

Периодическое теоретическое и научно-практическое издание

ISSN 2075-4094

DOI 10.24412/issn.2075-4094

**ВЕСТНИК НОВЫХ
МЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ.
Электронное издание**

* * *

**JOURNAL OF NEW
MEDICAL
TECHNOLOGIES,
eEdition**

№6, Том 16, 2022 г.

16+

RUSSIA, TULA

Форма периодического распространения: сетевое издание. Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-76125 от 03 июля 2019 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar, Semantic Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».
Перечень ВАКа РФ от 22.10.2022 - п. 522

Журнал основан в г. Туле в 2007 г. Выходит 6 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Тульский государственный университет,
Тульская региональная общественная организация содействия развитию науки и техники "Академия медико-технических наук".

ИЗДАТЕЛЬ: Тульский государственный университет.

ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор:

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

Зам. главного редактора:

Хромушин Виктор Александрович – д.б.н., к.т.н. (Тула).

Ответственный секретарь: Е.В. Дронова

Компьютерный дизайн, верстка и правка: С.Ю. Светлова

Цель электронного издания: информирование о научных достижениях.

Задачи электронного издания: ознакомление научных работников, преподавателей, аспирантов, организаторов здравоохранения, врачей и фармацевтов с достижениями в области новых медицинских технологий.

Тематические направления: акушерство и гинекология, внутренние болезни, кардиология, нервные болезни, стоматология, хирургия, ревматология, пульмонология, гигиена, анатомия человека, патологическая анатомия и физиология, фармакология, клиническая фармакология, клиническая лабораторная диагностика, восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия. В издании также отражены основные направления и результаты деятельности медицинского института Тульского государственного университета.

Отрасли науки:

Медицинские науки, группы:

- клиническая медицина;
- профилактическая медицина;
- медико-биологические науки.

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д.12; ТулГУ, мединститут, тел. (4872)73-44-73, e-mail: vnmt@yandex.ru или editor@vnmt.ru, сайт: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html.

АДРЕС ИЗДАТЕЛЬСТВА: 300600, Тула, пр. Ленина, 95

Дата выхода в свет: 29.12.2022

РЕДАКЦИЯ

Форма периодического распространения: сетевое издание. Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-76125 от 03 июля 2019 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar, Semantic Scholar, и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка». Перечень ВАКА РФ от 22.10.2022 - п. 522

DOI:10.24412/issn.2075-4094 ISSN 2075-4094

Главный редактор:

Хадарцев Александр Агубечирович д.м.н., профессор, руководитель научно-образовательного центра новых медицинских технологий медицинского института, Тульского государственного университета (Тула)

Зам. главного редактора:

Хромушин Виктор Александрович д.б.н., к.т.н., Тульская региональная общественная организация содействия развитию науки и техники "Академия медико-технических наук"

Редакционная коллегия:

- Агасаров Лев Георгиевич д.м.н., профессор, зав. отделом рефлексотерапии НМИЦ «Реабилитация и курортология» Минздрава России, профессор кафедры восстановительной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)
- Атлас Елена Ефимовна д.м.н., доцент, зав. кафедрой "Анатомия и физиология человека" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
- Борсуков Алексей Васильевич д.м.н., профессор, руководитель Проблемной научно-исследовательской лаборатории "Диагностические исследования и малоинвазивные технологии" и профессор кафедры факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии, зав. городским отделением диагностических и малоинвазивных технологий МЛПУ "Клиническая больница №1" (Смоленск)
- Борисова Ольга Николаевна д.м.н., доцент, и.о. директора медицинского института, зав. кафедрой "Внутренние болезни" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
- Беляева Елена Александровна д.м.н., профессор кафедры "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)
- Булгаков Сергей Александрович д.м.н., профессор, член Российской гастроэнтерологической ассоциации (Москва), профессор кафедры Организации медико-биологических исследований РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)
- Волков Валерий Георгиевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Акушерство и гинекология" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
- Воронцова Зоя Афанасьевна д.б.н., профессор, зав. кафедрой "Гистология" Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко (Воронеж)
- Веневцева Юлия Львовна д.м.н., зав. кафедрой "Профилактика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
- Гонтарев Сергей Николаевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии медицинского института Белгородского государственного университета (Белгород)
- Гусейнов Ариф Зияд Оглы д.м.н., профессор, зав. каф. хирургии и онкологии с курсом клинической маммологии ЧОУ ДПО "Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева" (Санкт-Петербург), профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО "Тульский государственный университет"
- Зарубина Татьяна Васильевна член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской кибернетики и информатики ГБОУ ВО "Российский научный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава (Москва), зам. директора по информатизации в здравоохранении ЦНИИОИЗ Минздрава России (Москва)
- Зилов Вадим Георгиевич академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. интегративной медицины ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва)
- Иванов Денис Викторович д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории фитотерапии и хронопатологии ИБМИ ВНЦ РАН (Владикавказ)
- Киреев Семен Семенович д.м.н., профессор, директор центра повышения квалификации и переподготовки кадров в области медицины, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
- Китиашвили Ираклий Зурабович д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Анестезиологии и реаниматологии" ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, главный анестезиолог-реаниматолог МЗ Астраханской области
- Козырев Олег Анатольевич д.м.н., профессор, проректор по учебной и воспитательной работе ГБОУ ВО "Смоленская медицинская академия" Минздрава России (Смоленск)
- Колесников Сергей Иванович академик РАН, д.м.н., профессор, президент Ассоциации производителей фармацевтической продукции и медицинских изделий (Москва)
- Ластовецкий Альберт Генрихович д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения развития медицинской помощи и профилактики ФГУ "ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения", зам. руководителя ТК468 при ФГУ "ЦНИИОИЗ", эксперт по стандартизации Ростехрегулирования, эксперт аналитического

| | |
|--|---|
| | управления при Правительстве РФ (Москва) |
| Малыгин Владимир Леонидович | д.м.н., профессор, зав. кафедрой психологического консультирования и психотерапии "Московского государственного медико-стоматологического университета", руководитель центра психотерапии (Москва) |
| Миненко Инесса Анатольевна | д.м.н., профессор, профессор кафедры интегративной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва) |
| Наумова Эльвина Муратовна | д.б.н., АНО НОЦ ИМ "ФАРМА-2030" (Москва) |
| Никитюк Дмитрий Борисович | член-корресп. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУН "Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи" (Москва) |
| Несмеянов Анатолий Александрович | д.м.н., профессор, директор ООО "НОРДМЕД" (Санкт-Петербург) |
| Пальцев Михаил Александрович | академик РАН, д.м.н., начальник отдела Курчатовского института (Москва) |
| Полунина Ольга Сергеевна | д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ (Астрахань) |
| Сапожников Владимир Григорьевич | д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Педиатрия" медицинского института Тульского государственного университета (Тула) |
| Сороцкая Валентина Николаевна | д.м.н., профессор кафедры "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула) |
| Субботина Татьяна Игоревна | д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Общая патология" медицинского института Тульского государственного университета (Тула) |
| Тутельян Виктор Александрович | академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУН "Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи" (Москва) |
| Фудин Николай Андреевич | Член-корр. РАН, д.б.н., профессор, зам директора и зав. лабораторией системных механизмов спортивной деятельности ГУ "Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина" (Москва) |
| Хабаров Сергей Вячеславович | д.м.н., профессор кафедры "Акушерство и гинекология" Тульского государственного университета (Тула) |
| Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна | д.м.н., профессор, профессор кафедры "Акушерство и гинекология" Тульского государственного университета (Тула) |
| Хритинин Дмитрий Федорович | член-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры "Психиатрия и наркология" Первого медицинского государственного университета им. И.М. Сеченова (Москва) |
| Цыганков Борис Дмитриевич | академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова (Москва) |
| Честнова Татьяна Викторовна | д.б.н., зав. кафедрой "Санитарно-гигиенические и профилактические дисциплины" медицинского института Тульского государственного университета (Тула) |
| Чучалин Александр Григорьевич | академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва) |
| Ответственный секретарь: Е.В. Дронова | |
| Компьютерный дизайн, верстка и правка: С.Ю. Светлова | |

Редакционный совет:

| | |
|-----------------------------------|--|
| Айламазян Эдуард Карпович | академик РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии имени Д.О.Отта (Санкт-Петербург) |
| Жеребцова Валентина Александровна | д.б.н., директор Центра детской психоневрологии, профессор кафедры "Профилактика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета |
| Марийко Владимир Алексеевич | д.м.н., профессор кафедры "Хирургические болезни" медицинского института Тульского государственного университета (Тула) |
| Мидленко Владимир Ильич | д.м.н., профессор, директор Института медицины, экологии и физической культуры, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии и реанимации, травматологии и ортопедии, урологии ФГБОУ УлГУ (Ульяновск) |
| Минаков Евгений Иванович | д.т.н., профессор, начальник медицинского информационно-аналитического центра Тульского государственного университета (Тула) |
| Чамсутдинов Наби Умматович | д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии Дагестанского государственного университета (Махачкала) |
| Kofler Walter Wolgan | доктор медицины, профессор, Медицинский университет Инсбрук, Австрия; Социальная медицина и школа здравоохранения, профессор кафедры нормальной физиологии МГМУ им. И.М.Сеченова |
| Weidong Pan | PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China), Learning Management Systems Developer (Китай) |

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

300028, Тула, ул. Смидович, 12; Мединститут Тульского государственного университета
Телефон: (4872) 73-44-73 Факс: (4872) 73-44-73
E-mail: vnmt@yandex.ru или editor@vnmt.ru http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html

СОДЕРЖАНИЕ

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
CLINICAL MEDICINE**

- АЛИКОВА С.К., БУРДУЛИ Н.М., ТАДТАЕВА Д.Я., РАНЮК Л.Г., МАМИЕВА С.Ч.**
ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ 7
ALIKOVA S.K., BURDULI N.M., TADTAEVA D.Y., RANUK L.G., MAMIEVA S.C.
STUDY OF GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME
- ЛИЩУК А.Н., КАРПЕНКО И.Г., ЭЛИАС М.Х., МУЛЛАГАЛИЕВ Д.Р., ПЕТРОСЯН С.С.,
ИВАНОВ Д.В.**
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИБРИДНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ МИННО-
ВЗРЫВНЫХ И ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЯХ СЕРДЦА 19
**LISCHUK A.N., KARPENKO I.G., ELIAS M.H., MULLAGALIEV D.R., PETROSYAN S.S.,
IVANOV D.V.**
THE USE OF HYBRID MEDICAL TECHNOLOGIES IN MINE BLAST AND GUNSHOT
WOUNDS OF THE HEART
- ДЗАСОХОВ А.С., КОСТИН А.А., АСТАШОВ В.Л., ТУРИЕВ А.В., УСКОВ А.Д.**
ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ВНУТРИБРЮШНОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ В
ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ 29
DZASOKHOV A.S., KOSTIN A.A., ASTASHOV V.L., TURIEV A.V., USKOV A.D.
CHARACTERISTICS OF ADVERSE EVENTS DURING THE INTRAPERITONEAL
AEROSOL CHEMOTHERAPY UNDER PRESSURE DURING THE COMBINED
TREATMENT OF OVARIAN CANCER
- ИВАНОВ Ф.В., КОТИВ Б.Н., ГУМИЛЕВСКИЙ Б.Ю.**
ДИАГНОСТИКА АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА 37
IVANOV F.V., KOTIV B.N., GUMILEVSKY B.Y.
DIAGNOSING ABDOMINAL SEPSIS
- ТАГИЛЬЦЕВА Е.В., ПЕТРОВА Т.Г., ВАНЮНИНА В.В., БОРОДИНА Н.Б.**
ВАЛИДИЗАЦИЯ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА «COVID-19
PERITRAUMATIC DISTRESS INDEX» (CPDI) И ПЕРЕВОД В УНИВЕРСАЛЬНЫЙ
ОПРОСНИК «ИНДЕКС ПЕРИТРАВМАТИЧЕСКОГО ДИСТРЕССА» 45
TAGILTSEVA E.V., PETROVA T.G., VANYUNINA V.V., BORODINA N.B.
VALIDATION OF THE RUSSIAN VERSION OF THE QUESTIONNAIRE «COVID-19
PERITRAUMATIC DISTRESS INDEX» (CPDI) AND THE TRANSFER TO THE UNIVERSAL
QUESTIONNAIRE «INDEX OF PERITRAUMATIC DISTRESS»

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
PROPHYLACTIC MEDICINE**

- ДЕВРИШОВ Р.Д., СКОБЛИНА Н.А.**
ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА У АСТРАХАНСКИХ ШКОЛЬНИКОВ 52
DEVRIKHOV R.D., SKOBLINA N.A.
BODY MASS INDEX IN ASTRAKHAN SCHOOLCHILDREN
- ДЕВРИШОВ Р.Д.**
МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ШКОЛЬНИКОВ АСТРАХАНИ 55
DEVRIKHOV R.D.
LONG-TERM DYNAMICS OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF SCHOOLCHILDREN IN
ASTRAKHAN
- МИЛУШКИНА О.Ю., ЛЕВУШКИН С.П., ЖУКОВ О.Ф., СКОБЛИНА Н.А.,
СКОБЛИНА Е.В.**
РЕГИОНАЛЬНЫЕ СЦЕНАРИИ РОСТА И РАЗВИТИЯ РОССИЙСКИХ ШКОЛЬНИКОВ В
2020-Х ГОДАХ 60

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ
MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

| | |
|---|-----|
| БАЛКО А.С., ВЕНЕВЦЕВА Ю.Л., ТАРАСОВА Т.А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА СО СПОРТИВНЫМ АНАМНЕЗОМ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА | 66 |
| BALKO A.S., VENEVTSEVA YU.L., TARASOVA T.A. PHYSICAL REHABILITATION'S EFFECTIVENESS IN FORMER ATHLETES OF DIFFERENT AGES WITH MUSCULOSKELETAL IMPAIRMENT | |
| ИСХАКОВА А.Г., ТОРОПОВСКИЙ А.Н., ПАВЛОВА О.Н., ГУЛЕНКО О.Н., КОМАРОВА М.В., ВАРФОЛОМЕЕВА Л.Г., ДЕВЯТКИН А.А. ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ С ГЕНОТИПАМИ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С УСТАНОВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ «ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ» | 70 |
| ISHAKOVA A.G., TOROPOVSKIY A.N., PAVLOVA O.N., GULENKO O.N., KOMAROVA M.V., VARFOLOMEEVA L.G., DEVIATKIN A.A. ASSESSING THE RELATIONSHIP BETWEEN DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSION AND POLYMORPHIC GENE GENOTYPES IN PATIENTS DIAGNOSED WITH DIABETIC RETINOPATHY | |
| АГАСАРОВ Л.Г., КОНЧУГОВА Т.В., АПХАНОВА Т.В., КУЛЬЧИЦКАЯ Д.Б. ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОФОРЕЗА МАЗИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ПЧЕЛИНЫЙ ЯД, В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРИ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫХ ДОРСОПАТИЯХ | 80 |
| AGASAROV L.G., KONCHUGOVA T.V., ARKHAMOVA T.V., KULCHYTSKAY D.B. THE USE OF PHOTOPHORESIS OF OINTMENT CONTAINING BEE VENOM IN COMPLEX TREATMENT FOR LUMBOSACRAL DORSOPATHY | |
| САВЕЛЬЕВ Р.В., СКУПНЕВСКИЙ С.В. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ <i>IN VITRO</i> МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ | 84 |
| SAVELJEV R.V., SKUPNEVSKIY S.V. <i>IN VITRO</i> VISUALIZATION OF PLATELETS ACTIVATION USING FLUORESCENCE MICROSCOPY | |
| ГРЕБЕННИКОВА И.В., ЛИДОХОВА О.В., МАКЕЕВА А.В., БЕРДНИКОВ А.А., САВЧЕНКО А.П., БЛИНОВА Ю.В., ВОРОНЦОВА З.А. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ ПРИ <i>COVID-19</i> : РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 87 |
| GREBENNIKOVA I.V., LIDOKHOVA O.V., MAKEEVA A.V., BERDNIKOV A.A., SAVCHENKO A.P., BLINOVA YU.V., VORONTSOVA Z.A. HEMATOLOGICAL INDICES IN <i>COVID-19</i> : A RETROSPECTIVE STUDY | |
| ЧИБИРОВА Т.Т., КОКАЕВ Р.И. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАЗНЫХ ИСТОЧНИКОВ, В ПРОФИЛАКТИКЕ СТАРЕНИЯ И ОМОЛОЖЕНИИ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА (обзорная статья) | 92 |
| CHIBIROVA T.T., KOKAEV R.I. PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS OBTAINED FROM DIFFERENT SOURCES IN PREVENTION OF AGING AND REJUVENATION OF HUMAN SKIN (review article) | |
| ДЗАМПАЕВА Ж.В., ДАТИЕВА Ф.С., ТАКОЕВА Е.А., НАРТИКОЕВА М.И. КОРРЕКЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И МИКРОГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ КОМПЛЕКСНЫМ ФИТОАДАПТОГЕНОМ | 101 |
| DZAMPAYEVA ZH.V., DATIEVA F.S., TAKOEVA E.A., NARTIKOEVA M.I. CORRECTION OF CHRONIC SYSTEMIC LOW-INTENSITY INFLAMMATION IN METABOLIC SYNDROME WITH COMPLEX PHYTOADAPTOGENS | |

| | |
|---|-----|
| ТОКАРЕВ А.Р., БРОСАЛОВ А.С., КРИЦИН Д.А. ВЛИЯНИЕ ПРЕДСТАРТОВОГО СТРЕССА СПОРТСМЕНОВ РЕТРО-РАЛЛИ НА ИХ СПОРТИВНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ | 108 |
| ТОKAREV A.R., BRosalov A.S., KRITSIN D.A. INFLUENCE OF PRE-START STRESS OF RETRO-RALLY ATHLETES ON THEIR SPORTS RESULTS | |
| ЯКИМОВА Н.Л., ЛИЗАРЕВ А.В. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ | 113 |
| YAKIMOVA N.L., LIZAREV A.V. FUNCTIONAL DISORDERS IN THE ALBINO RAT BRAIN DURING THE MODELING EXPOSURED LEAD INTOXICATION IN COMBINATION WITH HYPOTHYROIDISM | |
| ЯСТРЕБЦЕВА И.П., АГАСАРОВ Л.Г., БЕЛОВА В.В., БЛЕКЛОВ С.В., КЮРЮГЛИЕВА Э.Т. ЗНАЧИМОСТЬ РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ ПАРЕЗАМИ ПРИ ВЕРТЕБРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ | 119 |
| YASTREBTSEVA I.P., AGASAROV L.G., BELOVA V.V., BLEKLOV S.V., KYURYUGLIEVA E.T. THE IMPORTANCE OF REFLEXOTHERAPY IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH PERIPHERAL PARESIS IN VERTEBROGENIC DISEASES | |
| МЕШТЕЛЬ А.В., МИРОШНИКОВ А.Б., СМОЛЕНСКИЙ А.В. СТАНДАРТИЗАЦИЯ ИЗМЕРЕНИЙ ПРИ ПОМОЩИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА ВО ВРЕМЯ ПРИЁМА ДОБАВОК КРЕАТИНА | 124 |
| MESHTEL A.V., MIROSHNIKOV A.B., SMOLENSKY A.V. STANDARDIZATION OF MEASUREMENTS USING BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS DURING CREATINE SUPPLEMENTATION | |
| КАРКУСОВА М.Д. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СЕРОТОНИНА (обзорная статья) | 133 |
| KARKUSOVA M.D. BIOLOGICAL EFFECTS OF SEROTONIN (review article) | |
| ФЕДОРОВ В.П., ГУНДАРОВА О.П., КВАРАЦХЕЛИЯ А.Г. ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ МОЗЖЕЧКА ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ | 140 |
| FEDOROV V.P., GUNDAROVA O.P., QUARATSKHELIA A.G. HISTOCHEMICAL CHANGES IN CERENERAL NEURONS AFTER VARIOUS REGIMES OF RADIATION EXPOSURE | |



ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

С.К. АЛИКОВА^{***}, Н.М. БУРДУЛИ^{**}, Д.Я. ТАДТАЕВА^{***}, Л.Г. РАНИЮК^{***}, С.Ч. МАМИЕВА^{***}

^{*} ИБМИ ВНЦ РАН (Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра
Российской академии наук), ул. Пушкинская, д 40, г. Владикавказ, 362019, Россия

^{**} ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, ул. Максима Горького, д. 83, г. Владикавказ, 362019, Россия

^{***} ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в РСО-Алания,
ул. Николаева, д. 26А, г. Владикавказ, 362021, Россия

Аннотация. Среди приоритетных проблем медицины метаболический синдром удерживает одно из лидирующих положений по причине высокой распространенности, наличию осложнений, ранней инвалидизации и преждевременной смертности. Научные исследования молекулярно-генетических факторов мс, поиск генов предрасположенности и анализ ассоциации их полиморфизмов с различными компонентами мс являются актуальными и своевременными. **Цель исследования** – изучить ассоциацию полиморфных маркеров G/T гена TCF7L2-2 (rs7903146), G/T гена TCF7L2-1 (rs 7903146), T/C гена CLOCK (rs1801260), C825T гена GNB3 (rs5443), C/G гена PER2 (rs934945) и TRP64ARG гена ADRB3 (rs4994) с метаболическим синдромом. **Материалы и методы исследования.** Проведено одноцентровое интервенционное поперечное одномоментное одновыборочное сравнительное исследование. Всем участникам исследования была проведена оценка антропометрических показателей по общепринятым методикам, индекс массы тела, Индекс НОМА-R, АД, ЧСС, исследование уровня глюкозы, инсулина и липидов крови. Полиморфизмы генов TCF7L2-2 (rs7903146), G/T гена TCF7L2-1 (rs 7903146), T/C гена CLOCK (rs1801260), C825T гена GNB3 (rs5443), C/G гена PER2 (rs934945) и Trp64Arg гена ADRB3 (rs4994) тестировали методом полимеразной цепной реакции. **Результаты и их обсуждение.** Обследованы 155 пациентов с метаболическим синдромом и 40 практически здоровых добровольцев (71 (36,4%) мужчин и 124 (63,6%) женщин). Средний возраст составил 45,3±8,2 лет. Показана сравнительно высокая частота встречаемости нескольких полиморфных вариантов соответствующих генов у больных метаболическим синдромом – генотипа G/T и генотипа T/T аллеля rs12255372 G/T гена TCF7L2-2 (p=0,016), генотипа C/T C825T гена GNB3 (rs5443) (p<0,001). Результаты исследования показали статистически значимое преобладание таких компонентов МС, как абдоминальное ожирение при наличии генотипа T/T rs7903146 G/T гена TCF7L2-1 (p=0,012) и rs12255372 G/T гена TCF7L2-1 (p=0,011), C/T rs5443 C825T гена GNB3 (p=0,02); артериальной гипертензии при наличии генотипа T/T rs7903146 G/T гена TCF7L2-1 (p=0,036), C/T rs5443 C825T гена GNB3 (p=0,04), нарушений липидного обмена при наличии генотипа T/T C825T гена GNB3 (p=0,009). **Заключение.** Полученные нами результаты демонстрируют взаимосвязь частоты ряда компонентов МС (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена, нарушения углеводного обмена) с носительством полиморфизма гена транскрипционного фактора 7 (rs7903146 и rs12255372 G/T гена TCF7L2), гена, кодирующего гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (rs5443 C825T гена GNB3), гена циркадного ритма 2 (rs934945 C/G гена PER2).

