентальной имплантации (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 44–48. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-44-48. EDN HLPVRR.

73. Котралева К.В., Попов Е.А., Полунина О.С., Полунина Е.А. Исследование уровня белка теплового шока 70 при артериальной гипертензии на фоне астраханской риккетсиозной лихорадки // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 49–53. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-49-53. EDN TLGPYA.

74. Леднева Е.Д., Бавыкина И.А., Перцева М.В., Бавыкин Д.В., Титова Л.А., Припутневич Е.Д. Методы диагностики костных изменений при дисплазии соединительной ткани у детей (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 54–59. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-54-59. EDN NYFOOR.

75. Копытов А.А., Оганесян А.И., Малиновский Ф.Е., Копытов А.А., Оганесян А.А. Рентгенологическое обоснование анатомической области верхней челюсти наиболее предпочтительной для эволюционно обусловленной редукции жевательного аппарата // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 60–66. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-60-66. EDN XJJYPU.

76. Митрофанова И.С., Столбова М.В., Логинова Л.В., Зеленцова Л.Р. Ведение сложных нарушений ритма у пациентки с некомпактным миокардом (случай из практики) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 67–70. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-67-70.

77. Епхийев А.А., Хабаров С.В., Денисова О.В. Патоморфологические аспекты неразвивающейся беременности на ранних сроках после использования экстракорпорального оплодотворения // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 71–77. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-71-77. EDN VIKPYK.

78. Грачев Д.С., Петров В.С. Особенности пациентов старческого возраста с синдромом старческой астении и хронической сердечной недостаточностью // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 78–82. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-78-82. EDN NIWBCH.

79. Исаханова М.М., Атаев М.Г., Салпагарова А.А., Абдулмуслимова З.И., Асельдерова А.Ш., Атаева Д.М., Исаханова С.А., Джабаров Ф.А. Гендерные особенности липидного профиля при тиреоидных болезнях // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 83–87. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-83-87. EDN SRZQOC.

80. Морозов А.М., Максимов Д.А., Уткина В.А., Уткина А.А., Протченко И.Г. Возможности комплексной лучевой диагностики рака молочной железы (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 88–96. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-88-96. EDN GWZOCV.

81. Выборная К.В., Семенов М.М., Тимонин А.Н., Раджабканиев Р.М., Никитюк Д.Б. Оценка тренированности боксеров с помощью некоторых показателей биоимпедансного анализа состава тела // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 97–103. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-97-103. EDN TOSEWQ.

82. Оганесян Д.Х., Брин В.Б., Кабисов О.Т. Экспериментальная коррекция органическим селеном и малыми дозами цинка изменений параметров системной гемодинамики при никелевой интоксикации на фоне изменённого гомеостаза кальция // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 104–108. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-104-108. EDN JHJAGV.

83. Выборная К.В., Раджабканиев Р.М., Никитюк Д.Б. Компонентный состав тела баскетболистов – годичная динамика на фоне привычного пищевого рациона и физических нагрузок // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 109–113. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-109-113. EDN FIKMBA.

84. Федоров В.П., Холодов О.М., Гундарова О.П. Ранние изменения экстрапирамидных центров при аварийно повышенном радиационном фоне // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 114–118. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-114-118. EDN FLMXXQ.

85. Дайхес Н.А., Бахтин А.А., Туманова Е.Л., Сапегина О.А. Сравнительная характеристика CD68+ макрофагов в различных типах синоназальных папиллом // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 119–122. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-119-122. EDN MVFMXW.

86. Датиева Л.Р., Кайтмазова Н.К. Роль адипокинов в развитии воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме, современный взгляд (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 123–130. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-123-130. EDN WZUNVB.

87. Кончугова Т.В., Апханова Т.В., Стяжкина Е.М., Кульчицкая Д.Б., Яковлев М.Ю., Агасаров Л.Г., Марфина Т.В. Роль лечебной физкультуры в реабилитации пациентов с постмаст-эктомической лимфедемой верхних конечностей (современный взгляд) (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 131–138. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-131-138. EDN SLDAPJ.

88. Роденко Н.А., Васильева Т.И., Глушников В.А., Вакарина Л.Д., Грачев В.А., Дегтева Ю.В., Бледных О.В. Изменение антибактериального эффекта бензилпенициллина натриевой соли после воздействия на препарат

импульсным магнитным полем в широком диапазоне напряженностей // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 139–144. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-139-144. EDN XLSANZ.

89. Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н., Ветшев Ф.П. Возможность применения диагностические критериев, выработанных с использованием высокоточных охлаждаемых матричных ИК камер, в диагностических системах на основе современных портативных неохлаждаемых ИК камер // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 145–149. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-145-149. EDN PHBWDR.

90. Дронова Е.В., Светлова С.Ю., Арсеньев А.А. Итоги деятельности журнала «Вестник новых медицинских технологий» (краткий обзор к 30-летию медицинской науки и образования в Тульской области и 30-летию со дня основания журнала) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 4. С. 150–152. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-4-150-152. EDN VCNKGZ.

**К статье авторов: А.А. Савищева, Г.С. Маль, В.А. Хачатрян.
«Гипертриглицеридемия – современное состояние вопроса: эпидемиология, современный
взгляд на проблему лечения (обзор литературы)»
(С. 74–82)**

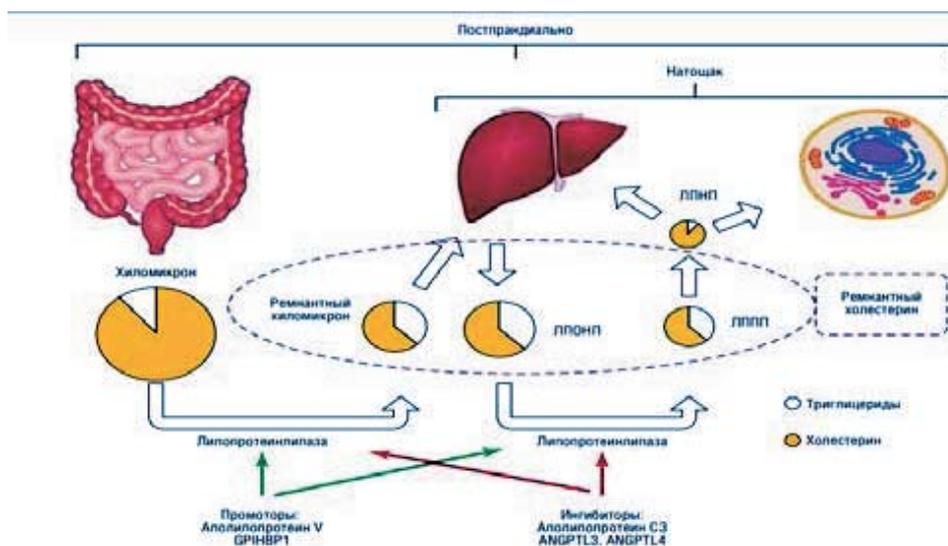
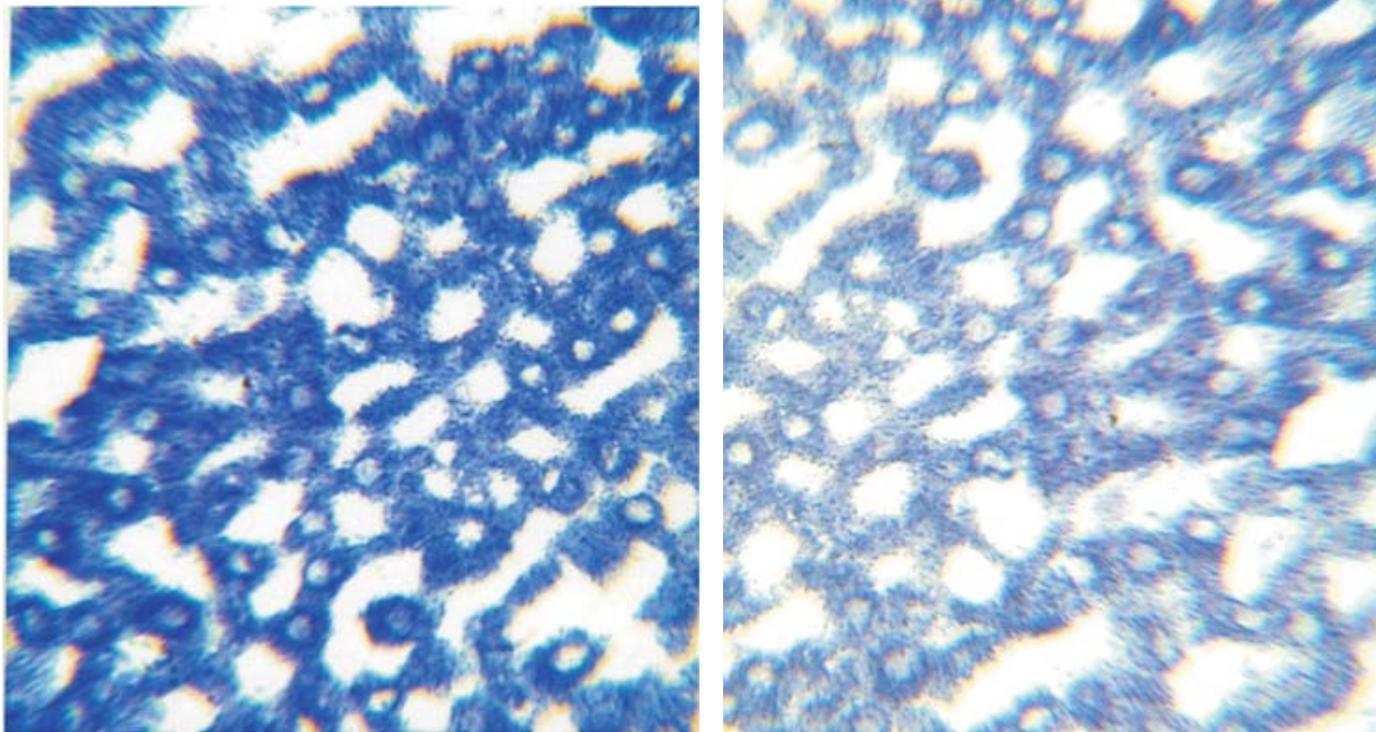