Ключевые слова: метаболический синдром, полиморфизм генов, TCF7L2-2, TCF7L2-1, CLOCK, GNB3, PER2, ADRB3.

STUDY OF GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME.

S.K. ALIKOVA^{***}, N.M. BURDULI^{**}, D.Y. TADTAEVA^{***}, L.G. RANUK^{***}, S.C. MAMIEVA^{***}

^{*} IBMI VNC RAS (Institute of Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center
Russian Academy of Sciences), Pushkinskaya str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia

^{**} North Ossetian State Medical Academy of the Ministry
of Health of the Russian Federation, 83 Maxim Gorky str., Vladikavkaz, 362019, Russia

^{***} FBUZ Center of Hygiene and Epidemiology in RSO-Alania, Nikolaeva str., 26A, Vladikavkaz, 362021, Russia

Abstract. Among the priority problems of medicine, metabolic syndrome holds one of the leading positions due to its high prevalence, the presence of complications, early disability and premature mortality. Scientific studies of molecular genetic factors of metabolic syndrome, the search for predisposition genes and the

analysis of the association of their polymorphisms with various components of metabolic syndrome are relevant and timely. **The research purpose** is to study the association of polymorphic markers G/T of the TCF7L2-2 gene (rs7903146), G/T of the TCF7L2-1 gene (rs 7903146), T/C of the CLOCK gene (rs1801260), C825T of the GNB3 gene (rs5443), C/G of the PER2 gene (rs934945) and Trp64Arg of the ADRB3 gene (rs4994) with metabolic syndrome. **Materials and methods.** A single-center interventional cross-sectional single-sample comparative study was conducted. All participants of the study were evaluated by anthropometric indicators according to generally accepted methods, body mass index (BMI), HOMA-R index, blood pressure, heart rate, glucose, insulin and blood lipids. Polymorphisms of genes TCF7L2-2 (rs7903146), G/T of the TCF7L2-1 gene (rs 7903146), T/C of the CLOCK gene (rs1801260), C825T of the GNB3 gene (rs5443), C/G of the PER2 gene (rs934945) and Trp64Arg of the ADRB3 gene (rs4994) were tested by polymerase chain reaction. **Results and its discussion.** 155 patients with metabolic syndrome and 40 practically healthy volunteers (71 (36.4%) men and 124 (63.6%) women) were examined. The average age was 45.3±8.2 years. A relatively high frequency of occurrence of several polymorphic variants of the corresponding genes in patients with metabolic syndrome – genotype G/T and genotype T/T allele rs12255372 G/T of the TCF7L2-2 gene (p=0.016), genotype C/T C825T of the GNB3 gene (rs5443) (p< 0.001). The results of the study showed a statistically significant predominance of such components of metabolic syndrome as abdominal obesity in the presence of the genotype T/T rs7903146 G/T of the TCF7L2-1 gene (p=0.012) and rs12255372 G/T of the TCF7L2-1 gene (p=0.011), S/T rs5443 C825T of the GNB3 gene (p=0.02); arterial hypertension in the presence of the genotype T/T rs7903146 G/T of the TCF7L2-1 gene (p=0.036), S/T rs5443 C825T of the GNB3 gene (p=0.04), lipid metabolism disorders in the presence of the genotype T/T C825T of the GNB3 gene (p=0.009). **Conclusion.** The results demonstrate the relationship of the frequency of a number of metabolic syndrome components (abdominal obesity, hypertension, lipid metabolism disorders, carbohydrate metabolism disorders) with the carrier polymorphism of the transcription factor 7 gene (rs7903146 and rs12255372 G/T of the TCF7L2 gene), the gene encoding guanine nucleotide binding protein beta-3 (rs5443 C825T of the GNB3 gene), the circadian rhythm 2 (rs934945 C/G of the PER2 gene).

Keywords: Metabolic syndrome, gene polymorphism, TCF7L2-2, TCF7L2-1, CLOCK, GNB3, PER2, ADRB3.

Обоснование. Проблема *метаболического синдрома* (МС) как ключевого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и фатальных осложнений является одной из приоритетных в современной фундаментальной и клинической медицине [3, 6, 15]. Наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития, как *сахарного диабета* (СД) типа 2, так и *артериальной гипертензии* (АГ). Кроме того, стоит отметить устойчивую тенденцию роста распространенности мс, принимающего характер пандемии, как среди взрослых, так и среди молодежи и подростков. МС и отдельные его компоненты встречаются приблизительно у четверти населения земли [2, 3, 5].

Доказано, что в развитии и прогрессировании АГ, СД 2-го типа, ожирения существенная роль отводится инсулинорезистентности. Действительно, ранее данный синдром рассматривался в контексте приобретенных нарушений обмена веществ и неправильного образа жизни. В последние десятилетия пристальное внимание исследователи уделяют изучению молекулярно-генетических факторов МС, поиску генов предрасположенности и анализу ассоциации их полиморфизмов с различными компонентами синдрома. Выявлены этнические особенности предрасположенности к развитию метаболического синдрома, что подтверждает роль генетических факторов. Имеются сообщения об ассоциации МС с полиморфизмом некоторых генов, продукты которых контролируют адипогенез, воспалительный процесс, углеводный и липидный обмен [1, 4, 8, 14]. Однако вклад их в возникновение различных компонентов МС требует дальнейшего изучения.

Учитывая высокую распространенность заболевания, снижение качества жизни больного, повышенную смертность пациентов в результате осложнений и стоимость терапии заболеваний, ассоциированных с МС, задачи по прогнозированию и изучению генетических основ МС имеют медицинское и экономическое значение.

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфных маркеров G/T гена TCF7L2-2 (rs7903146), G/T гена TCF7L2-1 (rs 7903146), T/C гена CLOCK (rs1801260), C825T гена GNB3 (rs5443), C/G гена PER2 (rs934945) и Trp64Arg гена ADRB3 (rs4994) с МС.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено с января 2019 г по декабрь 2021 г. на базе Республиканской Клинической больницы скорой медицинской помощи (РКБ СМП), а также ГБУЗ Поликлиники №1 г. Владикавказа РСО-Алания.

Изучалась одна популяция.

Критериями включения в группу с МС были (согласно международным критериям IDF): наличие обязательного критерия – центрального (абдоминального) ожирения (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин) и двух из дополнительных критериев (артериальная гипертензия ≥140/90 мм.рт.ст., повышение уровня триглицеридов ≥1,7 ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности <1,0 ммоль/л у мужчин, <1,2 ммоль/л – у женщин; повышение уровня

холестерина липопротеинов низкой плотности $>3,0$ ммоль/л; гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л [7]. Включались пациенты обоего пола от 34 до 58 лет.

Критерии исключения: острые инфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии декомпенсации, несоответствие возрасту, отказ от участия в исследовании.

Было проведено одноцентровое интервенционное поперечное одномоментное одновыборочное сравнительное исследование. Выборка формировалась из пациентов с МС (основная группа), обратившихся к терапевту поликлиники или стационара. Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту со значением индекса массы тела $18,5$ – $24,9$ кг/м².

Всем участникам исследования была проведена оценка антропометрических показателей по общепринятым методикам: роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер. При опросе фиксировались данные об образе жизни, характере питания, наследственности, сопутствующей патологии. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кеттле: масса тела (кг) / (рост(м))². Наличие ожирения диагностировалось при ИМТ ≥ 30 кг/м² (рекомендации Всемирной организации здравоохранения, ВОЗ). АД и ЧСС измерялись после пятиминутного отдыха в положении сидя, дважды с помощью автоматического тонометра *B. Well PRO-30* (Швейцария). Исследование уровня глюкозы, инсулина и липидов крови натощак проводилось с помощью прибора «Сапфир-400» (Япония) с использованием диагностических наборов *Diasys* (Германия). Индекс *HOMA-R* (*homeostasis model assessment – insulinresistance*), отражающий печеночную ИР, рассчитывался по формуле *Matthews D.R.* и соавт. *HOMA* = инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл) \times глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/22,5.

Генотипирование для определения однонуклеотидного полиморфизма (SNP) *G/T* гена *TCF7L2-2* (*rs7903146*), *G/T* гена *TCF7L2-1* (*rs 7903146*), *T/C* гена *CLOCK* (*rs1801260*), *C825T* гена *GNB3* (*rs5443*), *C/G* гена *PER2* (*rs934945*) и *Trp64Arg* гена *ADRB3* (*rs4994*) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью аллель-специфичных праймеров фирмы *Qiagen* на программируемом амплификаторе роторного типа *Rotor-gene Q* (*Qiagen*, Германия). ДНК выделялась из цельной крови, амплификация выполнялась в конечном объеме 25 мкл реакционной смеси. Для амплификации использовался набор реагентов для проведения ПЦР-РВ фирмы «Синтол» (Россия) и аллель-специфичные праймеры с флуоресцентным зондом фирмы *Qiagen* (Германия).

Статистический анализ проводился с использованием программы *StatTech v. 2.4.8* (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1 – Q3*). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Проведение исследований одобрено Этическим комитетом ИБМИ ВНЦ РАН (протокол №7 от 12.02.2019 г.). Информированное согласие было получено у всех пациентов.

Результаты и их обсуждение. С целью оценки вклада полиморфизма генов в формирование МС все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 155 (79,5%) пациентов с МС, 2-ю группу – 40 (20,5%) пациентов без МС (табл. 1). Средний возраст составил $45,3 \pm 8,2$ лет. Среди обследованных было 71 (36,4%) мужчин и 124 (63,6%) женщин. Проанализирована частота компонентов метаболического синдрома – ожирение имелось у 134 (69,4%) пациентов, артериальная гипертензия – у 143 (74,1%) пациентов, дислипидемия – у 111 (57,5%) больных, нарушения углеводного обмена – у 71 (36,4%) пациента.

Частота распределения генотипов генов-кандидатов у больных МС и лиц контрольной группы представлена в табл. 1. Следует отметить сравнительно высокую частоту встречаемости нескольких полиморфных вариантов соответствующих генов у больных МС – генотипа *G/T* (42,6%) и генотипа *T/T* (10,3%) аллеля *rs12255372 G/T* гена *TCF7L2-2* ($p=0,016$, в 2 раза чаще, чем в контрольной группе), генотипа *C/T* (45,2%) и генотипа *T/T* (10,3%) аллеля *rs7903146 G/T* гена *TCF7L2-1* ($p=0,03$). Также статистически значимые изменения по частоте отмечались при наличии генотипа *C/T* (48,4% в группе больных МС и 17,9% в контрольной группе) *C825T* гена *GNB3* (*rs5443*) ($p<0,001$). При оценке частоты *T/C* гена *CLOCK* (*rs1801260*), *C/G* гена *PER2* (*rs934945*) и *Trp64Arg* гена *ADRB3* (*rs4994*) в контрольной и основной группах статистически значимых различий установить не удалось ($p>0,05$).

Частота распределения генотипов генов-кандидатов у больных метаболическим синдромом и лиц контрольной группы

| Полиморфные гены | Генотип | Группы | | p |
|---------------------------------------|-------------|---------------------------|--------------------|---------|
| | | Контрольная группа (n=40) | Больные МС (n=155) | |
| G/T гена <i>TCF7L2-2</i> (rs12255372) | Генотип G/T | 9 (22,5) | 66 (42,6) | 0,016* |
| | Генотип G/G | 29 (72,5) | 73 (47,1) | |
| | Генотип T/T | 2 (5,0) | 16 (10,3) | |
| G/T гена <i>TCF7L2-1</i> (rs7903146) | Генотип C/T | 8 (20,0) | 70 (45,2) | 0,003* |
| | Генотип C/C | 30 (75,0) | 69 (44,5) | |
| | Генотип T/T | 2 (5,0) | 16 (10,3) | |
| T/C гена <i>CLOCK</i> (rs1801260) | Генотип T/C | 13 (34,2) | 73 (47,4) | 0,250 |
| | Генотип T/T | 23 (60,5) | 70 (45,5) | |
| | Генотип C/C | 2 (5,3) | 11 (7,1) | |
| C825T гена <i>GNB3</i> (rs5443) | Генотип C/T | 7 (17,9) | 74 (48,4) | <0,001* |
| | Генотип C/C | 28 (71,8) | 59 (38,6) | |
| | Генотип T/T | 4 (10,3) | 20 (13,1) | |
| C/G гена <i>PER2</i> (rs934945) | Генотип G/A | 11 (28,9) | 51 (40,8) | 0,176 |
| | Генотип G/G | 26 (68,4) | 65 (52,0) | |
| | Генотип A/A | 1 (2,6) | 9 (7,2) | |
| Trp64Arg гена <i>ADRB3</i> (rs4994) | Генотип T/C | 2 (5,0) | 6 (3,9) | 0,311 |
| | Генотип T/T | 35 (87,5) | 144 (93,5) | |
| | Генотип C/C | 3 (7,5) | 4 (2,6) | |

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

В табл. 2 представлен анализ компонентов МС в зависимости от различных генотипов G/T гена *TCF7L2*. Результаты показали статистически значимое преобладание таких компонентов МС, как абдоминальное ожирение при наличии генотипа T/T rs7903146 G/T гена *TCF7L2-1* ($p=0,012$) и rs12255372 G/T гена *TCF7L2-1* ($p=0,011$), а также артериальная гипертензия при наличии генотипа T/T rs7903146 G/T гена *TCF7L2-1* ($p=0,036$). При сравнении других компонентов МС, нарушений липидного, углеводного обмена, СД в зависимости от G/T гена *TCF7L2-1* и *TCF7L2-2*, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Доказано, что транскрипционный фактор 7, подобный второму (*TCF7L2*), и расположенный на длинном плече хромосомы 10, влияет на липидный обмен: является эффектором сигнального пути *Wnt*, участвует в дифференцировке адипоцитов, регуляции адипокинов и функции бета-клеток поджелудочной железы [1]. Полиморфизмы *TCF7L2* были идентифицированы как один из наиболее важных генетических предикторов диабета 2 типа в исследованиях общегеномных ассоциаций [8]. Аллель (T) гена *TCF7L2* rs7903146 (C/T), расположенный в интроне 4 *TCF7L2*, был связан с повышенным риском развития диабета 2 типа и является наиболее распространенным вариантом предрасположенности к диабету 2 типа во всем мире [14,24]. Этот вариант связан с повышенной экспрессией мРНК *TCF7L2* в поджелудочной железе [9]. Он увеличивает риск развития диабета 2 типа, влияя на секрецию инсулина, увеличивая глюконеогенез и резистентность к инсулину [9]. В нашем исследовании было показано воздействие данных полиморфизмов на липидный обмен, углеводный обмен, артериальную гипертензию – выявлено значимое преобладание таких компонентов МС, как абдоминальное ожирение при наличии генотипа T/T rs7903146 G/T гена *TCF7L2-1* и rs12255372 G/T гена *TCF7L2-1*, а также артериальная гипертензия при наличии генотипа T/T rs7903146 G/T гена *TCF7L2-1*. При анализе лабораторно-инструментальных показателей у больных МС в зависимости от наличия полиморфизма G/T гена *TCF7L2-2* (rs12255372) были выявлены существенные различия в уровне общего холестерина, уровне триглицеридов, индексе *НОМА*, при этом наиболее высокий уровень данных показателей, отмечен при мутантном генотипе T/T.

Анализ компонентов метаболического синдрома в зависимости от *rs7903146* и *rs12255372* G/T гена *TCF7L2*

| Компоненты МС | G/T гена <i>TCF7L2-1</i> (<i>rs7903146</i>) | | | p | G/T гена <i>TCF7L2-2</i> (<i>rs12255372</i>) | | | p |
|------------------------------|--|----------------|----------------|--------|--|----------------|----------------|--------|
| | Генотип C/T | Генотип C/C | Генотип T/T | | Генотип G/T | Генотип G/G | Генотип T/T | |
| Абдоминальное ожирение | 60(76,9) | 59(60,2) | 15 (88,2) | 0,012* | 57 (77,0) | 61 (60,4) | 16 (88,9) | 0,011* |
| Артериальная гипертензия | 63(80,8) | 65(66,3) | 15 (88,2) | 0,036* | 59 (79,7) | 68 (67,3) | 16 (88,9) | 0,058 |
| Нарушения липидного обмена | 50(64,1) | 52(53,1) | 9 (52,9) | 0,312 | 42 (56,8) | 58 (57,4) | 11 (61,1) | 0,945 |
| Нарушения углеводного обмена | 28(35,9) | 22(22,4) | 4 (23,5) | 0,130 | 24 (32,4) | 25 (24,8) | 5(27,8) | 0,535 |
| Сахарный диабет | 9 (11,5) | 7 (7,1) | 1 (5,9) | 0,537 | 7 (9,5) | 8 (7,9) | 2(11,1) | 0,879 |

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

Нами были проанализированы лабораторно-инструментальные показатели у больных метаболическим синдромом (табл. 3) в зависимости от наличия полиморфизма G/T гена *TCF7L2-2* (*rs12255372*). При анализе уровня биохимических показателей в зависимости от G/T гена *TCF7L2-2*, были выявлены существенные различия в уровне общего холестерина ($p=0,046$), уровне триглицеридов ($p=0,047$), индексе *НОМа* ($p=0,02$), при этом наиболее высокий уровень данных показателей, которые в таблице представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, отмечен при мутантном генотипе T/T.

При анализе таких биохимических показателей, как ИМТ, объем талии, уровень систолического и диастолического АД, уровня ЛПВП, ЛПНП, глюкозы, инсулина в зависимости от G/T гена *TCF7L2-2* (*rs12255372*), нам не удалось выявить значимых различий ($p > 0,05$).

Другим важным геном, участвующим в регуляции пищевого поведения, является *GNB3*, кодирующий гуанин-нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (*GNB3*), бета-субъединицу G-белка и расположенный на хромосоме 12 (12p13.31). G-белки играют ключевую роль в молекулярной сигнализации, обеспечивая в организме передачу сигнала между рецепторами и эффекторными белками, увеличивая внутриклеточную концентрацию ионов кальция (Ca^{2+}) [10]. Полиморфизм гена *GNB3* заключается в точечной замене оснований цитозина (C) на тимин (T) в 10-м экзоне. В результате альтернативного сплайсинга при носительстве аллеля T теряется 498-620 нуклеотидов в 9-м экзоне, и это приводит к укорочению синтезируемого белка, изменению его активности и нарушениям в передаче внутриклеточных сигналов. Полиморфизм *C825T* гена *GNB3* в целом ряде исследований был ассоциирован с увеличением частоты АГ. В частности, в исследовании *Danovitz M. et al.* [21] была подтверждена взаимосвязь между носительством аллеля T при ожирении и уровнем систолического артериального давления (АД). Носительство аллеля T при ожирении ассоциировалось с увеличением риска АГ в 1,5 раза. При этом носительство аллеля T также было ассоциировано с более высоким ИМТ [13].

В ряде исследований показано, что однонуклеотидный полиморфизм – замена оснований цитозин на тимин – *C825T* (*rs5443*) в 10-м экзоне, связан с гипертонической болезнью, кардиомиопатией, ожирением и ночной слепотой [10, 17, 22].

Результаты нашего исследования показали статистически значимое преобладание таких компонентов МС, как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена при наличии генотипа C/T *rs5443* *C825T* гена *GNB3*. При анализе уровня биохимических показателей в зависимости от *C825T* гена *GNB3* (*rs5443*), были выявлены существенные различия в показателе ИМТ, уровне систолического и диастолического АД, индексе *НОМа*, при этом наиболее высокий уровень индекса *НОМа*, отмечен при мутантном генотипе T/T.

Хорошо известно, что около 10% всех клеток нашего организма работают в циркадном ритме. Этот ритм осуществляется благодаря деятельности генов часов. Они обнаружены практически во всех тканях и органах человеческого организма (*CLOCK*, *BMAIL*). Молекулярные исследования последнего десятилетия выявили прямую связь между генами часов и регуляцией метаболизма, включая гомеостаз глюкозы [17], синтез липидов [22], адипогенез [20]. Два основных гена циркадной системы (*Clock/Bmal*) участвуют в дневной регуляции уровня глюкозы и триглицеридов [18], а *Bmal I* регулирует синтез липидов и адипогенез [*Shimba S. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis.* Нами не выявлены статистически значимые различия компонентов метабо-

лического синдрома, а также лабораторно-инструментальных показателей в зависимости от наличия *T/C* гена *CLOCK* (*rs1801260*).