Рис. Метаболизм триглицеридов [2]

**К статье авторов: И.И. Малышев, О.В. Альпидовская, Л.П. Романова.
«Влияние милдроната на пролиферацию гепатоцитов и на активность ферментов
печени крыс при физической нагрузке различной интенсивности»
(С. 126–129)**



**Рис. Активность СДГ в цитоплазме гепатоцитов печени крыс через 10 суток после
интенсивной физической водной нагрузки: а) при участии в эксперименте милдроната;
б) при отсутствии в эксперименте милдроната. Окраска тетразолиевым методом
(З. Ллойд, Р. Госсрау, Т. Шиблер), ×900**

**К статье авторов: Т.А. Румянцева, В.Е. Варенцов, Р.О. Пугачев, Д.И. Курицын.
«Влияние смены механизмов миграции прогениторов на интенсивность пролиферации в
ростральном потоке у крыс»
(С. 130–133)**

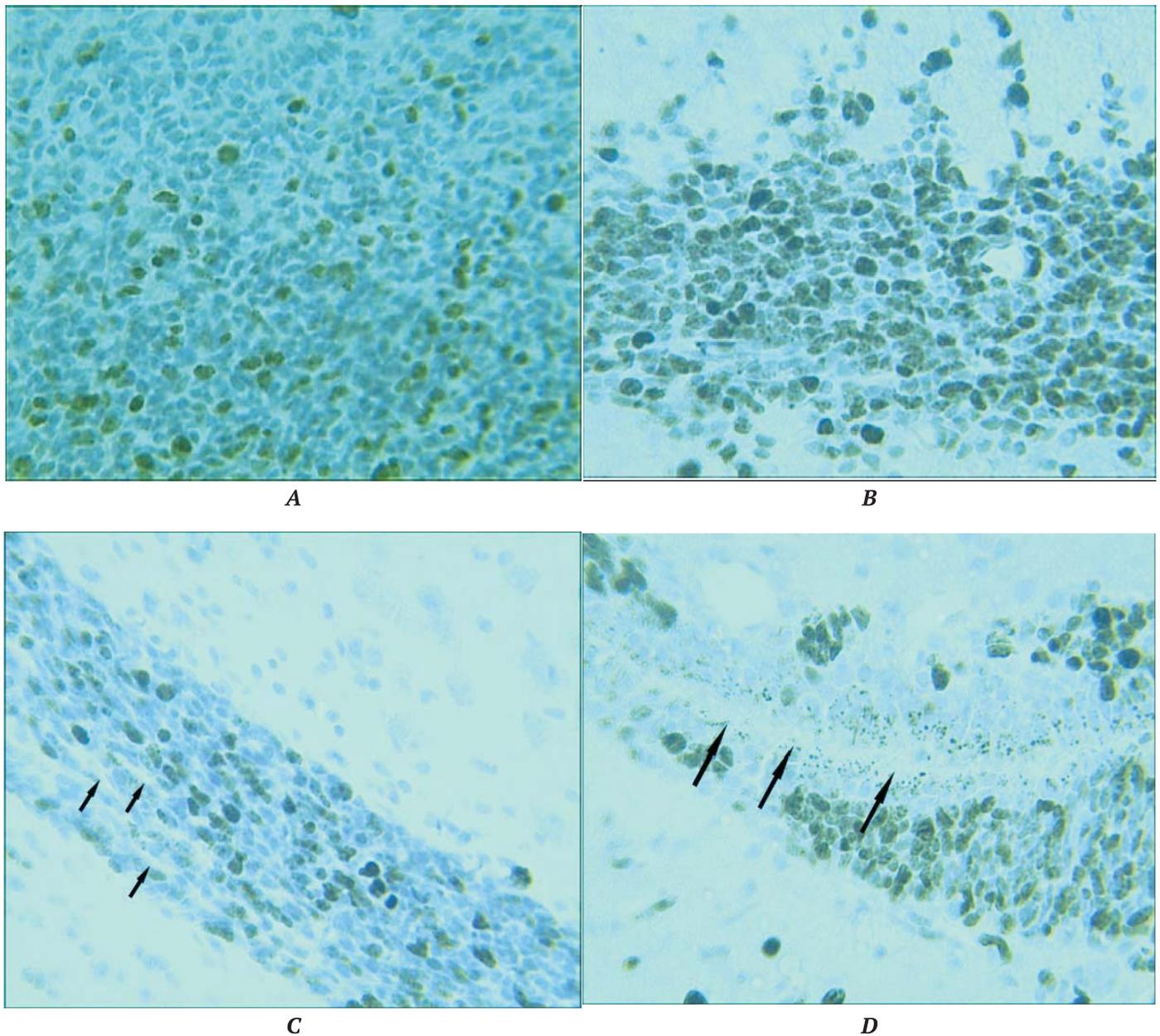


Рис. РМП крысы разного возраста. Экспрессия Ki67. А. Проксимальный отдел РМП, плод крысы P22. Мелкие негативные (синие) и Ki67 позитивные ядра (коричневые). В. Проксимальный отдел РМП, возраст 7 суток. Высокий ИП. Цепочки клеток, мигрирующих вдоль потока. Полиморфные позитивные ядра клеток. С. Дистальный отдел РМП, возраст 14 суток. Снижение ИП, в толще РМП формируются сосуды (стрелки). D. Колено потока, возраст 14 суток. Остаток эмбрионального желудочка (стрелки). Микрофото, об. 40, метод иммуногистохимического выявления экспрессии Ki67, пероксидазная метка. Докраска гематоксилином Майера