Таблица 3

Основные показатели лабораторного и инструментального исследования пациентов в зависимости от наличия полиморфизма *G/T* гена *TCF7L2-2* (*rs12255372*)

| Компоненты МС | Категории | <i>G/T</i> гена <i>TCF7L2-2</i> (<i>rs12255372</i>) | | | <i>p</i> |
|--------------------------|---------------------------------|---|-----------------|----------|--|
| | | Ме | $Q_1 - Q_3$ | <i>n</i> | |
| ИМТ (кг/м ²) | Генотип <i>G/T</i> | 32,00 | 30,00 – 34,50 | 75 | 0,111 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 31,00 | 24,25 – 34,00 | 102 | |
| | Генотип <i>T/T</i> | 31,00 | 29,25 – 32,75 | 18 | |
| ОТ (см) | Генотип <i>G/T</i> | 90,00 | 87,00 – 104,50 | 75 | 0,071 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 87,00 | 80,00 – 96,00 | 102 | |
| | Генотип <i>T/T</i> | 95,00 | 87,25 – 98,00 | 18 | |
| АД с (мм. рт. ст.) | Генотип <i>G/T</i> | 160,00 | 150,00 – 170,00 | 75 | 0,075 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 157,50 | 121,25 – 168,75 | 102 | |
| | Генотип <i>T/T</i> | 160,00 | 150,00 – 177,50 | 18 | |
| АД д (мм. рт. ст.) | Генотип <i>G/T</i> | 90,00 | 90,00 – 95,00 | 75 | 0,192 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 90,00 | 80,00 – 100,00 | 102 | |
| | Генотип <i>T/T</i> | 90,00 | 90,00 – 100,00 | 18 | |
| ХС (ммоль/л) | Генотип <i>G/T</i> | 5,80 | 5,60 – 6,60 | 75 | 0,046* |
| | Генотип <i>G/G</i> | 5,70 | 5,40 – 6,40 | 102 | |
| | Генотип <i>T/T</i> | 5,95 | 5,53 – 6,70 | 18 | |
| ТГ (ммоль/л) | Генотип <i>G/T</i> | 1,92 | 0,94 – 2,4 | 75 | 0,047* |
| | Генотип <i>G/G</i> | 1,94 | 0,96 – 2,42 | 102 | |
| | Генотип <i>T/T</i> | 1,95 | 0,97 – 2,43 | 18 | |
| ЛПВП (ммоль/л) | Генотип <i>G/T</i> | 1,17 | 0,84 – 1,66 | 75 | 0,394 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 1,18 | 0,8 – 1,71 | 102 | |
| | Генотип <i>T/T</i> | 1,19 | 0,86 – 1,66 | 18 | |
| ЛПНП (ммоль/л) | Генотип <i>G/T</i> | 2,90 | 2,70 – 3,40 | 75 | 0,696 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 2,87 | 2,67 – 3,40 | 102 | |
| | Генотип <i>T/T</i> | 2,88 | 2,80 – 3,17 | 18 | |
| Глюкоза (ммоль/л) | Генотип <i>G/T</i> | 5,60 | 5,00 – 6,50 | 75 | 0,315 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 5,60 | 5,20 – 6,40 | 102 | |
| | Генотип <i>T/T</i> | 6,05 | 5,40 – 6,57 | 18 | |
| Инсулин (мкЕд/мл) | Генотип <i>G/T</i> | 16,40 | 13,50 – 20,20 | 75 | 0,138 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 16,20 | 14,62 – 18,40 | 102 | |
| | Генотип <i>T/T</i> | 18,45 | 16,20 – 21,82 | 18 | |
| Индекс НОМа | Генотип <i>G/T</i> ¹ | 3,20 | 2,63 – 3,92 | 75 | 0,020* $p^{1-3} = 0,020$ $p^{2-3} = 0,020$ |
| | Генотип <i>G/G</i> ² | 2,99 | 2,58 – 4,58 | 102 | |
| | Генотип <i>T/T</i> ³ | 4,66 | 3,50 – 5,54 | 18 | |

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

В табл. 4 представлен анализ компонентов МС в зависимости от различных генотипов *C825T* гена *GNB3* (*rs5443*) и *T/C* гена *CLOCK* (*rs1801260*). Результаты нашего исследования показали статистически значимое преобладание таких компонентов МС, как абдоминальное ожирение при наличии генотипа *C/T* *rs5443* *C825T* гена *GNB3* ($p=0,02$), АГ при наличии генотипа *C/T* *rs5443* *C825T* гена *GNB3* ($p=0,04$), а также нарушений липидного обмена при наличии генотипа *T/T* *C825T* гена *GNB3* ($p=0,009$). При сравнении других компонентов МС, нарушений углеводного обмена, СД в зависимости от *rs5443* *C825T* гена *GNB3*, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Таблица 4

Анализ компонентов метаболического синдрома в зависимости от T/C гена CLOCK (rs1801260) и C825T гена GNB3 (rs5443)

| Показатели | T/C гена CLOCK (rs1801260) | | | p | C825T гена GNB3 (rs5443) | | | p |
|------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| | Генотип T/C | Генотип T/T | Генотип C/C | | Генотип C/T ¹ | Генотип C/C ² | Генотип T/T ³ | |
| Абдоминальное ожирение | 61 (71,8) | 62 (67,4) | 10 (76,9) | 0,697 | 66 (82,5) | 49 (57,0) | 17 (70,8) | 0,002* $p^{1-2} = 0,001$ |
| АГ | 69 (81,2) | 62 (67,4) | 11 (84,6) | 0,075 | 69 (86,2) | 55 (64,0) | 17 (70,8) | 0,004* $p^{1-2} = 0,003$ |
| Нарушения липидного обмена | 49 (57,6) | 53 (57,6) | 8 (61,5) | 0,963 | 53 (66,2) | 39 (45,3) | 17 (70,8) | 0,009* $p^{1-2} = 0,020$ |
| Нарушения углеводного обмена | 63 (74,1) | 63 (68,5) | 10 (76,9) | 0,642 | 26 (32,5) | 19 (22,1) | 8 (33,3) | 0,268 |
| СД | 7 (8,2) | 9 (9,8) | 1 (7,7) | 0,925 | 10 (12,5) | 3 (3,5) | 3 (12,5) | 0,084 |

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

Также нами были проанализированы лабораторно-инструментальные показатели у больных МС (табл. 5) в зависимости от наличия полиморфизма C825T гена GNB3 (rs5443). При анализе уровня биохимических показателей в зависимости от C825T гена GNB3 (rs5443), были выявлены существенные различия в показателе ИМТ ($p=0,037$), уровне систолического ($p=0,002$) и диастолического ($p=0,001$) АД, индексе НОМа ($p=0,02$), при этом наиболее высокий уровень индекса НОМа, отмечен при мутантном генотипе T/T.

Таблица 5

Основные показатели лабораторного и инструментального исследования пациентов в зависимости от наличия полиморфизма C825T гена GNB3 (rs5443)

| Показатели | Категории | C825T гена GNB3 (rs5443) | | | p |
|--------------------------|-------------|--------------------------|-----------------|----|--|
| | | Me | $Q_1 - Q_3$ | n | |
| ИМТ (кг/м ²) | Генотип C/T | 32,00 | 30,00 – 34,00 | 81 | 0,037* $p_{\text{генотип C/C - генотип C/T}} = 0,042$ |
| | Генотип C/C | 31,00 | 24,00 – 33,50 | 87 | |
| | Генотип T/T | 32,50 | 30,75 – 35,00 | 24 | |
| ОТ (см) | Генотип C/T | 90,00 | 87,00 – 98,00 | 81 | 0,099 |
| | Генотип C/C | 88,00 | 79,50 – 98,00 | 87 | |
| | Генотип T/T | 88,50 | 86,50 – 105,75 | 24 | |
| АД с (мм. рт. ст.) | Генотип C/T | 160,00 | 150,00 – 175,00 | 81 | 0,002* $p_{\text{генотип C/C - генотип C/T}} = 0,002$ |
| | Генотип C/C | 150,00 | 120,00 – 165,00 | 87 | |
| | Генотип T/T | 160,00 | 148,75 – 180,00 | 24 | |
| АД д (мм. рт. ст.) | Генотип C/T | 90,00 | 90,00 – 100,00 | 81 | 0,001* $p_{\text{генотип C/C - генотип C/T}} < 0,001$ |
| | Генотип C/C | 90,00 | 80,00 – 92,50 | 87 | |
| | Генотип T/T | 90,00 | 90,00 – 100,00 | 24 | |
| ХС (ммоль/л) | Генотип C/T | 5,80 | 5,40 – 6,90 | 81 | 0,447 |
| | Генотип C/C | 5,70 | 5,40 – 6,40 | 87 | |
| | Генотип T/T | 5,70 | 5,40 – 6,63 | 24 | |
| ТГ (ммоль/л) | Генотип C/T | 1,94 | 0,95 – 2,4 | 81 | 0,555 |
| | Генотип C/C | 1,95 | 0,96 – 2,41 | 87 | |
| | Генотип T/T | 1,95 | 0,96 – 2,41 | 24 | |
| ЛПВП (ммоль/л) | Генотип C/T | 1,17 | 0,85 – 1,67 | 81 | 0,109 |
| | Генотип C/C | 1,18 | 0,8 – 1,7 | 87 | |
| | Генотип T/T | 1,17 | 0,85 – 1,67 | 24 | |

Продолжение таблицы 5

| | | | | | |
|----------------------|-------------|-------|---------------|----|--|
| ЛПНП (ммоль/л) | Генотип C/T | 3,14 | 2,70 – 3,40 | 81 | 0,052 |
| | Генотип C/C | 2,80 | 2,66 – 3,17 | 87 | |
| | Генотип T/T | 2,99 | 2,80 – 3,40 | 24 | |
| Глюкоза (ммоль/л) | Генотип C/T | 5,70 | 5,10 – 6,40 | 81 | 0,247 |
| | Генотип C/C | 5,50 | 5,10 – 6,20 | 87 | |
| | Генотип T/T | 5,80 | 5,40 – 6,53 | 24 | |
| Инсулин (мкЕд/мл) | Генотип C/T | 16,30 | 13,60 – 20,30 | 81 | 0,177 |
| | Генотип C/C | 16,20 | 14,75 – 18,30 | 87 | |
| | Генотип T/T | 17,90 | 15,20 – 21,25 | 24 | |
| Индекс НОМа | Генотип C/T | 3,41 | 2,66 – 4,64 | 81 | 0,020* $p_{\text{генотип C/C – генотип C/T}} = 0,037$ |
| | Генотип C/C | 3,00 | 2,46 – 3,92 | 87 | |
| | Генотип T/T | 3,80 | 2,83 – 4,29 | 24 | |

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

При анализе таких биохимических показателей, как объем талии, уровень холестерина, ЛПВП, ЛПНП, глюкозы, инсулина в зависимости от C825T гена GNB3 (rs5443), нам не удалось выявить значимых различий ($p > 0,05$).

Таблица 6

Анализ компонентов метаболического синдрома в зависимости от Trp64Arg гена ADRB3 (rs4994)

| Показатели | Trp64Arg гена ADRB3 (rs4994) | | | p |
|------------------------------|------------------------------|-------------|-------------|-------|
| | Генотип T/C | Генотип T/T | Генотип C/C | |
| Абдоминальное ожирение | 5 (62,5) | 124 (70,1) | 4 (57,1) | 0,702 |
| АГ | 5 (62,5) | 134 (75,7) | 3 (42,9) | 0,114 |
| Нарушения липидного обмена | 5 (62,5) | 102 (57,6) | 3 (42,9) | 0,707 |
| Нарушения углеводного обмена | 1 (12,5) | 50 (28,2) | 3 (42,9) | 0,423 |
| СД | 0 (0,0) | 17 (9,6) | 0 (0,0) | 0,454 |

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

Нами не выявлены статистически значимые различия компонентов метаболического синдрома (табл. 4), а также лабораторно-инструментальных показателей в зависимости от наличия T/C гена CLOCK (rs1801260) ($p > 0,05$).

Ген ADRB3 является членом семейства адренергических рецепторов, который играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза и термогенеза в жировой ткани [21]. Исследования в нескольких популяциях показали, что носительство C-аллеля (т.е. CC+CT) связано с меньшей потерей веса после вмешательства в образ жизни по сравнению с пациентами с TT-генотипом [22]. Результаты нашего исследования не выявили какие-либо статистически значимые различия компонентов метаболического синдрома, а также лабораторно-инструментальных показателей в зависимости от наличия Trp64Arg гена ADRB3 (rs4994).

Проанализированные нами данные свидетельствуют о том (табл. 6), что какие-либо статистически значимые различия компонентов МС, а также лабораторно-инструментальных показателей в зависимости от наличия Trp64Arg гена ADRB3 (rs4994) нами не были выявлены ($p > 0,05$).

Ген PER2 (rs934945) является членом семейства генов Period и экспрессируется в циркадном ритме в супрахиазматическом ядре, основном циркадном кардиостимуляторе в мозге млекопитающих. Гены этого семейства кодируют компоненты циркадных ритмов двигательной активности, обмена веществ и поведения. Этот ген регулируется гетеродимерами CLOCK/ARNTL, но затем подавляет эту регуляцию в цикле обратной связи, используя гетеродимеры PER/CRY для взаимодействия с CLOCK/ARNTL. Полиморфизмы в этом гене могут увеличить риск развития определенных видов рака и были связаны с нарушениями сна. Непосредственно и специфически подавляет проадипогенную активность PPAR γ , блокируя рекрутирование PPAR γ в целевые промоторы и тем самым ингибируя активацию транскрипции. Необходим для обмена жирных кислот и липидов, участвует также в регуляции уровня циркулирующего инсулина. Играет важную роль в поддержании сердечно-сосудистых функций посредством регуляции

выработки *NO* и сосудорасширяющих простагландинов в аорте [23]. При анализе уровня биохимических показателей в зависимости от *C/G* гена *PER2* (*rs934945*) в нашем исследовании были выявлены существенные различия только в показателе объема талии и уровне диастолического АД.

Таблица 7

Основные показатели лабораторного и инструментального исследования пациентов в зависимости от наличия полиморфизма *C/G* гена *PER2* (*rs934945*)

| Показатели | Категории | <i>C/G</i> гена <i>PER2</i> (<i>rs934945</i>) | | | <i>p</i> |
|--------------------------|--------------------|---|--------------------------------------|----------|--|
| | | <i>Me</i> | <i>Q₁ – Q₃</i> | <i>n</i> | |
| ИМТ (кг/м ²) | Генотип <i>G/A</i> | 32,00 | 29,00 – 34,75 | 62 | 0,318 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 31,00 | 24,00 – 34,00 | 91 | |
| | Генотип <i>A/A</i> | 31,50 | 29,25 – 33,75 | 10 | |
| ОТ (см) | Генотип <i>G/A</i> | 91,50 | 84,25 – 109,75 | 62 | 0,028* |
| | Генотип <i>G/G</i> | 87,00 | 80,00 – 96,00 | 91 | |
| | Генотип <i>A/A</i> | 96,00 | 88,75 – 106,50 | 10 | |
| АД с (мм. рт. ст.) | Генотип <i>G/A</i> | 160,00 | 150,00 – 175,00 | 62 | 0,053 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 150,00 | 122,50 – 165,00 | 91 | |
| | Генотип <i>A/A</i> | 170,00 | 152,50 – 180,00 | 10 | |
| АД д (мм. рт. ст.) | Генотип <i>G/A</i> | 90,00 | 90,00 – 100,00 | 62 | 0,027* <i>P</i> _{генотип <i>A/A</i> – генотип <i>G/G</i>} = 0,037 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 90,00 | 80,00 – 95,00 | 91 | |
| | Генотип <i>A/A</i> | 100,00 | 91,25 – 100,00 | 10 | |
| ХС (ммоль/л) | Генотип <i>G/A</i> | 5,70 | 5,40 – 6,55 | 62 | 0,500 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 5,80 | 5,50 – 6,50 | 91 | |
| | Генотип <i>A/A</i> | 5,85 | 5,40 – 6,65 | 10 | |
| ТГ (ммоль/л) | Генотип <i>G/A</i> | 1,94 | 0,95 – 2,4 | 62 | 0,645 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 1,95 | 0,96 – 2,41 | 91 | |
| | Генотип <i>A/A</i> | 1,95 | 0,96 – 2,41 | 10 | |
| ЛПВП (ммоль/л) | Генотип <i>G/A</i> | 1,17 | 0,85 – 1,67 | 62 | 0,190 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 1,18 | 0,8 – 1,7 | 91 | |
| | Генотип <i>A/A</i> | 1,17 | 0,85 – 1,67 | 10 | |
| ЛПНП (ммоль/л) | Генотип <i>G/A</i> | 2,90 | 2,70 – 3,40 | 62 | 0,560 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 2,80 | 2,67 – 3,40 | 91 | |
| | Генотип <i>A/A</i> | 2,83 | 2,73 – 3,10 | 10 | |
| Глюкоза (ммоль/л) | Генотип <i>G/A</i> | 5,70 | 5,00 – 6,50 | 62 | 0,929 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 5,60 | 5,20 – 6,45 | 91 | |
| | Генотип <i>A/A</i> | 5,75 | 5,50 – 6,28 | 10 | |
| Инсулин (мкЕд/мл) | Генотип <i>G/A</i> | 16,30 | 13,43 – 19,88 | 62 | 0,903 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 16,30 | 15,20 – 18,95 | 91 | |
| | Генотип <i>A/A</i> | 16,30 | 15,47 – 18,60 | 10 | |
| Индекс НОМа | Генотип <i>G/A</i> | 3,00 | 2,51 – 4,08 | 62 | 0,872 |
| | Генотип <i>G/G</i> | 3,20 | 2,57 – 4,09 | 91 | |
| | Генотип <i>A/A</i> | 3,35 | 2,67 – 4,09 | 10 | |

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

В табл. 7 представлены лабораторно-инструментальные показатели у больных метаболическим синдромом в зависимости от наличия полиморфизма *C/G* гена *PER2* (*rs934945*). При анализе уровня биохимических показателей в зависимости от *C/G* гена *PER2* (*rs934945*), были выявлены существенные различия в показателе объема талии (ОТ) ($p=0,028$), уровне диастолического АД ($p=0,027$).

При анализе таких лабораторно-инструментальных показателей, как ИМТ, уровень холестерина, ЛПВП, ЛПНП, глюкозы, инсулина в зависимости от *C/G* гена *PER2* (*rs934945*), нам не удалось выявить значимых различий ($p > 0,05$).

Заключение. При оценке генотипа у больных МС отмечена высокая частота встречаемости генотипа *G/T* и *T/T* аллеля *rs12255372* гена *TCF7L2-2*, генотипа *C/T* и *T/T* аллеля *rs7903146* гена *TCF7L2-1*, генотипа *C/T* *C825T* гена *GNB3*.

Полученные нами результаты демонстрируют взаимосвязь частоты ряда компонентов МС (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена, нарушения углеводного обмена) с носительством полиморфизма гена транскрипционного фактора 7 (*rs7903146* и *rs12255372 G/T* гена *TCF7L2*), гена, кодирующего гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (*rs5443 C825T* гена *GNB3*), гена циркадного ритма 2 (*rs934945 C/G* гена *PER2*). Однако не все изучаемые нами полиморфные гены (именно *T/C* гена *CLOCK* (*rs1801260*), *Trp64Arg* гена *ADRB3* (*rs4994*)) показали достоверную связь с различными компонентами метаболического синдрома в исследуемой группе пациентов, возможно результаты в этой группе проявятся при большем количестве исследований.

Вышеизложенные результаты позволяют сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения полиморфизма генов для определения прогностических возможностей, оптимизации терапевтического выбора и идентификации новых лекарственных мишеней.

Литература

1. Анализ ассоциаций полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане / Авзалетдинова Д.Ш. [и др.] // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 2. С.119-124.
2. Гайбиева Ш.А. Современные представления о метаболическом синдроме (обзор литературы) // Достижения науки и образования. 2021. №8. С. 89–101.
3. Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е. Клиническое значение полиморфизмов генов в развитии метаболического синдрома у молодого населения // Терапия. 2021. №9. С. 28–36.
4. Клёсов Р.А., Степанова О.И. Генетические биомодели метаболического синдрома // Биомедицина. 2018. №1. С. 50–58.
5. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18, №3. С. 302–312.
6. Лифшиц Г.И., Кох Н.В., Киреева В.В. Некоторые молекулярно-генетические механизмы формирования ожирения и метаболического синдрома // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017. №1. С. 5–9.
7. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т.18, №1. С. 5–66.
8. Ротарь О.П., Колесова Е.П., Могучая Е.В., Бояринова М.А., Хромова Н.В. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ – РФ) // Артериальная Гипертензия. 2019. Т. 25, №5. С. 467–477.
9. Chung K.Y., Rasmussen S.G.F., Liu T. Conformational changes in the G protein Gs induced by the $\beta 2$ adrenergic receptor // Nature. 2011. № 477(7366). P. 611–615. DOI: 10.1038/nature10488.
10. Danoviz M.E., Pereira A.C., Mill J.G., Krieger J.E. Hypertension, Obesity and Gnb3 Gene Variants. Clin. Exp. Pharmacol // Physiol. 2006. № 33(3). P. 248–252. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04353.x.
11. De Luis. Relation of *Trp64Arg* polymorphism of beta 3 adrenoreceptor gene with metabolic syndrome and insulinresistance in obese women // Nutr Hosp. 2017. Vol. 34(2). P. 383–388. DOI:10.20960/nh.384.
12. Ebrahimi-Mameghani M. *TCF7L2-rs7903146* polymorphism modulates the effect of artichoke leaf extract supplementation on insulin resistance in metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J Integr Med. 2018. Vol. 16(5). P. 329–334. DOI:10.1016/j.joim.2018.05.006.
13. Groth S.W., Morrison-Beedy D. *GNB3* and *FTO* Polymorphisms and Pregnancy Weight Gain in Black Women // Biological research for nursing. 2015. № 17 (4). P. 405–412. DOI:10.1177/1099800414561118.
14. Katsoulis K. *TCF7L2* gene variants predispose to the development of type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome // Hormones (Athens). 2018. Vol.17(3). P. 359–365. DOI: 10.1007/s42000-018-0047-z.
15. Moore J.X., Chaudhary N., Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012 // Prev Chronic Dis. 2017. №14. P. E24. DOI:10.5888/pcd14.160287.
16. Partch C.L., Green C.B., Takahashi J.S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock // Trends Cell Biol. 2014. Vol. 24 (2). P. 90–99. DOI: 10.1016/j.tcb.2013.07.002.
17. Rudic R.D. *BMAL1* and *CLOCK*, two essential components of the circadian clock, are involved in glucosehomeostasis // PLoS Biol. 2004. № 2. P. 377. DOI: 10.1371/journal.pbio.0020377.
18. Semplicini A., Grandi T., Sandonà C., Cattelan A., Ceolotto G. G-Protein $\beta 3$ - Subunit Gene *C825T* Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review // High Blood Press Cardiovasc Prev. 2015. № 22 (3). P. 225–232. DOI: 10.1007/s40292-015-0093-4.
19. Sheppard R., Hsich E., Damp J. *GNB3 C825T* Polymorphism and Myocardial Recovery in

Peripartum Cardiomyopathy: Results of the Multicenter IPAC Study // *Circulation Heart failure*. 2016. № 9 (3). P. e002683. DOI: 10.1161/circ.132.suppl_3.18476.

20. Shimba S. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. № 102. P. 12071–12076. DOI:10.1073/pnas.0502383102.

21. Siffert W., Forster P., Jockel K.H. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals // *J. Am. Soc. Nephrol*. 1999. № 10(9). P. 1921–1930. DOI: 10.1681/asn.v1091921.

22. Turek F.W. Obesity and metabolic syndrome in circadian // *Clock mutant mice*. *Science*. 2005. №308. P.1043–1045. DOI: 10.1126/science.1108750.

23. Zafar U. Adrenergic receptor beta-3 rs4994 (T>C) and liver X receptor alpha rs12221497 (G>A) polymorphism in Pakistanis with metabolic syndrome // *Chin J Physiol*. 2019. Vol. 62(5). P. 196–202. DOI:10.4103/CJP.CJP_45_19.

24. Zhang Z. The role of transcription factor 7-like 2 in metabolic disorders // *Obes Rev*. 2021. Vol. 22(5). P. e13166. DOI: 10.1111/obr.13166.

References

1. Avzaletdinova DSh. Analiz assotsiatsii polimorfnoogo markera rs7903146 gena TCF7L2 s sakharnym diabetom 2 tipa v tatarskoi etnicheskoi grupe, prozhivayushchei v Bashkortostane [Analysis of associations of polymorphic marker rs7903146 of the TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus in the Tatar ethnic group living in Bashkortostan]. *Sakharnyi diabet*. 2016;19(2):119-24. Russian.

2. Gaibieva ShA. Sovremennyye predstavleniya o metabolicheskom sindrome (obzor literatury) [Modern ideas about metabolic syndrome (literature review)]. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya*. 2021;8:89-101. Russian.

3. Korneeva EV, Voevoda MI, Semaev SE. Klinicheskoe znachenie polimorfizmov genov v razvitiy metabolicheskogo sindroma u molodogo naseleniya [The clinical significance of gene polymorphisms in the development of metabolic syndrome in the young population]. *Terapiya*. 2021;9:28-36. Russian.

4. Klesov RA, Stepanova OI. Geneticheskie biomodeli metabolicheskogo sindroma [Genetic biomodels of metabolic syndrome]. *Biomeditsina*. 2018;1:50-8. Russian.

5. Kytikova OYu, Antonyuk MV, Kantur TA, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK. Rasprostranennost' i biomarkery metabolicheskogo sindroma [Prevalence and biomarkers of metabolic syndrome]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2021;18(3):302-12. Russian.

6. Lifshits GI, Kokh NV, Kireeva VV. Nekotorye molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy formirovaniya ozhireniya i metabolicheskogo sindroma [Some molecular genetic mechanisms of obesity and metabolic syndrome formation]. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2017;1:5-9. Russian.

7. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms [Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms of diagnosis and treatment]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. Russian.

8. Rotar' OP. Geneticheskie markery metabolicheskogo sindroma v rossiiskoi populyatsii (po materialam issledovaniya ESSE – RF) [Genetic markers of metabolic syndrome in the Russian population (based on the materials of the ESSAY – RF study)]. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2019;25(5):467-77. Russian.

9. Chung KY, Rasmussen SGF, Liu T, et al. Conformational changes in the G protein Gs induced by the β_2 adrenergic receptor. *Nature*. 2011;477(7366):611-5. DOI: 10.1038/nature10488.

10. Danoviz ME, Pereira AC, Mill JG, Krieger JE. Hypertension, Obesity and Gnb3 Gene Variants. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2006;33(3):248-52. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04353.x.

11. De Luis. Relation of Trp64Arg polymorphism of beta 3 adrenoreceptor gene with metabolic syndrome and insulinresistance in obese women. *Nutr Hosp*. 2017;34(2):383-8. DOI:10.20960/nh.384.

12. Ebrahimi-Mameghani M. TCF7L2-rs7903146 polymorphism modulates the effect of artichoke leaf extract supplementation on insulin resistance in metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Integr Med*. 2018;16(5):329-34. DOI:10.1016/j.joim.2018.05.006.

13. Groth SW, Morrison-Beedy D. GNB3 and FTO Polymorphisms and Pregnancy Weight Gain in Black Women. *Biological research for nursing*. 2015;17 (4):405-12. DOI:10.1177/1099800414561118.

14. Katsoulis K. TCF7L2 gene variants predispose to the development of type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):359-65. DOI: 10.1007/s42000-018-0047-z.

15. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis*. 2017;14: E24. DOI:10.5888/pcd14.160287.

16. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*. 2014;24 (2):90-9. DOI: 10.1016/j.tcb.2013.07.002.

17. Rudic RD. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in

glucosehomeostasis. PLoS Biol. 2004;2:377. DOI: 10.1371/journal.pbio.0020377.

18. Semplicini A, Grandi T, Sandonà C, Cattelan A, Ceolotto G. G-Protein β 3- Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2015;22 (3):225-32. DOI: 10.1007/s40292-015-0093-4.

19. Sheppard R, Hsieh E, Damp J. GNB3 C825T Polymorphism and Myocardial Recovery in Peripartum Cardiomyopathy: Results of the Multicenter IPAC Study. Circulation Heart failure. 2016; 9 (3): e002683. DOI: 10.1161/circ.132.suppl_3.18476.

20. Shimba S. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102: 12071-6. DOI:10.1073/pnas.0502383102.

21. Siffert W, Forster P, Jockel KH, et al. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10(9): 1921-30. DOI: 10.1681/asn.v1091921.

22. Turek FW. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. Science. 2005; 308:1043-5. DOI: 10.1126/science.1108750.

23. Zafar U. Adrenergic receptor beta-3 rs4994 (T>C) and liver X receptor alpha rs12221497 (G>A) polymorphism in Pakistanis with metabolic syndrome. Chin J Physiol. 2019;62(5):196-202. DOI:10.4103/CJP.CJP_45_19.

24. Zhang Z. The role of transcription factor 7-like 2 in metabolic disorders. Obes Rev. 2021;22(5): P.e13166. DOI: 10.1111/obr.13166.

Библиографическая ссылка:

Аликова С.К., Бурдули Н.М., Тадтаева Д.Я., Ранюк Л.Г., Мамиева С.Ч. Исследование генного полиморфизма у больных метаболическим синдромом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-1.pdf> (дата обращения: 02.11.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-1. EDN GYEIUO*

Bibliographic reference:

Alikova SK, Burduli NM, Tadtava DY, Ranuk LG, Mamieva SC. Issledovanie gennogo polimorfizma u bol'nyh metabolicheskim sindromom [Study of gene polymorphism in patients with metabolic syndrome]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Nov 02];6 [about 12 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-1. EDN GYEIUO

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИБРИДНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ МИННО-ВЗРЫВНЫХ И ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЯХ СЕРДЦА

А.Н. ЛИЩУК*, И.Г. КАРПЕНКО*, М.Х. ЭЛИАС*, Д.Р. МУЛЛАГАЛИЕВ*, С.С. ПЕТРОСЯН*,
Д.В. ИВАНОВ**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий –
Центральный военно-клинический госпиталь им. А.А. Вишневского Министерства обороны РФ»,
пос. Новый – госпиталь, п/о Архангельское, Красногорский р-н, Московская. обл., 143421, Россия,
e-mail: deniskamul15031998@gmail.com

**ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр российской академии наук»
институт биомедицинских исследований (ИБМИ ВНЦ РАН),
ул. Пушкинская, д. 47. г. Владикавказ, Республика Северная-Осетия-Алания, 362025, Россия,
e-mail: doctor_ivanov@inbox.ru

Аннотация. С конца февраля 2022 года в России первостепенную актуальность приобрели вопросы оказания медицинской помощи военнослужащим и гражданским лицам во время военных действий. Принципы и подходы к сортировке и принципам оказания экстренной медицинской помощи во время военных действий практически кардинальным образом отличаются от работы системы здравоохранения в мирное время. С начала военной спецоперации выросла роль и необходимость в военных врачах с целью оказания как первичной неотложной медицинской помощи, так и специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи. Учитывая молодой возраст раненых и жизнеугрожающий характер полученных травм, важными критериям оказания медицинской помощи является: максимально быстрая и ранняя диагностика, оказание своевременного комплексного лечения, направленного на максимальное сохранение анатомической и функциональной целостности поражённых органов и систем, предотвращение развития возможных осложнений, в особенности вторичного инфицирования ран. В оригинальной статье представлен собственный опыт по ведению военнослужащих, получивших ранения сердца во время военных действий на территории Украины. **Цель исследования** провести анализ подготовки, хирургического лечения пациентов, поступивших в кардиохирургический центр с ранениями сердца. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы клинические случаи 28 пациентов, которые поступили с февраля 2022 года по август 2022 года. Данные пациенты получили минно-взрывные и огнестрельные травмы с проникающим ранением органов грудной клетки, и были прооперированы в условиях гибридной операционной. Послеоперационная летальность составила 0%. Средний срок послеоперационного наблюдения в госпитале составил 10 дней. Ранний послеоперационный период протекал гладко, несмотря на высокий риск развития интраоперационных и послеоперационных осложнений. 11% (3 пациента) после операции и реабилитационно-восстановительного лечения вернулись в зону боевых действий. Остальные продолжают проходить реабилитацию. **Выводы:** 1. Ранняя диагностика и оказание первичной медицинской помощи на поле боя и своевременная эвакуация пациентов на госпитальный этап специализированной медицинской помощи остаётся залогом сохранения жизни и возвращения в строй военнослужащих имеющих боевой опыт. 2. Наличие гибридной операционной позволяет проводить успешную диагностику и выполнять сложные хирургические вмешательства на сердце и средостении по удалению инородных тел из сердца и органов грудной клетки полученных при боевых, минно-взрывных повреждениях как во время войны, так и в условиях мирного времени. 3. Наличие высокотехнологической гибридной операционной является важным преимуществом, но не является очевидным достижением в качестве и результатах лечения пациентов с осколочными, минно-взрывными, пулевыми ранениями сердца и области средостения. Основным, критически важным, компонентом является слаженность и опытность не только хирургической бригады, но и вспомогательных диагностических служб, что может нарабатываться только в условиях постоянных, рутинных тренировок.

Ключевые слова: гибридный комплекс, гибридные операции, ранения сердца, принципы оказания медицинской помощи.

THE USE OF HYBRID MEDICAL TECHNOLOGIES IN MINE BLAST AND GUNSHOT WOUNDS
OF THE HEART

A.N. LISCHUK*, I.G. KARPENKO*, M.H. ELIAS*, D.R. MULLAGALIEV*, S.S. PETROSYAN*,
D.V. IVANOV**

*FGBU "National Medical Research Center of High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital
named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, vil. New – hospital,
Arkhangelskoe, Krasnogorskiy district, Moscow region, 143421, Russia,

**FGBIN Federal Scientific Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences" Institute
of Biomedical Research (IBMI VSC RAS),
Pushkinskaya Str., 47, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia-Alania, 362025, Russia,
e-mail: doctor_ivanov@inbox.ru

Abstract. Since the end of February 2022 the issues of providing medical care to soldiers and civilians during military operations have become of paramount importance in Russia. The principles and approaches to the medical triage and principles of emergency medical care during military operations are almost fundamentally different from the work of the health care system during peacetime. Since the beginning of military special operations, the role and need for military physicians to provide both primary emergency medical care and specialized and high-tech medical care has grown. Taking into account the young age of the wounded and the life-threatening nature of the injuries, the important criteria of medical care are: the quickest and earliest diagnosis, timely complex treatment aimed at maximum preservation of anatomical and functional integrity of the affected organs and systems, prevention of possible complications, especially secondary infection of wounds. The original article presents our own experience in the management of the soldiers who suffered heart wounds during the war in Ukraine. **The aim** of the investigation was to analyze the preparation and surgical treatment of the patients admitted to the cardiosurgical center with the heart wounds. **Materials and methods.** The clinical cases of 28 patients who were admitted from February 2022 to August 2022 were analyzed. These patients sustained blast and gunshot injuries with penetrating chest organ wounds and were operated on in a hybrid operating room setting. Postoperative mortality was 0%. The average postoperative follow-up in the hospital was 10 days. The early postoperative period was smooth, despite the high risk of intraoperative and postoperative complications. 11% (3 patients) returned to the combat zone after surgery and rehabilitation treatment. The rest of the patients are still undergoing rehabilitation. **Conclusions.** 1. The early diagnostics and rendering of the primary medical aid on the battlefield and the timely evacuation of the soldiers to the hospital stage of the specialized medical aid is the key to keeping the soldiers with war experience alive and coming back to combat zone. 2. Presence of hybrid operation room allows carrying out successful diagnostics and complicated surgical heart and mediastinum interventions on removing foreign bodies from the heart and chest organs, obtained during combat and mine blast injuries during the war as well as in peacetime. 3. The availability of the high-tech hybrid operating room is an important advantage, but not an obvious achievement in the quality and results of treatment of patients with shrapnel, blast-mine, bullet wounds of the heart and mediastinum. The main, critical component is coherence and experience not only of the surgical team, but also of the auxiliary diagnostic services, which can only be gained through constant, routine training.

Keywords: hybrid complex, hybrid operations, heart wounds, principles of medical care.

Минимизация последствий ранений и повреждений у военнослужащих во время боевых действий, а также максимально быстрый возврат их в строй является прерогативой организации военно-медицинской службы. Наличие хорошо оснащенных и полностью укомплектованных госпиталей позволяет в полной мере отвечать поставленным задачам по возвращению в ряды вооруженных сил военнослужащих. Принципы и подходы к сортировке и принципам оказания экстренной медицинской помощи во время военных действий практически кардинальным образом отличаются от работы системы здравоохранения в мирное время. Это обусловлено тем, что в короткий промежуток времени поступает сразу большое количество пострадавших и раненных с сочетанной патологией и разной степени тяжести патологического процесса. Быстрая диагностика для проведения сортировки по объёмам и срокам оказания медицинской помощи чрезвычайно важный этап в организации медицинской помощи в военное время. Актуальность данным вопросам резко возросла в России с конца февраля 2022 года. ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» обладает всем спектром высокотехнологичных методов диагностики и лечения раненых с повреждением различных органов и систем. В рутинной практике используются такие исследования, как: рентгенография, рентгеноскопия, компьютерная томография, эхокардиография, магнитно-резонансная томография и другие. В свою очередь, стоит обратить внимание на возможность использования гибридной операционной, которая совмещает в себе многообразные возможности диагностики и хирургического лечения.

Концепция гибридной операционной была определена как оптимизированный хирургический театр, предлагающий лучший компромисс между критериями асептики из стандартных хирургических операционных и высококачественным оборудованием для визуализации из стационарных рентгенологических кабинетов. Гибридный комплекс представляет собой не только и не столько оснащённую современным высокотехнологическим оборудованием операционную, сколько чётко выверенную и логистически продуманную систему размещения и функционирования гибридной операционной, предоперационных залов, блока реанимации. Гибридные операционные позволяют объединить две и более инвазивных процедуры в одном и том же времени и пространстве у одного пациента.

Цель исследования – провести анализ подготовки и выполнения хирургического лечения пациентов, поступивших в кардиохирургический центр с ранениями сердца.

Материалы и методы исследования. Проанализированы клинические случаи 28 пациентов, которые поступили в ФГБУ «НМИЦ ВМТ им.А.А. Вишневого» МО РФ с февраля 2022 года по август 2022 года. Включённые в выборку пациенты получили минно-взрывные и огнестрельные травмы с проникающим ранением органов грудной клетки, и были прооперированы в условиях гибридной операционной. Пациенты с ранениями сердца поступили в специализированное учреждение в течение суток после ранений вследствие минновзрывной травмы, либо огнестрельной травмы. У большинства 58% (16 военнослужащих) поступивших это сочетанное ранение, с повреждением нескольких анатомических структур, включая сердце. После эвакуации из театра военных действий и оказания первой медицинской помощи, специализированной помощи, раненые были перенаправлены в высококвалифицированные учреждения. Все 28 пациентов имели политравму, как с повреждением сердца и лёгких, так и органов брюшной полости, с открытыми переломами конечностей. И только у 29% (8 раненых) было изолированное ранение сердца. Учитывая характер политравмы, проводилось определение первичности оказания специализированной медицинской помощи, в зависимости от тяжести и превалирования поражения. При изолированном поражении сердца (пулевым или осколочном ранении) и нестабильной гемодинамике, выполнялось срочное оперативное вмешательство в условиях гибридной операционной. Вариантом выбора хирургического доступа к сердцу была срединная стернотомия, обеспечивающая наиболее оптимальную визуализацию органов переднего средостения, сердца, плевральных полостям и лёгким и обеспечивающий наиболее меньший риск хирургического вмешательства. Наличие диагностического оборудования в гибридной операционной (рентгенологическая С-дуга, ЭХО-КГ, чреспищеводная ЭХО-КГ, УЗИ, мониторинг витальных функций, ангиографическая диагностика) позволяла дополнительно сократить сроки и упростить логистику диагностических мероприятий для установления места и характера повреждения. Вид гибридной операционной представлен на рис. 1.



Рис. 1. Гибридная операционная кардиохирургического центра ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого»

В случае расположения инородных тел (пулевым и осколочном характере) при глубоком проникновении в толщу миокарда или полости сердца, сразу выполнялось подключение аппарата искусственного кровообращения с проведением операции в условиях остановленного сердца. Для минимизации хирургической травмы миокарда, обусловленной необходимостью извлечения инородных тел, применялся интраоперационный датчик УЗИ с целью определения точного места и глубины залегания инородных тел. При стабильности гемодинамики и отсутствие мигрирования инородного тела в области сердца, первым этапом выполнялось оказание медицинской помощи в других

областях повреждений, купирование инфекционного процесса. Данной группе пациентов до этапа удаления инородного тела сердца были выполнены хирургические обработки разможенных ран в 32% (9 военнослужащих), установка аппаратов фиксации и при переломе 14% (4 военнослужащих), лапаротомия 11% (3 военнослужащих), торакотомия 22% (6 военнослужащих), уретроскопия 3,6% (1 военнослужащих). Средний возраст пациентов $32,5 \pm 8,2$ лет (от 23 до 49 лет). Всем пациентам в предоперационном периоде были выполнены лабораторные методы исследования. По результатам исследований в 78% случаев выявлено повышение КФК, умеренный лейкоцитоз, повышение уровня сердечных тропонинов. Выявляемые с помощью электрокардиографии, эхокардиографии, компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей, обзорные и прицельные рентгенограммы с рентгеноскопией помогали в определении тяжести и верификации места положения инородных тел в грудной клетке и сердце. В виде оперативного доступа в 96% (27 военнослужащим) была выполнена срединная стернотомия, и только 1 пациенту левосторонняя заднебоковая торакотомия. Во всех операциях была подстраховка в виде экстракорпорального кровообращения. В 18 операциях потребовалась подключение аппарата *искусственного кровообращения* (ИК) из них 12 с пережатием аорты. Среднее время ИК 33 минуты (максимальное время 57 минут, минимальное 16 минут). ИМ - 15.5 минут (максимальное 26 минут минимальное 5 минут). В 4 клинических случаях использовалось чреспищеводный датчик ЭхоКГ для выполнения интраоперационного УЗИ исследования для уточнения локализации инородного тела в миокарде. Так как благодаря гибридной операционной возможна дополнительная интраоперационная диагностика, интраоперационно применялась С-дуга с целью рентгеноскопии в тех клинических случаях, в которых возникали затруднения визуализации инородного тела, связанные со сменой его локализации.

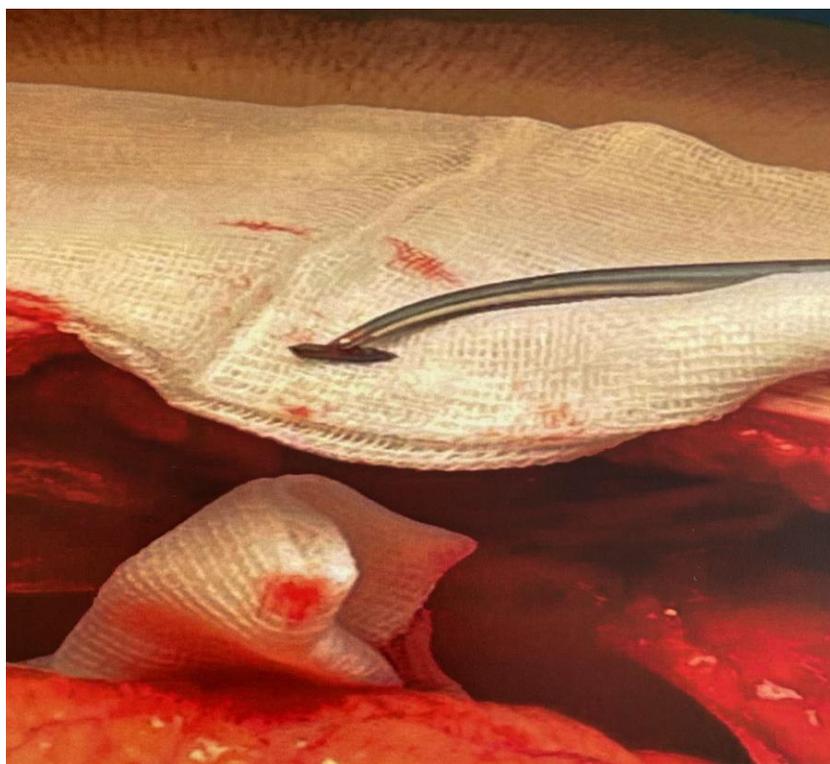


Рис. 2-4. Извлеченные из толщи миокарда осколки



Рис. 2-4. Извлеченные из толщи миокарда осколки

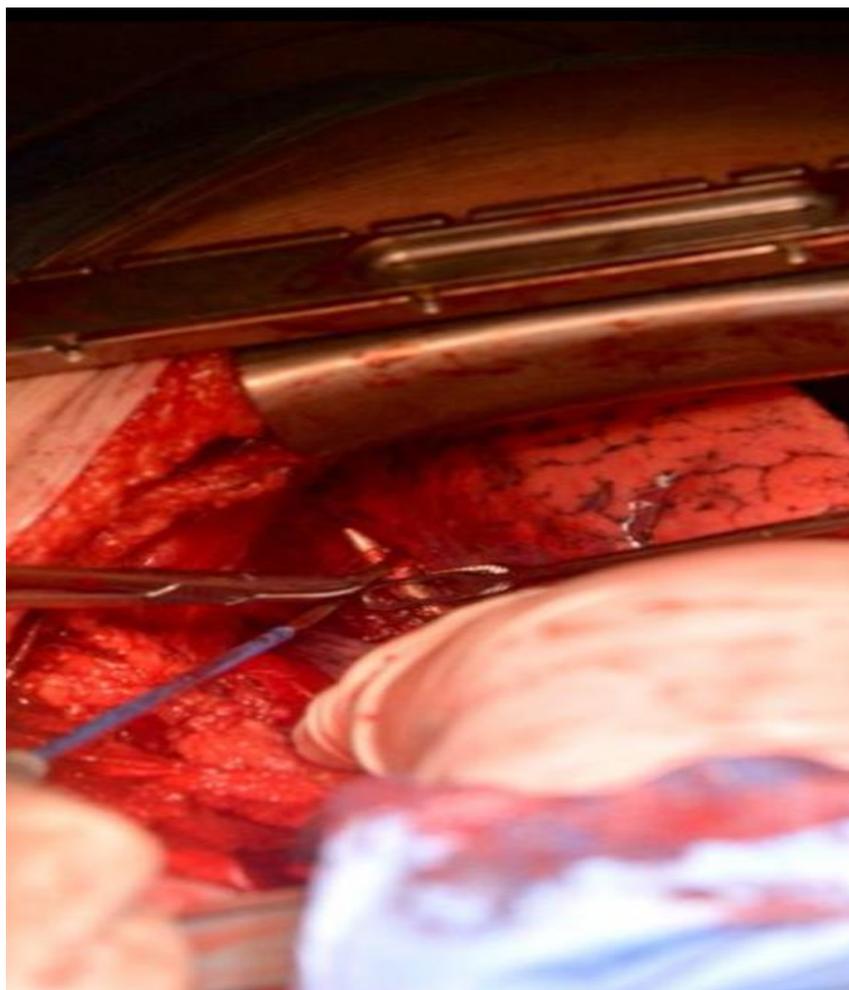


Рис. 5. Извлечённая пуля из ткани лёгкого

Результаты и их обсуждение. Одним из госпиталей направивших своих специалистов на театр военных действий и оказывающим как военно-полевую, так и стационарно-госпитальную медицинскую помощь – является ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого». Сотрудники госпиталя неоднократно были в командировках в зоне прохождения боевых действий на территории Украины для оказания медицинской помощи пострадавшим и раненым и отработки принципов организации и оказания медицинской помощи во время боевых действий. Диагностика последствий повреждений во время боевых действий всегда представляет сложность. В частности, при обследовании уже в специализированном стационаре у большинства военнослужащих, поступивших с ранениями сердца, были выявлены повышение КФК, умеренный лейкоцитоз, повышение уровня сердечных тропонинов, что свидетельствовало о тяжёлом поражении сердечной мышцы. Выявляемые на ЭКГ элевация сегмента *ST* и депрессия сегмента *PR* косвенно указывало на развивающийся перикардит и подтверждало повреждение миокарда.

Обнаруживаемые при помощи ЭхоКГ гиперэхогенные участки, зоны гипокинеза миокарда, перикардальный выпот, не исключают гемиперикард, подтверждали необходимость экстренной оперативной помощи. Компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей пациентам проводилась для картирования инородного тела, так как некоторые фрагменты имели тенденцию к мигрированию в тканях. Однако чаще всего артефакты не позволяли определить точную локализацию. Обзорные и прицельные рентгенограммы с рентгеноскопией, выполняемые для визуализации инородного тела помогали определить возможность повреждения не только грудной, но и брюшной полости. Это связано с тем, что используемые пули имеют смещённый центр тяжести и их движение в теле и тканях не является прямолинейным. Безусловно, что в данных случаях возможность выполнения в гибридной операционной сразу нескольких исследований является очень необходимым.

Гибридные комплексы представляют собой технический и технологический прогресс, объединяя опыт интервенционных радиологов и опыт хирургов различных специальностей. Проанализировав опыт создания, развития и применения гибридных технологий в работе стационаров, оказывающих помощь

пострадавшим с тяжёлой сочетанной травмой, практическим путём доказана необходимость формирования и использования гибридной противошоковой операционной. Понятны этапы постепенного внедрения гибридных технологий в хирургическую практику и дальнейший вектор их развития. Результаты использования гибридной операционной и разные взгляды на оказание помощи при травмах, сложности, возникающие в ходе работы в операционной учитываются постоянно. Применение гибридных технологий создает предпосылки для создания новой стратегии лечения политравм, позволяющей улучшить исходы за счёт сокращения времени, необходимого для точной диагностики повреждений, быстрого начала неотложной операции/реанимации с применением как традиционных открытых вмешательств, так и малоинвазивных эндоваскулярных методов гемостаза [10]. Использование гибридных операционных в мирное время активно развивается и используется при лечении различной патологии [1-5, 7-9, 11, 13-15].

Получение положительных результатов лечения у пациентов с ранениями сердца складывается из большого количества нюансов и каждый из них играет важную роль в дальнейшей тактике лечения, которую невозможно игнорировать. В частности, как пример, это методика выполнения разреза грудной клетки. Действительно, на сегодняшний день кардиохирургические оперативные вмешательства стали повседневной практикой во всем мире, и, несмотря на развитие миниинвазивных методов, продольная срединная стернотомия остается наиболее распространенным хирургическим доступом для выполнения данных оперативных вмешательств и является «золотым стандартом». Причина этого кроется в хорошей экспозиции и визуализации органов переднего средостения и сердца, менее выраженный болевой синдром (по сравнению с другими доступами, обеспечивающими такой же уровень визуализации), простота и скорость выполнения доступа. Однако, несмотря на постоянно увеличивающийся риск несостоятельности швов и глубокой инфекции тканей, хирург может снизить эти риски, выбрав необходимый метод. Поэтому знание и наличие индивидуальных методик крайне важно для оперирующего хирурга. Результат правильно выполненного оперативного пособия влияет на сроки восстановления пациента и сроки его нахождения в стационаре. Таким образом выбор метода стернотомии напрямую влияет на качество жизни пациента после операции и косвенно влияет на оборот койко-места в отделении кардиохирургии [6].

После тщательной диагностики и успешного оперативного лечения в гибридной операционной, пациенты были переведены в реанимационные отделения. Несмотря на объём проводимых операций с учётом состояния пациентов на следующий день они переводились в палаты кардиохирургического отделения. Общее состояние всех пациентов позволяло это сделать. Организация раннего послеоперационного периода отработано в госпитале и является рутинным. Ранний реабилитационный период проходил уже в условиях кардиохирургического отделения. Необходимо отметить, что послеоперационная летальность составила 0%. Средний срок послеоперационного наблюдения в госпитале составлял 10 дней. У всех 28 пациентов ранний послеоперационный период протекал гладко, несмотря на высокий риск развития интраоперационных и послеоперационных осложнений. Трое пациентов после реабилитационного лечения успешно вернулись на прежнее место службы в ряды российской армии. Остальные проходят реабилитацию в специализированных учреждениях.

Важно акцентировать внимание на том, что основная задача военно-медицинской службы это организация и оказания медицинской помощи военнослужащим и членам их семей не только в мирное, но и в военное время. Если в мирное время пациенты с минно-взрывными, пулевыми, осколочными ранениями редко поступают в госпиталь, то во время боевых действий или специальных боевых операций количество их резко увеличивается. Однако готовность к поступлению одномоментно большого количества раненных должна быть постоянна. Минимизация последствий ранений и повреждений у военнослужащих во время боевых действий, а также максимально быстрый возврат в строй солдат и офицеров являются прерогативой организации военно-медицинской службы. Наличие хорошо оснащённых и полностью укомплектованных госпиталей позволяет в полной мере отвечать поставленным задачам по возвращению в ряды вооружённых сил военнослужащих. Однако оснащённый по последнему слову техники операционный зал в виде гибридной операционной не является безусловным успехом в лечении пациентов, так как крайне важно иметь сплочённый, сработанный медицинский персонал не только хирургической бригады, но и вспомогательных служб.

Концепция гибридной операционной определяется как оптимизированный хирургический театр, предлагающий лучший компромисс между критериями асептики из стандартных хирургических операционных и высококачественного оборудования из стационарных рентгенологических кабинетов для визуализации зоны поражения. Гибридные комплексы представляют собой технический и технологический прогресс, что позволяет выполнять у пациентов больший объём хирургического пособия с наименьшими временными затратами. Основной принцип лечения в военной медицине – этапное лечение с эвакуацией по назначению в очередной раз подтверждает свою эффективность. Внесение корректив в данный принцип, когда после оценки врачами при выполнении первичной хирургической обработки обнаруживаются особенности ранения и военнослужащие отправляются в высокоспециализированные учреждения, – до-

казывает свою эффективность. Показано, что работа в условиях массового поступления поражённых и раненных, требует особой подготовки.

Для поддержания обороноспособности страны необходимо иметь полностью укомплектованные высокоспециализированные госпитали в каждом Федеральном округе. Этот момент критически важный, так как от времени с момента получения ранения до оказания помощи необходимо минимизировать, чтобы максимально быстро вернуть в строй опытных ветеранов боевых действий. Для сохранения жизни пострадавшим и раненым с политравмой или мультифокальным поражением в условиях военных действий или чрезвычайных ситуаций, принимая во внимание время транспортировки, необходимо иметь как минимум один высокоспециализированный госпиталь с гибридным комплексом и хорошо подготовленным медицинским составом. Медицинский состав должен работать в гибридных комплексах ежедневно и периодически проводить учения для повышения уровня и мастерства [10]. Опыт оказания помощи при ранениях сердца и средостения уже отработан и готов к тиражированию, что представляется сейчас чрезвычайно актуальным и важным. Это с учётом тех обстоятельств, что в ближайшее время военные действия на территории Украины не закончатся и было призвано большое количество резервистов. Учитывая количество призванных резервистов при массовых поражениях возможности военно-медицинской службы быстро закончатся и необходимо иметь подготовленный персонал в гражданской системе здравоохранения. Территориальные размеры России подразумевают иметь высокопрофессиональных, подготовленных специалистов, умеющих работать в условиях военного времени, с большим количеством пострадавших и раненных, во всех регионах страны, а не только в Центральном Федеральном округе. Таким образом, создание новых гибридных комплексов, обучение гражданских врачей и готовность к приёму большого количества пациентов с политравмой становится чрезвычайно актуальным уже сейчас.

Выводы: 1. Ранняя диагностика и оказание первичной медицинской помощи на поле боя и своевременная эвакуация пациентов на госпитальный этап специализированной медицинской помощи остаётся залогом сохранения жизни и возвращения в строй военнослужащих имеющих боевой опыт.

2. Наличие гибридной операционной позволяет проводить успешную диагностику и выполнять сложные хирургические вмешательства на сердце и средостении по удалению инородных тел из сердца и органов грудной клетки полученных при боевых, минно-взрывных повреждениях как во время войны, так и в условиях мирного времени.

3. Наличие высокотехнологической гибридной операционной является важным преимуществом, но не является очевидным достижением в качестве и результатах лечения пациентов с осколочными, минно-взрывными, пулевыми ранениями сердца и области средостения. Основным, критически важным, компонентом является слаженность и опытность не только хирургической бригады, но и вспомогательных диагностических служб, что может нарабатываться только в условиях постоянных, рутинных тренировок.

Литература

1. Базылев В.В., Шматков М.Г., Морозов З.А., Чекашов А.П., Смагин Д.В. Успешное применение гибридного подхода в хирургическом лечении хемодектомы высокой локализации (клиническое наблюдение) // Диагностическая и интервенционная радиология. 2021. Т. 15, № 4. С. 79–83.
2. Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Кикута Кеничио, Степанов И.А. Гибридная нейрохирургическая операционная: возможности в лечении артериовенозных мальформаций головного мозга // Медицинская техника. 2018. Т. 307, № 1. С. 10–13.
3. Васильева В.В., Мухаметзянов Р.З., Григорьева К.А. Интраоперационное оборудование в гибридных операционных. Сборник статей V Международной научно-практической конференции. Изд-во: "Наука и Просвещение", 2018. С. 341–344.
4. Джантуханова С.В., Старков Ю.Г., Замолотчиков Р.Д., Зверева А.А., Конторщиков П.К. Гибридные лапароскопические операции при неэпителиальных опухолях желудка // Эндоскопическая хирургия. 2021. Т. 27, № 4. С. 47–60.
5. Есипов А.В., Лищук А.Н., Лемешкин А.А., Колтунов А.Н., Семенов М.Е., Карпенко И.Г. Гибридные технологии в лечении аортального стеноза // Госпитальная медицина: наука и практика. 2019. Т.1, №1. С. 19–25.
6. Карпенко И.Г., Лищук А.Н., Колтунов А.Н., Есион Г.А., Иванов Д.В. Современные методы остеосинтеза грудины после продольной срединной стернотомии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №2. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-4.pdf> (дата обращения: 28.03.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-4
7. Колтунов А.Н., Лищук А.Н., Есипов А.В., Корниенко А.Н., Карпенко И.Г., Иванов Д.В. Гибридная хирургия в лечении острой тромбоземболии лёгочной артерии // Вестник новых медицинских тех-

нологий. Электронное издание. 2019. №6. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/1-6.pdf> (дата обращения: 25.11.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16562.

8. Колтунов А.Н., Лищук А.Н., Есипов А.В., Есион Г.А., Бровко Л.Е., Карпенко И.Г., Бакшеев В.И. Гибридный подход к хирургическому лечению острой тромбоэмболии лёгочной артерии с высоким риском ранней смерти // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, №1. С. 20–27.

9. Лищук А.Н., Иванов Д.В. Гибридная операционная – требование современной медицины сегодня. Сб. тез. мед. проф. форума «Межотраслевая интеграция и передовые технологии в здравоохранении», изд-во «Национальная полиграфическая группа». Ярославль, 2018. С. 112

10. Лищук А.Н., Колтунов А.Н., Карпенко И.Г., Есион Г.А., Семенов М.Е., Шогенова С.Р., Иванов Д.В. Возможности гибридного комплекса в лечении пострадавших и раненных // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №4. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-4/1-4.pdf> (дата обращения: 18.07.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-4. EDN ХЕКХМЕ

11. Петросян К.В. Современное состояние и перспективы развития гибридной реваскуляризации миокарда // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020. Т. 62, №3. С. 177–186.

12. Самохвалов И.М., Петров А.Н., Рева В.А., Мясников Н.И. Гибридные технологии в лечении тяжёлой сочетанной травмы (обзор литературы) // Военно-медицинский журнал. 2021. Т.342, №9. С. 69–77.

13. Самсонов В.Б., Чиаурели М.Р., Ковалев Д.В., Пурсанов М.Г., Данилов Т.Ю., Матаев В.С., Землянская И.В., Подзолков В.П. Гибридное вмешательство при радикальной коррекции цианотических врожденных пороков сердца // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2018. №19 (3). С. 379–385. DOI: 10.24022/1810-0694-2018-19-3-379-385

14. Сергеев А.В., Тастанбеков М.М., Савелло А.В., Черемилло В.Ю. Комбинированное лечение артериовенозных мальформаций головного мозга в гибридной операционной. Сб. тезисов конференции IX всероссийского съезда нейрохирургов. Москва, 2021. 300 с.

15. Сергеев А.В., Тастанбеков М.М., Савелло А.В., Чемурзиева Ф.А., Назарбеков А.Н., Каушик А. Интраоперационная диагностика сосудистых заболеваний головного мозга в условиях гибридной операционной // Российский нейрохирургический журнал им профессора А.Л. Поленова. 2021. Т.13, №4. С. 85–93.

References

1. Bazylev VV, Shmatkov MG, Morozov ZA, Chekashov AP, Smagin DV. Uspeshnoe primeneniye gibridnogo podhoda v hirurgicheskom lechenii hemodektomy vysokoy lokalizatsii (klinicheskoye nabljudeniye) [Successful application of hybrid approach in surgical treatment of high localization chemodectoma (clinical observation)]. Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya. 2021;15(4):79-83. Russian.

2. Byval'cev VA, Belyh EG, Kikuta Kenichiro, Stepanov IA. Gibridnaya nejrohirurgicheskaya operatsionnaya: vozmozhnosti v lechenii arteriovenoznykh mal'formatsiy golovnogo mozga [Hybrid neurosurgical operating room: possibilities in the treatment of arteriovenous malformations of the brain]. Medicinskaya tehnika. 2018;307(1):10-3. Russian.

3. Vasil'eva VV, Muhametjanov RZ, Grigor'eva KA. Intraoperatsionnoye oborudovaniye v gibridnykh operatsionnykh. Sbornik statej V Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Intraoperative equipment in hybrid operating rooms]. Izd-vo: "Nauka i Prosvetsheniye"; 2018. Russian.

4. Dzhantuhanova SV, Starkov JuG, Zamolodchikov RD, Zvereva AA, Kontorshnikov PK. Gibridnye laparoyendoskopicheskie operatsii pri nejepitelial'nykh opukholjakh zheludka [Hybrid laparoendoscopic operations for non-epithelial tumors of the stomach]. Jendoskopicheskaya hirurgiya. 2021;27(4):47-60. Russian.

5. Esipov AV, Lishhuk AN, Lemeshkin AA, Koltunov AN, Semenov ME, Karpenko IG. Gibridnye tehnologii v lechenii aortal'nogo stenoza [Hybrid technologies in the treatment of aortic stenosis]. Gospital'naya medicina: nauka i praktika. 2019;1(1):19-25. Russian.

6. Karpenko IG, Lishhuk AN, Koltunov AN, Esion GA, Ivanov DV. Sovremennyye metody osteosintezy grudiny posle prodol'noy sredinnoy sternotomii (obzor literatury) [Modern methods of osteosynthesis of the sternum after longitudinal median sternotomy (literature review)]. Vestnik novykh medicinskih tehnologiy. Jelektronnoye izdaniye. 2022 [cited 2022 Mar 28];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-4

7. Koltunov AN, Lishhuk AN, Esipov AV, Kormienko AN, Karpenko IG, Ivanov DV. Gibridnaya hirurgiya v lechenii ostroy trombojembolii l'jogochnoy arterii [Hybrid surgery in the treatment of acute pulmonary embolism]. Vestnik novykh medicinskih tehnologiy. Jelektronnoye izdaniye. 2019 [cited 2019 Nov 25];6 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/1-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16562.

8. Koltunov AN, Lishhuk AN, Esipov AV, Esion GA, Brovko LE, Karpenko IG, Baksheev VI. Gibridnyy podhod k hirurgicheskomu lecheniyu ostroy trombojembolii l'jogochnoy arterii s vysokim riskom ranney smerti [Hybrid approach to surgical treatment of acute pulmonary embolism with a high risk of early death]. Voенно-medicinskij zhurnal. 2021;342(1):20-7. Russian.

9. Lishhuk AN, Ivanov DV. Gibridnaja operacionnaja – trebovanie sovremennoj mediciny segodnja [Hybrid operating room – a requirement of modern medicine today]. Sb.tez. med. prof.foruma «Mezhotraslevaja integracija i peredovye tehnologii v zdravoohraninii», izd-vo «Nacional'naja poligraficheskaja gruppа». Jaroslavl'; 2018. Russian.

10. Lishhuk AN, Koltunov AN, Karpenko IG, Esion GA, Semenov ME, Shogenova SR, Ivanov DV. Vozmozhnosti gibridnogo kompleksa v lechenii postradavshih i ranennyh [Possibilities of a hybrid complex in the treatment of injured and injured]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2022 [cited 2022 Jun 18];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-4/1-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-4. EDN XEKXME

11. Petrosjan KV. Sovremennoe sostojanie i perspektivy razvitija gibridnoj revaskuljarizacii miokarda [The current state and prospects of development of hybrid myocardial revascularization]. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2020;62(3):177-86. Russian.

12. Samohvalov IM, Petrov AN, Reva VA, Mjasnikov NI. Gibridnye tehnologii v lechenii tjazhloj sochetannoj travmy (obzor literatury) [Hybrid technologies in the treatment of severe combined trauma (literature review)]. Voenno-medicinskij zhurnal. 2021;342(9): 69-77. Russian.

13. Samsonov VB, Chiaureli MR, Kovalev DV, Pursanov MG, Danilov TJu, Mataev VS, Zemljanskaja IV, Podzolov VP. Gibridnoe vmeshatel'stvo pri radikal'noj korrekcii cianoticheskikh vrozhdennyh porokov serdca [Hybrid intervention in radical correction of cyanotic congenital heart defects]. Serdechno-sosudistye zabolevanija. Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. 2018;19 (3):379-85. DOI: 10.24022/1810-0694-2018-19-3-379-385 Russian.

14. Sergeev AV, Tastanbekov MM, Savello AV, Cherebillo VJu. Kombinirovannoe lechenie arteriovenoznyh mal'formacij golovnogo mozga v gibridnoj operacionnoj [Combined treatment of arteriovenous malformations of the brain in a hybrid operating room]. Sb.tezisev konferencii IX vserossijskogo sezda neirohirurgov. Moscow; 2021. Russian.

15. Sergeev AV, Tastanbekov MM, Savello AV, Chemurzjeva FA, Nazarbekov AN, Kaushik A. Intraoperacionnaja diagnostika sosudistyh zabolevanij golovnogo mozga v uslovijah gibridnoj operacionnoj [Intraoperative diagnosis of vascular diseases of the brain in conditions of hybrid surgery]. Rossijskij neirohirurgicheskij zhurnal im professora A.L. Polenova. 2021;13(4):85-93. Russian.

Библиографическая ссылка:

Лижук А.Н., Карпенко И.Г., Элиас М.Х., Муллагалиев Д.Р., Петросян С.С., Иванов Д.В. Использование гибридных медицинских технологий при минно-взрывных и огнестрельных ранениях сердца // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-2.pdf> (дата обращения: 10.11.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-2. EDN OIGYBM *

Bibliographic reference:

Lishchuk AN, Karpenko IG, Elias MH, Mullagaliev DR, Petrosyan SS, Ivanov DV. Ispol'zovanie gibridnyh medicinskih tehnologij pri minno-vzryvnyh i ognestrel'nyh ranenijah serdca [The use of hybrid medical technologies in mine blast and gunshot wounds of the heart]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Nov 10];6 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-2. EDN OIGYBM

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY



ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВНУТРИБРЮШНОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

А.С. ДЗАСОХОВ*, А.А. КОСТИН**, В.Л. АСТАШОВ*, А.В. ТУРИЕВ*, А.Д. УСКОВ*

*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер» Российская Федерация,
ул. Карбышева, д.6, г.о. Балашиха, Московская область, 143900, Россия
**ФГАОУ ВО РУДН, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

Аннотация. Введение. Регистрация любых нежелательных явлений медицинского характера является неотъемлемой частью клинических исследований в части оценки безопасности исследуемой методики лечения. При регистрации любого нежелательного явления оценивается наличие или отсутствие причинно-следственной связи с исследуемым воздействием. Высокая частота встречаемости перитонеального канцероматоза при раке яичников, клиническая значимость и устойчивость к терапии этого явления побуждают исследователей во всём мире вести поиск эффективной и безопасной методики его лечения. Одним из наиболее перспективных с точки зрения сочетания эффективности и безопасности способов лечения перитонеального канцероматоза является внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением. При становлении этой методики в первые 10-15 лет с 2000 г. исследователи показали безопасность методики в группах пациенток паллиативного профиля при лечении злокачественных новообразований яичников. В нашем исследовании на большой выборке больных впервые в мире было проведено сопоставление частоты встречаемости нежелательных явлений при лечении рака яичников в группе больных, получавших внутрибрюшную аэрозольную химиотерапию под давлением в составе комбинированного лечения рака яичников, и группе больных, получавших стандартное комбинированное лечение без нее. **Цель исследования** – изучение профиля нежелательных явлений и последующая сравнительная характеристика в группах пациенток, получавших комбинированное лечение впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом в стандартном варианте и с дополнением стандартного лечения 3-мя сеансами внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением. **Материалы и методы исследования.** Общий пул пациенток исследования составил 164 человека, канцероматоз был верифицирован гистологически во всех случаях в ходе циторедуктивного этапа операции, рандомизация проводилась в этот же момент. Распределение пациенток в группах было гомогенным и случайным. В основной группе исследования 1-й сеанс внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением проводился сразу по завершении циторедуктивного этапа симультантно с ним. 2-й и 3-й сеансы внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением проводились с интервалом 42 дня, начиная от первого. Интравенозная системная полихимиотерапия проводилась в рамках одной госпитализации и двунаправленной химиотерапии: 1-й, 3-й и 5-й курсы полихимиотерапии с 1-м, 2-м и 3-м сеансом внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением. Через 6 месяцев по окончании комбинированного лечения в обеих группах проводилось этапное обследование, дополненное в основной группе диагностической лапароскопией и мультифокальной биопсией брюшины. В обеих группах проводилась регистрация всех нежелательных явлений для сравнительной характеристики групп исследования по критерию нежелательных явлений. **Результаты и их обсуждение.** В сопоставляемых группах статистически значимых различий в отношении встречаемости нежелательных явлений выявлено не было. **Заключение.** В первом относительно крупном контролируемом рандомизированном исследовании удалось подтвердить благоприятный профиль безопасности внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением как компонента двунаправленной химиотерапии в рамках стандартного комбинированного лечения впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом.

Ключевые слова: рак яичников, асцит, перитонеальный канцероматоз, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, *Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy*, нежелательные явления, осложнения.

CHARACTERISTICS OF ADVERSE EVENTS DURING THE INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY UNDER PRESSURE DURING THE COMBINED TREATMENT OF OVARIAN CANCER

A.S. DZASOKHOV*, A.A. KOSTIN**, V.L. ASTASHOV*, A.V. TURIEV*, A.D. USKOV*

*State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Oncological Dispensary"
Russian Federation, Karbysheva str., 6, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia

**FSAOU VO RUDN, Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

Abstract. Introduction. Registration of any adverse events of a medical nature is an integral part of clinical trials in terms of assessing the safety of the studied treatment method. When registering any undesirable phenomenon, the presence or absence of a causal relationship with the studied effect is assessed. The high incidence of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer, the clinical significance and resistance to therapy of this phenomenon encourage researchers around the world to search for an effective and safe method of its treatment. One of the most promising methods of treatment of peritoneal carcinomatosis from the point of view of the combination of efficacy and safety is intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure. During the formation of this technique in the first 10-15 years since 2000, researchers have shown the safety of the technique in groups of palliative patients in the treatment of ovarian malignancies. In our study on a large sample of patients, for the first time in the world, the frequency of adverse events in the treatment of ovarian cancer was compared in a group of patients receiving intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure as part of the combined treatment of ovarian cancer, and a group of patients receiving standard combined treatment without it. **The aim of the study** was to study the profile of adverse events and subsequent comparative characteristics in groups of patients receiving combined treatment of newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis in the standard version and with the addition of standard treatment with 3 sessions of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure. **Materials and methods of research.** The total pool of study patients was 164 people, carcinomatosis was verified histologically in all cases during the cytoreductive stage of the operation, randomization was carried out at the same time. The distribution of patients in the groups was homogeneous and random. In the main group of the study, the 1st session of intra-abdominal aerosol chemotherapy under pressure was carried out immediately after the completion of the cytoreductive stage in parallel with it. The 2nd and 3rd sessions of intra-abdominal aerosol chemotherapy under pressure were carried out at intervals of 42 days, starting from the first. Intravenous systemic polychemotherapy was performed as part of one hospitalization and bidirectional chemotherapy: 1st, 3rd and 5th courses of polychemotherapy with 1st, 2nd and 3rd sessions of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure. 6 months after the end of the combined treatment, a step-by-step examination was performed in both groups, supplemented in the main group by diagnostic laparoscopy and multifocal peritoneal biopsy. In both groups, all adverse events were recorded for comparative characteristics of the study groups according to the criterion of adverse events. Results and their discussion. There were no statistically significant differences in the incidence of adverse events in the compared groups. **Conclusion.** In the first relatively large controlled randomized trial, it was possible to confirm a favorable safety profile of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure as a component of bidirectional chemotherapy as part of the standard combined treatment of newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis.

Key words: ovarian cancer, ascites, peritoneal carcinomatosis, intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure, intraperitoneal Aerosol chemotherapy under pressure, Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy, adverse events, complications.

Введение. Нежелательное явление (НЯ) в рамках клинических исследований (согласно ICH GCP) – любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникшее у пациента, после введения препарата (или после проведения медицинского вмешательства). Стандартный термин «нежелательное явление» для Российской Федерации утвержден ГОСТР «Надлежащая клиническая практика» [3]. Регистрация нежелательных явлений является важнейшей составляющей изучения безопасности в рамках клинических исследований. В частности, в контролируемых исследованиях сравнивают частоту возникновения конкретных нежелательных явлений между группой воздействия (основной группой исследования) и группой контроля (активного контроля либо плацебо). Достоверное различие частоты нежелательных явлений в группах позволяет судить о причинно-следственной взаимосвязи конкретного нежелательного явления с исследуемым воздействием.

Известно, что перитонеальный канцероматоз является прогностически неблагоприятным фактором при раке яичников, резистентен к химиотерапии, в подавляющем большинстве случаев не позволяет выполнить оптимальную хирургическую циторедукцию, напрямую связан со снижением качества жизни

и встречается в подавляющем большинстве случаев при раке яичников, как на этапах первичного выявления заболевания, так и при рецидивах [4, 5, 10, 15].

Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением – ВАХД (*PIPAC* – англ.) – представляет собой нормотермический вариант локорегионарного лечения перитонеального канцероматоза.

Первоначальный период внедрения методики *PIPAC* с 2000 г. по 2013–2015г.г. охарактеризовался множеством исследований профиля безопасности *внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением* (ВАХД) у пациентов с злокачественными новообразованиями различной локализации, включая рак яичников с перитонеальным канцероматозом. Исследователям удалось продемонстрировать применимость и безопасность методики в сочетании с очевидным непосредственным клиническим противоопухолевым эффектом [6, 13, 14, 16, 17].

В нашем исследовании впервые в мире была применена ВАХД для лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников [1]. Для клинического исследования впервые в мире был разработан протокол проспективного открытого рандомизированного контролируемого исследования II фазы «Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом» [12]. При оценке профиля безопасности в основной и контрольной группах исследования нами не выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости нежелательных явлений.

Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo. В 1992 году Клавьен П.А. и Диндо Д. предложили классификацию послеоперационных осложнений, дополненную и усовершенствованную к настоящему времени [8, 9, 11]. Классификация Клавьена-Диндо определяет хирургическое осложнение как любое отклонение от идеального послеоперационного течения, которое не присуще процедуре [11].

Нежелательные явления хирургического профиля согласно использованного нами протокола исследования могут быть связаны с выполнением циторедуктивного вмешательства, сеанса ВАХД или диагностической лапароскопии [2, 12].

По степени тяжести классификация *Clavien-Dindo* разделяет нежелательные явления на 5 классов, в зависимости от выраженности возникших последствий и мер, потребовавшихся для их купирования.

I класс. Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости медикаментозного лечения или хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств.

II класс. Требующие лечения медикаментозными препаратами, помимо допускаемых для I класса осложнений, также включены переливание крови и общее парентеральное питание.

III класс. Требующие хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств:

– IIIA класс. Вмешательства без общего обезболивания

– IIIB класс. Вмешательства под общим обезболиванием

IV класс. Опасные для жизни осложнения, требующие лечения в отделениях интенсивной терапии:

– IVA класс. Дисфункция одного органа (включая гемодиализ)

– IVB класс. Полиорганная недостаточность

V класс. Смерть пациента

Если осложнения на момент выписки привели к инвалидности, то к соответствующему классу осложнения добавляется суффикс «d».

Оценка токсичности по критериям NCI CTCAE v5.0. Оценка нежелательных явлений токсического профиля выполняется отдельно для каждого из проявлений в соответствии со специализированной шкалой оценки токсичности цитостатической терапии. Впервые этот набор критериев был разработан и представлен до 1988 года Национальным Институтом Рака США (*National Cancer Institute USA*), аббревиатура первых букв которого составляет первую часть названия – *NCI*. Название представленного документа: общие терминологические критерии нежелательных явлений (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). И в виде аббревиатуры – *CTCAE*. В нашем исследовании используется 5-я версия предложенных критериев [7].

Материалы и методы исследования. Общее количество пациенток, включенных в исследование, составило 164 человека. Все пациентки были подвергнуты лапаротомии. Во всех случаях был интраоперационно визуально определяемый и морфологически верифицированный канцероматоз брюшины без экстраабдоминальных и экстраперитонеальных метастазов, что соответствовало IIIb-IIIc стадиям рака яичников.

Этапы исследования и проводимые мероприятия. Нулевым этапом исследования (этап 0) было предоперационное обследование.

Пациенткам обеих групп после обследования производили экстирпацию матки с придатками, оментэктомию и мультифокальную биопсию из 4х участков брюшины, пораженных визуально определяемыми метастазами. Объем циторедукции во всех случаях был неоптимальный в связи с масштабным поражением брюшины метастазами.

Рандомизация происходила интраоперационно после срочной морфологической верификации канцероматоза путем генерации случайного значения 0 или 1 на сайте <https://www.random.org/>, где 0 означает попадание пациентки в контрольную группу, а 1 – в основную.

Пациенткам контрольной группы после рандомизации и органоуносящего этапа операции выполняли стандартное ушивание передней брюшной стенки. В основной группе исследования непосредственно после завершения циторедуктивного этапа проводили сеанс ВАХД раствором *цисплатина* и *доксорубицина* в 180 мл физиологического раствора соли согласно утвержденного протокола из расчёта: *цисплатин* 10,5 мг/м² и *доксорубицин* из расчёта 2,1 мг/м² [2].

Первый курс интравенозной *полихимиотерапии* (ПХТ) по схеме *наклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АUC 5-7* (ТС) проводился всем пациенткам через 7 дней после хирургического этапа. Следующий (второй) курс ПХТ выполняли через 21 день на 5-й неделе исследования, и далее проводилось ещё 4 курса (суммарно 6 курсов системной ПХТ) с интервалом 21 день между ними.

Второй и третий сеансы ВАХД проводились с интервалом 42 дня, считая от первого сеанса, проведенного в рамках первичного хирургического лечения. С учетом ранее выполненной первичной органоуносящей операции с симультантным ВАХД вторая (и третья) процедуры внутрибрюшной химиотерапии (*PIRAC*) фактически были диагностической лапароскопией с оценкой индекса перитонеального канцероматоза и мультифокальной биопсией брюшины в сочетании с ВАХД [12].

После выполнения 2-го и 3-го сеансов ВАХД системная интравенозная ПХТ по схеме ТС проводилась через сутки после ВАХД после ранней активизации пациенток и стандартной премедикации.

Через 6 месяцев по окончании лечения представительницам основной группы после стандартного предоперационного обследования производили диагностическую лапароскопию с оценкой индекса перитонеального канцероматоза и многоточечным биопсийным исследованием брюшины.

В это же время пациенткам из контрольной группы проводили контрольное обследование, соответствующее рекомендациям АОР в части диспансерного наблюдения за пациентками, перенесшими комбинированное лечение рака яичников.

Клинический и демографический состав групп. Выборка пациенток исследования составила 164 человека, из которых 79 пациенток были в основной группе, 85 человек – в контрольной. Средний возраст пациенток основной группы – 56.8 года, в контрольной – 56.2 года. Распределение в группах было случайным, что подтверждает расчёт точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни, уровень значимости которого составил 0,799.

Во всех 164 случаях был морфологически верифицирован серозный рак яичников III стадии. В основной группе IIIb стадия была установлена у 17 пациенток, а IIIc – у 62. В контрольной у 13 и 72 соответственно. Расчёт критерия Барнарда показал уровень значимости $p=0.364$, что свидетельствовало о гомогенном распределении по группам.

Во всех 164 случаях был выявлен и интраоперационно морфологически верифицирован канцероматоз брюшины. *Индекс перитонеального канцероматоза (PCI)* находился в диапазоне значений от 7 до 39 баллов в контрольной и от 5 до 39 баллов в основной группах соответственно.

Средний показатель индекса *PCI* в основной группе составил 23.1, а в контрольной 23.7 балла. Уровень значимости при сравнении групп посредством точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни составил 0.642. Следовательно, распределение пациенток между группами по индексу канцероматоза было случайным.

Для пациенток из контрольной группы 6 курсов ПХТ по схеме ТС после операции были единственным вариантом цитостатической лекарственной терапии. В основной группе лечение проводилось в режиме двунаправленной химиотерапии с добавлением 2-х сеансов ВАХД с интервалом 42 дня. Каждой из пациенток был проведен как минимум 1 сеанс ВАХД, два сеанса были проведены у 72 пациенток, по три сеанса – у 69 пациенток. Всего было проведено 220 сеансов ВАХД у 79 пациенток, в среднем по 2.8 сеанса у каждой пациентки. Продолжительность каждого сеанса составила от 62 до 87 минут, в среднем 74 минуты. Продолжительность госпитализации после выполнения ВАХД варьировала от 2 до 5 дней, в среднем 3 дня. Также в основной группе было проведено 404 курса системной ПХТ, то есть в среднем 5.6 курса на одного пациента. В контрольной группе всего проведено 384 сеанса ПХТ у 67 пациенток, что составляет 5.7 курса на человека.

Оценка профиля безопасности нами проводилась путем регистрации и классификации нежелательных явлений в сфере осложнений хирургического компонента лечения и в сфере токсических явлений цитостатического генеза.

Результаты и их обсуждение. В обеих группах исследования не было зарегистрировано послеоперационных осложнений, связанных с выполнением циторедуктивного вмешательства. Также за все время проведения исследования не было зафиксировано ни одного летального исхода, связанного с развитием хирургических или токсикологических осложнений.

В основной группе исследования не было зарегистрировано ни одного эпизода тяжелых нежелательных явлений хирургического профиля. У трех пациенток основной группы заживление послеопера-

ционной раны в месте установки троакара происходило вторичным натяжением. Без инфицирования раны и развития флегмоны. Данные события развивались после выписки, протекали благоприятно и не требовали дополнительной коррекции. При выполнении следующего сеанса ВАХД, края раны иссекались, в послеоперационном периоде после иссечения заживление происходило первичным натяжением. Эти нежелательные явления были классифицированы как I класс по *Clavien-Dindo*.

В контрольной группе осложнений хирургического профиля зарегистрировано не было.

В контрольной группе за все время исследования было зарегистрировано 367 эпизода развития нежелательных явлений токсикологического профиля на 384 курса системной ПХТ. Тяжелых осложнений 4 степени зарегистрировано не было. Нежелательные явления 3 степени были зарегистрированы в 40 случаях, 2 степени в 91 случае, еще в 236 случаях нежелательные явления представляли собой незначительные отклонения от нормы (1 степень). Детальная информация о профиле нежелательных явлений в контрольной группе представлена в табл. 1.

Таблица 1

Нежелательные явления (контрольная группа)

| Наименования и степень тяжести нежелательного явления | Количество зарегистрированных эпизодов |
|--|--|
| Анемия 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 70 |
| Анемия 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 34 |
| Анемия 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 21 |
| Лейкопения 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 94 |
| Лейкопения 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 39 |
| Лейкопения 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 18 |
| Тромбоцитопения 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 28 |
| Тромбоцитопения 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 2 |
| Тромбоцитопения 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 1 |
| Повышение уровня креатинина 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 44 |
| Повышение уровня креатинина 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 16 |
| Повышение уровня креатинина 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 0 |

Нежелательных явлений токсикологического профиля за все время исследования в основной группе было зарегистрировано 332 случая на 404 курса интравенозной ПХТ. Из них 209 случаев представляли собой незначительные отклонения от нормальных показателей (1-я степень). Нежелательные явления 2 и 3 степеней были зарегистрированы в 88 и 35 случаях, соответственно. Тяжелых осложнений 4 степени выявлено не было.

Более подробно перечень нежелательных явлений цитостатического генеза в основной группе представлен в табл. 2.

Таблица 2

Нежелательные явления (основная группа)

| Наименования и степень тяжести нежелательного явления | Количество зарегистрированных эпизодов |
|--|--|
| Анемия 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 62 |
| Анемия 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 39 |
| Анемия 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 18 |
| Лейкопения 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 89 |
| Лейкопения 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 33 |
| Лейкопения 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 15 |
| Тромбоцитопения 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 20 |
| Тромбоцитопения 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 2 |
| Тромбоцитопения 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 2 |
| Повышение уровня креатинина 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 38 |
| Повышение уровня креатинина 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 14 |
| Повышение уровня креатинина 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i> | 0 |

Оценка профилей безопасности основной и контрольной групп была выполнена посредством парного сравнения каждого из развившихся нежелательных явлений с учетом частоты их возникновения и тяжести течения.

Данные, полученные при сравнении групп по частоте встречаемости анемии, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Частота встречаемости и степень тяжести анемии в обеих группах

| | I степень | II степень | III степень |
|--------------------|-----------|------------|-------------|
| Контрольная группа | 70 (56%) | 34 (27%) | 21 (17%) |
| Основная группа | 62 (52%) | 39 (33%) | 18 (15%) |

При сравнении посредством критерия хи-квадрат статистически значимых отличий между группами выявлено не было ($p=0.634$).

Этот способ был применен также для сравнения частоты встречаемости лейкопении. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=0.892$) (табл. 4).

Таблица 4

Частота встречаемости и степень тяжести лейкопении в обеих группах

| | I степень | II степень | III степень |
|--------------------|-----------|------------|-------------|
| Контрольная группа | 94 (62%) | 39 (26%) | 18 (12%) |
| Основная группа | 89 (65%) | 33 (24%) | 15 (11%) |

Относительно невысокая встречаемость тяжелой тромбоцитопении обусловила целесообразность объединения подгруппы II и III степени тяжести по этому нежелательному явлению (см. табл. 5), а для сравнения был использован точный двухсторонний критерий Барнарда. В результате статистически значимых отличий между группами выявлено не было ($p=0.508$).

Таблица 5

Частота встречаемости и степень тяжести тромбоцитопении в обеих группах

| | I степень | II или III степень |
|--------------------|-----------|--------------------|
| Контрольная группа | 28 (90%) | 3 (10%) |
| Основная группа | 20 (83%) | 4 (17%) |

Аналогичный критерий был использован в ходе анализа частоты встречаемости эпизодов повышения уровня креатинина сыворотки (см. табл. 6), фактический уровень значимости составил $p=0.926$, что говорит об отсутствии статистически значимых различий между группами.

Таблица 6

Частота встречаемости и степень тяжести гиперкреатининемии в обеих группах

| | I степень | II степень | III степень |
|--------------------|-----------|------------|-------------|
| Контрольная группа | 44 (73%) | 16 (27%) | 0 (0%) |
| Основная группа | 38 (73%) | 14 (27%) | 0 (0%) |

Заключение. Прежде всего следует отметить, что послеоперационных осложнений, связанных с выполнением циторедуктивного вмешательства, в проведенном исследовании зарегистрировано не было ни в основной, ни в контрольной группе. В сопоставляемых группах статистически значимых различий в отношении встречаемости проявлений цитостатической токсичности выявлено не было. В частности, в обеих группах частота встречаемости цитостатической токсичности 3 степени тяжести по *CTCAE* составила 10,8% в контрольной и 10,5 % в основной группе.

Таким образом:

– ВАХД в сочетании со стандартным комбинированным лечением рака яичников с перитонеальным канцероматозом не приводит к увеличению частоты встречаемости нежелательных явлений ни хирургического, ни химиотерапевтического профиля.

– Практически идентичная частота встречаемости нежелательных явлений цитостатического генеза в обеих группах исследования позволяет сделать вывод о том, что токсическая доза цитостатиков (цисплатин и доксорубин) при ВАХД достигнута не была. Это делает перспективным изучение новых режимов ВАХД с эскалацией дозы цитостатиков.

– Впервые в мире удалось продемонстрировать благоприятный профиль безопасности ВАХД, применяемой в качестве компонента двунаправленной химиотерапии в рамках стандартного комбинированного лечения впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом.

Литература

1. Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов В.Л. Способ лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников. Патент на изобретение № 2745478, Государственный реестр изобретений РФ, 25.03.2021 г.
2. Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов В.Л., Хомяков В.М., Усков А.Д., Андреева М.А., Уткина А.Б. Описание первого клинического случая комбинации хирургической циторедукции и внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при лечении рака яичников // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021. Т. 10, №2. С. 41–47.
3. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP)», ГОСТ Р 52379-2005, группа Р26; ОКС 11.120 19.020, ОКП 93 1000 - 93 7000. Дата введения 2006-04-01.
4. Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз // Сибирский онкологический журнал. 2014. №5. С. 45–53.
5. Шпенкова А.А. Рак яичников: Эффективность лечения в зависимости от градаций карциноматоза или нерешенные вопросы стадирования // Вестник Новгородского Государственного Университета. 2010. Т. 59. С. 116–120.
6. Blanco A. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) // Ann Surg Oncol. 2013. Vol. 20, №7. P. 2311–2316.
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: Department of health and human services. November 27, 2017, U.S.
8. Clavien P.-A., Sanabria J.R., Strasberg S.M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy // Surgery. 1992. Vol. 111. P. 518–526.
9. Clavien P.-A., Barkun J., de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., de Santibañes E., Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience // Ann Surg. 2009. Vol. 250. P. 187–196.
10. Cortez A.J. Advances in ovarian cancer therapy // Cancer Chemother Pharmacol. 2018. Vol. 81, №1. P. 17–38.
11. Dindo D., Demartines N., Clavien P.-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // Ann Surg. 2004. Vol. 240. P. 205–213.
12. Dzasokhov A., Khomyakov V. Primary cytoreductive surgery (CRS) combined with simultaneous pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) followed by systemic chemotherapy and PIPAC sessions for stage III epithelial ovarian cancer: preliminary results from phase-2 study // ISSPP 2021, 2-nd Congress, Rome, Italy, October 7-8, 2021. P. eA65.
13. Reymond M.A. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator // Surg Endosc. 2000. Vol. 14, №1. P. 51–55.
14. Solass W. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects // Ann Surg Oncol. 2013. Vol. 20, №11. P. 3504–3511.
15. Stewart C., Ralyea C., Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review // Semin Oncol Nurs, 2019. Vol. 35, №2. P. 151–156.
16. Tempfer C.B. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience // Gynecol Oncol. 2014. Vol. 132, №2. P. 307–311.
17. Tempfer C.B., Solass W., Reymond M.A. Pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) in women with gynecologic malignancies: a review // Wien Med Wochenschr. 2014. Vol. 164, №23-24. P. 519–528.

References

1. Dzasohov AS, Kostin AA, Astashov VL. Sposob lechenija peritoneal'nogo kanceromatoza pri rake jaichnikov [Method of treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer]. Russian Federation Patent na izobretenie № 2745478, Gosudarstvennyj reestr izobretenij RF, 25.03.2021 g. Russian.
2. Dzasohov AS, Kostin AA, Astashov VL, Homjakov VM, Uskov AD, Andreeva MA, Utkina AB. Opisanie pervogo klinicheskogo sluchaja kombinacii hirurgicheskoy citoredukcii i vnutribrjushnoj ajerozol'noj himioterapii pod davleniem pri lechenii raka jaichnikov [Description of the first clinical case of a combination of surgical cytoreduction and intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure in the treatment of ovarian cancer]. *Onkologija. Zhurnal im. PA. Gercena.* 2021;10(2):41-7. Russian.
3. Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii «Nadlezhashhaja klinicheskaja praktika [The National Standard of the Russian Federation Good Clinical practice]. Good Clinical Practice (GCP)», GOST R 52379-2005, gruppa R26; OKS 11.120 19.020, OKP 93 1000 - 93 7000. Data vvedenija 2006-04-01. Russian.
4. Stepanov IV, Paderov JuM, Afanas'ev SG. Peritoneal'nyj kanceromatoz [Peritoneal carcinomatosis]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2014;5:45-53. Russian.
5. Shpenkova AA. Rak jaichnikov: Jefferektivnost' lechenija v zavisimosti ot gradacij karcinomatoza ili nereshennye voprosy stadirovanija [Ovarian cancer: The effectiveness of treatment depending on the gradations of carcinomatosis or unresolved issues of staging]. *Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta.* 2010;59:116-20. Russian.
6. Blanco A. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol.* 2013. Vol. 20, №7. P. 2311–2316.
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: Department of health and human services. November 27, 2017, U.S.
8. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* 1992;111:518-26.
9. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-96.
10. Cortez AJ. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;81(1):17-38.
11. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
12. Dzasokhov A, Khomyakov V. Primary cytoreductive surgery (CRS) combined with simultaneous pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) followed by systemic chemotherapy and PIPAC sessions for stage III epithelial ovarian cancer: preliminary results from phase-2 study. ISSPP 2021, 2-nd Congress, Rome, Italy, October 7-8, 2021.
13. Reymond MA. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc.* 2000;14(1):51-5.
14. Solass W. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(11):3504-11.
15. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(2):151-6.
16. Tempfer CB. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience. *Gynecol Oncol.* 2014;132(2):307-11.
17. Tempfer CB, Solass W, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) in women with gynecologic malignancies: a review. *Wien Med Wochenschr.* 2014;164(23-24):519-28.

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов В.Л., Туриев А.В., Усков А.Д. Характеристика нежелательных явлений при проведении внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением в процессе комбинированного лечения рака яичников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-3.pdf> (дата обращения: 24.11.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-3. EDN SFGFIX*

Bibliographic reference:

Dzasokhov AS, Kostin AA, Astashov VL, Turiev AV, Uskov AD. Harakteristika nezhelatel'nyh javlenij pri provedenii vnutribrjushnoj ajerozol'noj himioterapii pod davleniem v processe kombinirovannogo lechenija raka jaichnikov [Characteristics of adverse events during the intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure during the combined treatment of ovarian cancer]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2022 [cited 2022 Nov 24];6 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-3. EDN SFGFIX

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY



ДИАГНОСТИКА АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

Ф.В. ИВАНОВ, Б.Н. КОТИВ, Б.Ю. ГУМИЛЕВСКИЙ

*Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова,
ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044, России*

Аннотация. Современная диагностика сепсиса носит этиопатогенетический характер. Полноценным обследованием пациента с сепсисом может считаться тогда, когда проведена идентификация возбудителя сепсиса, оценена выраженность интоксикации, диагностированы расстройства гомеостаза, спрогнозирован исход сепсиса, оценены иммунный статус пациента и эффективность лечения. **Цель исследования** – оценить программу диагностики сепсиса, направленную на снижение летальности. **Материалы и методы исследования.** Ретроспективный анализ историй болезни 71 пациента с абдоминальным сепсисом проходивших лечение в многопрофильной медицинской организации в Санкт-Петербурге в 2015-2021 годах. **Результаты и их обсуждение.** Диагностика сепсиса носит комплексный этиопатогенетический характер. Ранняя диагностика и соответствующее лечение играют решающую роль в улучшении исходов при сепсисе. Внутрибольничный сепсис был у 56 (75,7%) пациентов, а внебольничный сепсис у 15 (51,7%) человек. Самым распространенным возбудителем сепсиса являлась бактерия *K. pneumoniae*, характеризовавшаяся полирезистентностью к антибиотикам. При проведении исследования высокая прогностическая точность прокальцитонина подтвердилась – в обследованной выборке пациентов с сепсисом у 40 (56,3%) умерших человек его значение в 1 сутки заболевания превысило уровень 2 нг/мл. Выживаемость пациентов с сепсисом возможна только при средней степени тяжести эндотоксикоза, при которой выздоровели 22 (95,6%) пациента. Среди обследованных пациентов наиболее распространенными оказались расстройства выделительной системы – 56 (78,8%), печени – 55 (77,4%) и дыхательной системы – 52 (73,2%). Шкала APACHE II показала статистически значимую прогностическую ценность, среди выживших число баллов составило 12 (7,5: 14,5), а среди погибших – 16 (13: 21) единиц. Иммунный статус пациентов характеризовался T-клеточной лимфопенией, на фоне увеличения пропорции активированных T-клеток. Исходы лечения сепсиса: выписалось – 23 (32%), а умерло – 48 (68%) пациентов. Основной причиной смерти являлось прогрессирование полиорганной недостаточности, оно было отмечено у 33 (68,7%) пациентов. **Выводы.** Изученная комплексная программа этиопатогенетической диагностики сепсиса состоит из общедоступных методов обследования и может быть широко распространена на практике.

Ключевые слова: диагностика сепсиса, спектр бактерий, прокальцитонин, полиорганная недостаточность, эндотоксикоз, оценка тяжести состояния, прогнозирование исхода, иммунный статус, эффективность лечения.

DIAGNOSING ABDOMINAL SEPSIS

F.V. IVANOV, B.N. KOTIV, B.Y. GUMILEVSKY

*Military Medical Academy named after S.M. Kirov,
Academician Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russia*

Abstract. Modern diagnosis of sepsis is etiopathogenetic in nature. A full-fledged examination of a patient with sepsis can be considered when the pathogen of sepsis has been identified, the severity of intoxication has been assessed, homeostasis disorders have been diagnosed, the outcome of sepsis has been predicted, the patient's immune status and the effectiveness of treatment have been evaluated. **Goal.** To evaluate the sepsis diagnostic program aimed at reducing mortality. **Materials and methods of research.** A retrospective analysis of the case histories of 71 abdominal sepsis patients treated at a multidisciplinary medical organization in St. Petersburg in 2015-2021. **Results and their discussion.** Diagnosis of sepsis has a complex etiopathogenetic character. Early diagnosis and appropriate treatment play a crucial role in improving outcomes in sepsis. Nosocomial sepsis was in 56 (75.7%) patients, and community-acquired sepsis in 15 (51.7%) people. The most common causative agent of sepsis was the bacterium *K. pneumoniae*, characterized by polyresistance to antibiotics. During the study, the high prognostic accuracy of procalcitonin was confirmed – in the examined sample of patients with sepsis in 40 (56.3%) deceased people, its value on the 1st day of the disease exceeded the level of 2 ng/ml. Survival of patients with sepsis is possible only with moderate severity of endotoxemia, in which 22 (95.6%) patients recovered. Disorders of the excretory system – 56 (78.8%), liver – 55 (77.4%) and respiratory system – 52 (73.2%) were the most common among the examined patients. The APACHE II scale showed statistically

significant prognostic value, among the survivors the number of points was 12 (7.5: 14.5), and among the dead – 16 (13: 21) units. The immune status of patients was characterized by T-cell lymphopenia, against the background of an increase in the proportion of activated T cells. Outcomes of sepsis treatment: 23 (32%) patients were discharged, and 48 (68%) patients died. The main cause of death was the progression of multiple organ failure, it was noted in 33 (68.7%) patients. **Conclusion.** The studied comprehensive program of etiopathogenetic diagnosis of sepsis consists of publicly available examination methods and can be widely used in practice.

Keywords: diagnosis of sepsis, bacterial spectrum, procalcitonin, multiple organ failure, endotoxemia, assessment of the severity of the condition, prediction of outcome, immune status, effectiveness of treatment.

Введение. Современная тактика диагностики сепсиса носит этиопатогенетический характер. Полноценным обследованием пациента с сепсисом может считаться тогда, когда проведена идентификация возбудителя сепсиса, оценена степень интоксикации, диагностированы расстройства гомеостаза, спрогнозирован исход сепсиса, оценены иммунный статус пациента и эффективность лечения [5].

Цель исследования – оценить программу диагностики сепсиса, направленную на снижение летальности.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 71 истории болезни пациентов с абдоминальным сепсисом, которые находились на лечении в многопрофильной медицинской организации в Санкт-Петербурге в 2015-2021 гг. Критериями включения пациентов в исследование служило: наличие 2-х и более признаков синдрома системного воспалительного ответа; наличие 2-х и более баллов по шкале *SOFA*; повышение уровня прокальцитонина в крови. В исследуемой группе в силу особенностей входящего потока пациентов преобладали больные с билиарным сепсисом (табл. 1).

Таблица 1

Нозологические формы абдоминального сепсиса

| Вид сепсиса | Происхождение источника инфекции | | Всего, <i>n</i> (%) |
|-----------------|----------------------------------|-------------------------|---------------------|
| | Внутрибольничный, <i>n</i> | Внебольничный, <i>n</i> | |
| Билиарный | 28 | 3 | 31 (43,6) |
| Перитонеальный | 20 | 6 | 26 (36,6) |
| Интестинальный | 8 | 4 | 12 (17) |
| Панкреатогенный | – | 2 | 2 (2,8) |
| Итого | 56 | 15 | 71 (100) |

Лечение пациентов осуществлялось с соблюдением общеизвестных принципов лечения сепсиса [4]. В наиболее сложных 15 клинических случаях, часто требовавших назначения иммунотерапии, проводилась оценка клеточного и гуморального иммунитета пациентов по схемам, принятым в клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова [9,10]. Оценка исходов лечения проводилась с учетом критериев морфологической диагностики и патологоанатомических особенностей грамотрицательного и грамположительного сепсиса, разработанных на кафедре патологической анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова [7,8].

При статистической обработке данных использовались методы описательной статистики (точный критерий Фишера, критерий Вилкоксона, среднее, ошибка среднего, медиана, 1 квартиль, 3 квартиль) с помощью программы *Statistica* 12.0. Сбор диагностической информации осуществлялся в разработанный регистр сепсиса по сформулированным ранее принципам [2].

Результаты и их обсуждение. Необходимыми условиями выявления сепсиса являются: наличие очага инфекции, реакции организма на внедрение возбудителя и развитие полиорганной недостаточности [13]. Исходя из определения сепсиса, выполняемые лабораторные исследования направлены на решение следующих шести задач [5].

1. Идентификация возбудителя сепсиса. Этиологический фактор существенно отражается на клинической картине сепсиса. *S. aureus*, способный свертывать фибрин и оседать в тканях чаще вызывает образование пиемических очагов. Сепсис, вызванный *P. aeruginosa*, чаще протекает молниеносно. Грамотрицательная флора чаще приводит к септическому шоку, чем грамположительная [5]. Изучение происхождения источника сепсиса показало, что внутрибольничный сепсис был у 56 (75,7%) пациентов, а внебольничный сепсис у 15 (51,7%) человек. Самым распространенным возбудителем сепсиса являлась *K. pneumoniae*, она была выявлена у 11 (15,5%) человек и характеризовалась полирезистентностью к антибиотикам (табл. 2).

Возбудители сепсиса, выделенные у пациентов из крови

| Спектр бактерий | Группы пациентов | |
|--|------------------|----------------|
| | Выжившие, n (%) | Умершие, n (%) |
| Грамотрицательные бактерии: | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 2 | 4 |
| Грамположительные бактерии: | | |
| <i>S. aureus</i> | – | 2 |
| <i>S. epidermidis</i> | 1 | – |
| <i>E. faecium</i> | – | 1 |
| Микст грамотрицательные / грамположительные бактерии: | | |
| <i>K. pneumoniae</i> + <i>A. Baumannii</i> | – | 1 |
| <i>K. pneumoniae</i> + <i>E. Faecalis</i> | – | 1 |
| <i>K. pneumoniae</i> + <i>P. Aeruginosa</i> | – | 1 |
| <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. Epidermidis</i> | – | 2 |
| <i>S. epidermidis</i> + <i>E. Faecalis</i> | – | 1 |
| <i>S. epidermidis</i> + <i>S. Haemolyticus</i> | 1 | – |
| Итого положительных посевов | 4 | 13* |
| Кровь стерильна | 10 | 10 |

Примечание: * – значимые различия между группами по критерию Хи-квадрат ($p < 0,05$)

Моноинфекция была обнаружена у 10 пациентов, а полиинфекция только у 7 человек. В случаях моноинфекции единственным грамотрицательным возбудителем являлась *K. pneumoniae*, она была выявлена у 6 человек. Среди грамположительных возбудителей моноинфекции преобладал *S. aureus* (2 пациента). У 20 (28%) человек кровь оказалась стерильной, а у 34 (47,9%) пациентов данные о наличии возбудителей в крови отсутствовали, диагноз был основан на повышении уровня прокальцитонина. У пациентов с наступившим неблагоприятным исходом в крови чаще выделялись патогенные микроорганизмы, при этом намного чаще в крови определялась полиинфекция.

Определение возбудителя и его чувствительности к антибиотикам занимает около 2 суток. Внедрение экспресс-диагностики позволило бы сократить это время. Согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга» (2016): «антибактериальные средства должны быть назначены внутривенно в течение первого часа после постановки диагноза». Между тем, в исследовании *A. Kumar* и соавт. (2006) было показано, что с каждым часом задержки назначения адекватной антибактериальной терапии после развития гипотензии летальность увеличивается на 7,6%.

Прокальцитонин характеризуется высокой диагностической точностью, что особенно важно при неочевидной бактериальной природе синдрома системной воспалительной реакции (табл. 3).

Уровень прокальцитонина у пациентов с сепсисом в 1 сутки заболевания

| Уровень прокальцитонина, нг/мл | Группы пациентов | |
|---|------------------|------------|
| | Выжившие, n | Умершие, n |
| <0,5 (маленькая вероятность сепсиса) | 2 | 5 |
| 0,5–2 (умеренный риск сепсиса) | 8 | 3 |
| 2–10 (высокая вероятность сепсиса) | 7 | 21* |
| >10 (высокая вероятность септического шока) | 6 | 19* |
| Итого | 23 | 48 |

Примечание: * – значимые различия между группами по критерию Хи-квадрат ($p < 0,05$)

При проведении исследования высокая прогностическая точность прокальцитонина подтвердилась – в обследованной выборке пациентов с сепсисом у 40 (56,3%) умерших человек его значение в 1 сутки заболевания превысило уровень 2 нг/мл. Большим достоинством прокальцитонина является то, что он повышается уже спустя 3 часа после возникновения инфекции, не подвержен колебаниям в течение суток и быстро снижается при эффективном дренировании очага и оптимальной антибактериальной терапии [5].

2. Оценка выраженности интоксикации. Шкала оценки тяжести хирургического эндотоксикоза В.И. Карандина (2009) учитывает исходное состояние организма, токсический потенциал источников эндогенной интоксикации и результат повреждающего действия токсиканта на функциональные системы организма [3].

Таблица 4

Оценка выраженности интоксикации при сепсисе

| Степень тяжести эндотоксикоза | Выживаемость, n (%) | Летальность, % | |
|---------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| | | Фактическая, n (%) | Теоретическая, % [3] |
| Средней тяжести (до 25 баллов) | 22 (95,6) | 17 (35,4) | менее 6% |
| Тяжелый (25–35 баллов) | 1 (4,4) | 14 (29,2) | до 40% |
| Очень тяжелый (более 35 баллов) | 0 | 17 (35,4) | более 60% |
| Итого | 23 (100) | 48 (100) | – |

Оценка выраженности интоксикации показала, что выживаемость пациентов с сепсисом возможна только при средней степени тяжести эндотоксикоза, при которой выздоровели 22 (95,6%) пациента. Между тем, летальность от сепсиса в исследуемой выборке не зависела от степени тяжести эндотоксикоза. Расхождение фактической летальности с теоретической можно объяснить тем, что данные автора шкалы получены при изучении выборки пациентов с более широким спектром urgentных хирургических заболеваний.

3. Диагностика расстройств гомеостаза. Определение 10-15 общедоступных биохимических показателей в сыворотке крови позволяет оценить состояние целого ряда функциональных систем жизнеобеспечения организма и степень выраженности метаболических нарушений [5]. Клиническое течение сепсиса характеризуется выраженной полиорганной недостаточностью (табл. 5).

Таблица 5

Число случаев органной дисфункции у больных с сепсисом

| Органная дисфункция | Группы пациентов | | Всего, n (%)* |
|---------------------|------------------|------------|---------------|
| | Выжившие, n | Умершие, n | |
| Сердечно-сосудистая | 5 | 35 | 40 (56,3%) |
| Почечная | 16 | 40 | 56 (78,8%) |
| Дыхательная | 14 | 38 | 52 (73,2%) |
| Печеночная | 18 | 37 | 55 (77,4%) |
| Коагулопатия | 12 | 31 | 43 (60,5%) |
| ЦНС | 1 | 24 | 25 (35,2%) |

Примечание: * – в расчете на 71 пациента с абдоминальным сепсисом

Для сепсиса характерно повреждение большого количества органов и функциональных систем [5]. В обследованной выборке пациентов наиболее распространенными оказались расстройства выделительной системы – 56 (78,8%), печени – 55 (77,4%) и дыхательной системы – 52 (73,2%); несколько реже встречались расстройства сердечно-сосудистой системы – 40 (56,3%) и ЦНС – 25 (35,2%). Факторами, определяющими выраженность полиорганной дисфункции, являются различная способность органов противостоять гипоксии и снижению кровотока, характер этимологического фактора сепсиса и исходное функциональное состояние самого органа [5].

4. Прогнозирование исхода сепсиса. Шкала APACHE II включает количественную оценку патофизиологических изменений, вызванных болезнью, хронических заболеваний и возраста больного, она применяется для оценки тяжести общего состояния пациента и предсказания прогноза (табл. 6).

Таблица 6

Оценка тяжести состояния больных по шкале APACHE II в 1 сутки заболевания

| Исход заболевания | Число больных, <i>n</i> (%) | APACHE II, баллы <i>Me (Q1: Q3)</i> |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Умершие | 48 (68) | 16 (13: 21)* |
| Выжившие | 23 (32) | 12 (7,5: 14,5) |

Примечание: * – значимые различия между группами ($p < 0,05$)

Таблица 7

Иммунный статус пациентов с сепсисом

| Наименование теста | Единица измерения | Норма | Значение (<i>M±m</i>) (<i>n=15</i>) |
|--|------------------------|-----------|---|
| Количество лейкоцитов | $\times 10^9/\text{л}$ | 4-8,8 | 8,39(5,28; 13,43) |
| Количество лимфоцитов | % | 19-37 | 9,55(6,52; 12,96)* |
| | $\times 10^9/\text{л}$ | 1,2-2,5 | 0,85(0,5; 1,22)* |
| Состояние клеточного звена иммунитета | | | |
| <i>T</i> -лимфоциты (<i>CD3⁺</i>) | % | 60-80 | 75,95(60,78; 83,68) |
| | $\times 10^9/\text{л}$ | 0,8-2,2 | 0,6(0,37; 0,84)* |
| <i>T</i> -лимфоциты (хелперы) (<i>CD3⁺CD4⁺</i>) | % | 30-50 | 40,25(30,93; 48,85) |
| | $\times 10^9/\text{л}$ | 0,5-1,2 | 0,23(0,12; 0,4)* |
| <i>T</i> -лимфоциты (цитотоксические лимфоциты) (<i>CD3⁺CD8⁺</i>) | % | 20-30 | 23,45(21,48; 34,68) |
| | $\times 10^9/\text{л}$ | 0,3-0,9 | 0,17(0,06; 0,25)* |
| <i>T</i> - <i>NK</i> -клетки, экспрессирующие маркеры <i>NK</i> -клеток (<i>CD3⁺CD56⁺</i>) | % | 1,7-8,6 | 3,6(2,83; 4,53) |
| | $\times 10^9/\text{л}$ | 0,03-0,25 | 0,02(0,01; 0,04) |
| <i>CD4⁺CD8⁺</i> - дважды положительные <i>T</i> -лимфоциты | % | 0-2 | 0,3(0,2; 0,53) |
| Истинные натуральные киллеры (<i>NK</i> -клетки) (<i>CD3⁺CD56⁺</i>) | % | 8-18 | 6,5(3,43; 11,83) |
| | $\times 10^9/\text{л}$ | 0,12-0,4 | – |
| <i>NK</i> -клетки, экспрессирующие α -цепь антигена <i>CD8</i> (<i>CD3⁺CD8⁺</i>) | % | 2-12 | 1,4(0,53; 2,03) |
| | $\times 10^9/\text{л}$ | 0,06-0,28 | – |
| <i>NK</i> -клетки, экспрессирующие маркер активации <i>HLA-DR</i> (<i>CD56⁺HLA-DR⁺</i>) | % | 0-2 | 2,35(1,88; 6,78)* |
| | $\times 10^9/\text{л}$ | – | – |
| <i>B</i> -лимфоциты (<i>CD19⁺</i>) | % | 5-19 | 12,3(6,6; 22,55) |
| | $\times 10^9/\text{л}$ | 0,1-0,5 | 0,1(0,05; 0,17) |
| Активированные <i>T</i> -лимфоциты (<i>CD3⁺HLA-DR⁺</i>) | % | 1,3-10 | 21,45(11,53; 28,7)* |
| | $\times 10^9/\text{л}$ | 0,02-0,3 | 0,09(0,05; 0,24) |
| Активированные <i>T</i> -лимфоциты, экспрессирующие α -цепь рецептора ИЛ-2 (<i>CD3⁺CD25⁺</i>) | % | 3,5-12,5 | 6,55(5,23; 12,55) |
| | $\times 10^9/\text{л}$ | 0,06-0,35 | 0,03(0,02; 0,08)* |
| Регуляторные <i>T</i> -хелперные клетки, обладающие иммуносупрессорной функцией (<i>CD4⁺CD25^{bright}CD45⁺</i>) (% от всех <i>T</i> -хелперов) | % | 1,65-5,75 | 1,25(0,6; 2,29) |
| | $\times 10^9/\text{л}$ | – | 3,35(2,3; 4,53) |
| Состояние гуморального иммунитета | | | |
| Содержание <i>Ig A</i> | г/л | 0,7-4 | 1,87(1,19; 2,72) |
| Содержание <i>Ig M</i> | г/л | 0,4-2,3 | 0,82(0,57; 1,04) |
| Содержание <i>Ig G</i> | г/л | 7-16 | 8,61(6,47; 10,93) |
| Циркулирующие иммунные комплексы | | | |
| Высокомолекулярные | отн. ед. | 0-60 | 31(15; 57,25) |

Примечание: * – значимые отличия от нормальных значений

Оценка тяжести состояния пациентов по шкале *APACHE II* показала статистически значимые отличия при прогнозировании исхода сепсиса. Между тем, в исследовании Руднова В.А. с соавт. (2004) выживаемость в диапазоне индекса *APACHE II* от 11 до 20 баллов составила 62,6%. Прогресс анестезиологии последних лет позволяет выполнять оперативные вмешательства большему числу пациентов с тяжелой степенью тяжести. Однако влияние других факторов, например, рост агрессивности внутрибольничной микрофлоры, безусловно, вносит свою долю в летальность.

5. Оценка иммунного статуса. Оценку иммунного статуса проводили на 2-3-и сутки после констатации сепсиса. К этому времени развития инфекционного процесса происходит запуск основных механизмов развития заболевания. Как правило, на фоне массивной реализации провоспалительного потенциала, происходит активация противовоспалительной или иммуносупрессорной реакции, которая ограничивает «медиаторный взрыв», вводя воспалительную реакцию в русло адекватного реагирования на инфекционную угрозу. Однако в случае если иммуносупрессия переходит в «сепсис-индуцированный иммунопаралич», то развивается иммунная дисфункция, связанная с высокой смертностью [11]. Наши данные о состоянии иммунитета хирургических пациентов в первые 2-3 дня с момента констатации сепсиса представлены в табл. 7.

У обследованных пациентов наблюдается лейкоцитоз, что является характерным ответом на инфекцию. Однако лейкоцитоз был связан с нейтрофилией и значительной лимфопенией. Снижено содержание в периферической крови зрелых *T*-лимфоцитов ($CD3^+$), *T*-хелперов ($CD3^+4^+$), *T*-киллеров ($CD3^+8^+$). При этом наблюдается увеличение пропорции активированных *T*-лимфоцитов с маркерами активации $HLA-DR^+$, $CD25^+$ и *NK*-клеток с рецепторами $HLA-DR^+$. У обследованных пациентов количество регуляторных *T*-хелперов, обладающих иммуносупрессорной функцией ($CD4^+CD25^{bright}CD45^+$) не отличалось от нормы. Функциональная полноценность *B*-клеточного звена иммунитета оставалась в пределах нормы. Так абсолютное содержание *B*-клеток в крови соответствовало норме, уровни иммуноглобулинов основных классов так же находились в пределах нормальных значений. Эти данные свидетельствуют о существовании у больных с сепсисом глубоких нарушений со стороны *T*-клеточного звена адаптивного иммунитета, отражающих несоответствие между высокой степенью микробной инвазии, присущей сепсису и низкого уровня иммунного реагирования за счет снижения количества основных субпопуляций *T*-лимфоцитов.

6. Оценка эффективности лечения. Эффективность лечения пациентов с сепсисом оценивалась по исходу заболевания, выписалось – 23 (32%), а умерло – 48 (68%) пациентов, что является сопоставимым с данными других авторов [13]. Основной причиной смерти вне зависимости от степени тяжести по шкале *SOFA* являлось прогрессирование полиорганной недостаточности, оно было отмечено у 33 (68,7%) пациентов.

Заключение. Диагностика сепсиса носит комплексный этиопатогенетический характер. Ранняя диагностика и соответствующее лечение играют решающую роль в улучшении исходов при сепсисе. Внутрибольничный сепсис был у 56 (75,7%) пациентов, а внебольничный сепсис у 15 (51,7%) человек. Самым распространенным возбудителем сепсиса являлась бактерия *K. pneumoniae*, характеризовавшаяся полирезистентностью к антибиотикам. У 20 (28%) человек кровь оказалась стерильной, а у 34 (47,9%) пациентов данные о наличии возбудителей в крови отсутствовали, диагноз был основан на повышении уровня прокальцитонина. При проведении исследования высокая прогностическая точность прокальцитонина подтвердилась – в обследованной выборке пациентов с сепсисом у 40 (56,3%) умерших человек его значение в 1 сутки заболевания превысило уровень 2 нг/мл. Выживаемость пациентов с сепсисом возможна только при средней степени тяжести эндотоксикоза, при которой выздоровели 22 (95,6%) пациента. Среди обследованных пациентов наиболее распространенными оказались расстройства выделительной системы – 56 (78,8%), печени – 55 (77,4%) и дыхательной системы – 52 (73,2%); несколько реже встречались расстройства сердечно-сосудистой системы – 40 (56,3%) и ЦНС – 25 (35,2%). Шкала *APACHE II* показала статистически значимую прогностическую ценность, среди выживших число баллов составило 12 (7,5: 14,5), а среди погибших – 16 (13: 21) единиц. Иммунный статус пациентов характеризовался *T*-клеточной лимфопенией, на фоне увеличения пропорции активированных *T*-клеток. Исходы лечения сепсиса: выписалось – 23 (32%), а умерло – 48 (68%) пациентов. Основной причиной смерти являлось прогрессирование полиорганной недостаточности, оно было отмечено у 33 (68,7%) пациентов. Изученная программа этиопатогенетической диагностики сепсиса состоит из общедоступных методов обследования и может быть широко распространена на практике.

Литература

1. Бубнова Н.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжёлого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях. Санкт-Петербурга. СПб., 2016. 94 с.
2. Гумилевский Б.Ю., Иванов Ф.В. Обоснование формы и необходимости создания и ведения регистра сепсиса // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. № 2(70). С. 217–221.

3. Карандин В.И. Оценка тяжести хирургического эндотоксикоза // Общая реаниматология. 2009. № 5. С. 49–53.
4. Котив Б.Н. Гумилевский Б.Ю., Гумилевская О.П., Иванов Ф.В. Избранные вопросы диагностики и лечения бактериального сепсиса: монография. СПб: Реноме, 2022. 128 с.
5. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний. М.: Медицина, 2002. 568 с.
6. Руднов В.А., Мухачева С.Ю., Сипачев А.С., Кадочникова Г.Д. О необходимости антиоксидантной терапии у больных с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне абдоминального сепсиса // Тихоокеанский медицинский журнал. 2004. № 4(18). С. 34–35.
7. Чирский В.С., Юзвинкевич А.К., Андреева Е.А. Критерии морфологической диагностики сепсиса // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. № 4(64). С. 66–71.
8. Чирский В.С., Юзвинкевич А.К., Андреева Е.А. Особенности патологоанатомической диагностики грамотрицательного и грамположительного сепсиса // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 4(68). С. 17–21.
9. Юркин А.К. Наиболее вероятные причины летального исхода при различных неотложных состояниях у иммунокомпрометированных больных гемобластомами, осложненными сепсисом после проведения полихимиотерапии // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 1(65). С. 84–90.
10. Юркин А.К. Оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета при лечении различных видов сепсиса у иммунокомпрометированных больных гемобластомами // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 2(66). С. 43–47.
11. Delano M.J., et al. Sepsis-induced immune dysfunction: Can immune therapies reduce mortality? // J. Clin. Investig. 2016. Vol. 126. P. 23–31.
12. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // Crit. Care Med. 2006. Vol. 34 (6). P. 1589–1596.
13. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerf B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinhan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving sepsis campaign: international guide-lines for management of sepsis and septic shock: 2016 // Intensive Care Med. 2017. Vol. 43. P. 304–377.

References

1. Bubnova NA. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tyazhelogo sepsisa i septicheskogo shoka v lechebno-profilakticheskikh organizatsiyakh Sankt-Peterburga [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in medical and prophylactic organizations of St. Petersburg]. SPb.; 2016. Russian.
2. Gumilevskiy BYu, Ivanov FV. Obosnovanie formy i neobkhodimosti sozdaniya i vedeniya registra sepsisa [Justification of the form and necessity of creating and maintaining a sepsis register]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2020;2(70):217-21. Russian.
3. Karandin VI. Ocenka tjazhesti hirurgicheskogo jendotoksikoza [Assessment of the severity of surgical endotoxemia]. General resuscitation. 2009; 5:49-53. Russian.
4. Kotiv BN Gumilevskiy BYu, Gumilevskaya OP, Ivanov FV. Izbrannyye voprosy diagnostiki i lecheniya bakterial'nogo sepsisa: monografija [Selected issues of diagnosis and treatment of bacterial sepsis: monograph]. St. Petersburg: Renome; 2022. Russian.
5. Nazarenko GI, Kishkun AA. Laboratornye metody diagnostiki neotlozhnyh sostojanij [Laboratory methods of diagnostics of emergency conditions]. Moscow: Medicine; 2002. Russian.
6. Rudnov VA, Mukhacheva SYu, Sipachev AS, Kadochnikova GD. O neobhodimosti antioksidantnoj terapii u bol'nyh s ostrym respiratornym distress-sindromom na fone abdominal'nogo sepsisa [On the need for antioxidant therapy in patients with acute respiratory distress syndrome on the background of abdominal sepsis]. Pacific Medical Journal. 2004;4(18):34-5. Russian.
7. Chirskij VS, Juzvinkevich AK, Andreeva EA. Kriterii morfologicheskoy diagnostiki sepsisa [Criteria for morphological diagnosis of sepsis]. Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoy akademii. 2018;4(64):66-71. Russian.
8. Chirskij VS, Juzvinkevich AK, Andreeva EA. Osobennosti patologoanatomicheskoy diagnostiki gramotricatel'nogo i grampolozhitel'nogo sepsisa [Features of pathoanatomic diagnosis of gram-negative and

gram-positive sepsis]. Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii. 2019;4(68):17-21. Russian.

9. Jurkin AK. Naibolee verojatnye prichiny letal'nogo ishoda pri razlichnyh neotlozhnyh sostojanijah u immunokomprometirovannyh bol'nyh gemoblastozami, oslozhnennymi sepsisom posle provedenija polihimioterapii [The most probable causes of death in various emergency conditions in immunocompromised patients with hemoblastoses complicated by sepsis after polychemotherapy]. Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii. 2019;1(65):84-90. Russian.

10. Jurkin AK. Ocenka pokazatelej kletocnogo i gumoral'nogo immuniteta pri lechenii razlichnyh vidov sepsisa u immunokomprometirovannyh bol'nyh gemoblastozami [Evaluation of cellular and humoral immunity in the treatment of various types of sepsis in immunocompromised patients with hemoblastosis]. Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii. 2019;2(66):43-7. Russian.

11. Delano MJ, et al. Sepsis-induced immune dysfunction: Can immune therapies reduce mortality? J. Clin. Investig. 2016;126:23-31.

12. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit. Care Med. 2006;34(6):1589-1596.

13. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43:304-77.

Библиографическая ссылка:

Иванов Ф.В., Котив Б.Н., Гумилевский Б.Ю. Диагностика абдоминального сепсиса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-4.pdf> (дата обращения: 09.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-4. EDN TILIBL*

Bibliographic reference:

Ivanov FV, Kotiv BN, Gumilevsky BY. Diagnostika abdominal'nogo sepsisa [Diagnosing abdominal sepsis]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Dec 09];6 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-4. EDN TILIBL

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК:
616.98:578.834.1]+159.9

DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-5

EDN NOVFDI **



**ВАЛИДИЗАЦИЯ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА
«COVID-19 PERITRAUMATIC DISTRESS INDEX» (CPDI) И ПЕРЕВОД
В УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ОПРОСНИК «ИНДЕКС ПЕРИТРАВМАТИЧЕСКОГО ДИСТРЕССА»**

Е.В. ТАГИЛЬЦЕВА, Т.Г. ПЕТРОВА, В.В. ВАНЮНИНА, Н.Б. БОРОДИНА

*ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России,
ул. Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия*

Аннотация. Эпидемиологическая обстановка в мире требует надежного инструментария для исследования влияния рисков заражения на психологическое состояние медицинского персонала, пациентов и их родственников. Методика «Индекс перитравматического дистресса COVID-19», разработана исследователями Шанхайского центра психического здоровья, валидизирована в МГУ имени М.В. Ломоносова в 2020 году. **Цель исследования** – адаптировать опросник «Индекс перитравматического дистресса COVID-19» в опросник «Индекс перитравматического дистресса» для исследования влияния не только COVID-19, но и других инфекционных заболеваний на уровень психологического перенапряжения, физиологических реакций и просоциальности. **Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось в период пандемии COVID-19 в группе врачей-стоматологов разных специальностей (N=273), в возрасте от 20 до 65 лет (38,92±11,28). Использовалась новая версия опросника «Индекс перитравматического дистресса», при оценке конвергентной валидности в качестве эталона использовался опросник «Шкала воспринимаемого стресса». **Результаты и их обсуждение.** Переведенная на русский язык и адаптированная версия опросника показала высокую степень согласованности вопросов по критерию альфа Кронбаха 0,916. В ходе факторного анализа было выделено три фактора, в сумме объясняющие 51,48% всей дисперсии, что превышает требуемый порог 50,1% дисперсии. «Индекс перитравматического дистресса» показывают взаимосвязи со «Шкалой воспринимаемого стресса» от заметных до высоких при высоком уровне статистической значимости. Оба опросника оценивают субъективный аспект восприятия стресса. Для оценки норм методики на русскоязычной выборке использовался двухфакторный кластерный анализ, результаты кластерного анализа распределения группы российских респондентов соответствуют нормам «Индекса перитравматического дистресса COVID-19». **Заключение.** «Индекс перитравматического дистресса» — надежный и валидный инструмент, пригодный для использования как в национальных, так и в кросскультурных исследованиях не только для исследования влияния COVID-19, но и других инфекционных заболеваний, на уровень психологического перенапряжения, физиологических реакций и просоциальности разных групп людей.

Ключевые слова: психологический стресс, индекс перитравматического дистресса COVID-19, индекс перитравматического дистресса, COVID-19.

**VALIDATION OF THE RUSSIAN VERSION OF THE QUESTIONNAIRE «COVID-19
PERITRAUMATIC DISTRESS INDEX» (CPDI) AND THE TRANSFER TO THE UNIVERSAL
QUESTIONNAIRE «INDEX OF PERITRAUMATIC DISTRESS»**

E.V. TAGILTSEVA, T.G. PETROVA, V.V. VANYUNINA, N.B. BORODINA

*Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia,
Krasny Prospekt str., 52, Novosibirsk, 630091, Russia*

Abstract. The epidemiological situation in the world requires reliable tools to study the impact of infection risks on the psychological state of medical personnel, patients and their relatives. The «COVID-19 Peritraumatic Distress Index» method was developed by researchers at the Shanghai Mental Health Center and validated at Moscow State University named after M.V. Lomonosov in 2020. **The purpose of the study** is to adapt the «COVID-19 Peritraumatic Distress Index» questionnaire into the «Peritraumatic Distress Index» questionnaire to study the impact of not only COVID-19, but also other infectious diseases on the level of psychological overstrain, physiological reactions and prosociality. **Materials and research methods.** The study was conducted during the COVID-19 pandemic in a group of dentists of various specialties (N=273), aged 20 to 65 years (38.92±11.28). A new version of the «Peritraumatic Distress Index» questionnaire was used, while assessing convergent validity, the «Perceived Stress Scale» questionnaire was used as a reference. **Results and its discussion.** The translated into Russian and adapted version of the questionnaire showed a high degree of consistency of questions according to the Cronbach's alpha test of 0.916. In the course of factor analysis, three factors were

identified that together explain 51.48% of the total variance, which exceeds the required threshold of 50.1% of the variance. The Peritraumatic Distress Index shows significant to high correlations with the Perceived Stress Scale at a high level of statistical significance. Both questionnaires assess the subjective aspect of the perception of stress. To assess the norms of the methodology on the Russian-speaking sample, a two-factor cluster analysis was used, the results of cluster analysis of the distribution of a group of Russian respondents correspond to the norms of the «COVID-19 Peritraumatic Distress Index». **Conclusion.** The «Peritraumatic Distress Index» is a reliable and valid tool suitable for use in both national and cross-cultural studies, not only to study the impact of COVID-19, but also other infectious diseases, on the level of psychological overstrain, physiological reactions and prosociality of different groups of people .

Keywords: psychological stress, COVID-19 Peritraumatic Distress Index, index of peritraumatic distress, COVID-19.

Введение. Пандемия *COVID-19* явилась серьезным вызовом для системы здравоохранения по всему миру. Проблема профессионального психологического стресса у медицинских работников в период пандемии *COVID-19* приобрела особую актуальность и является объектом внимания и активного изучения не только медицинских психологов, но и клиницистов различных специальностей. При этом стоматологи считаются одной из наиболее рискованных профессий с точки зрения возможности инфицирования, связанной с аэрозольными стоматологическими процедурами [3, 6]. В ряде стран были проведены масштабные исследования, посвященные психологическому дистрессу, связанному с пандемией, как среди населения в целом, так и среди медицинских работников на основании опросника «*COVID-19 Peritraumatic Distress Index*» (*CPDI*) [2, 4, 5, 7]. Данный опросник был создан для оценки воздействия *COVID-19* на психофизиологическое состояние респондента. Опросник *CPDI* состоит из 24 вопросов, которые позволяют выявить психологические последствия деятельности индивида во время протекания пандемии. Первичная работа по валидации методики «*Индекса перитравматического дистресса COVID-19*» (*CPDI*) была проведена кафедрой психологической помощи и ресоциализации факультета психологии МГУ имени М.В. Ломоносова (под рук. М.Ш. Магомед-Эминова) в 2020 году [1]. Исходя из того, что пандемия *COVID-19* является частным случаем инфекционных болезней и при контакте с другими инфекциями врачи, больные и их родственники так же испытывают перенапряжение, в данной работе предпринята попытка сделать данную шкалу более универсальной, и распространить ее не только на пандемию *COVID-19*, но и любые другие инфекционные эпидемии. В связи с этим, опросник *CPDI* был адаптирован для оценки уровня дистресса при любых продолжительных контактах с инфекционными заболеваниями. Базой для создания русской версии «*Индекс перитравматического дистресса*» (ИПД) служила индийская версия опросника *CPDI* [4].

Цель исследования – адаптация индийской версии опросника *CPDI* [4] и ее перевод в универсальный опросник «*Индекс перитравматического дистресса*» (ИПД), для чего был осуществлен перевод опросника *CPDI*, проведена оценка внутренней согласованности входящих в него пунктов, оценка конвергентной валидности, их корреляции с близкими по смыслу шкалами других опросников, а также психометрическое обоснование опросника ИПД.

Материал и методы исследования. Участники исследования. В исследовании приняли участие 273 врача-стоматолога, из них 73,53% ($n=198$) женщины, 27,47% ($n=75$) мужчины, в возрасте от 20 до 65 лет ($38,92 \pm 11,28$). Опрос проводился среди врачей-стоматологов разных специальностей, работающих в учреждениях разных форм собственности.

Методики валидации. Перевод и реперевод на русский язык версий опросника осуществлялся профессиональными переводчиками. По мнению экспертов версия перевода и реперевода обнаружили соответствие смысла вопросов. В связи с тем, что пандемия *COVID-19* является одним из частных случаев, когда медикам приходится работать в ситуации эпидемий вирусных инфекций, мы предлагаем сделать данный опросник более универсальным. Для универсального использования данного опросника в дальнейшем при любых вспышках инфекционных заболеваний термин «*COVID-19*», как частный случай эпидемиологической вспышки, был заменен на универсальные термины, отражающие эпидемиологическую обстановку. Полный текст опросника ИПД представлен в Приложении №1.

При оценке конвергентной валидности в качестве эталона использовался опросник «*Шкала воспринимаемого стресса*» (ШВС-10) адаптированный для российской популяции, в котором присутствуют три шкалы: перенапряжение, противодействие стрессу, воспринимаемый стресс.

Методы обработки данных. Проверка внутренней согласованности вопросов осуществлялась с помощью критерия альфа Кронбаха. Для проверки конвергентной валидности между адаптируемой и эталонной методиками использовали критерий r -Спирмена. Для разделения ИПД на субшкалы использовался факторный анализ. Для уточнения норм методики использовался двухфакторный кластерный анализ.

Результаты и их обсуждение. Надежность. В ходе проверки надежности опросника была проведена процедура повторного тестирования рандомно отобранной части группы ($n=35$) через три недели и определения корреляции (r -Пирсона) между полученными результатами. Уровень корреляции между первым и повторным тестированием по опроснику ИПД составил 0,99, при уровне статистической значимости 0,01. Ощущения дискомфорта респондентов, исследуемые адаптируемой методикой спустя три недели работы в условиях пандемии *COVID-19* усилились.

Переведенная на русский язык и адаптированная версия опросника ИПД показала высокую степень согласованности вопросов по критерию альфа Кронбаха 0,916. В табл. 1 приведены показатели изменения согласованности шкалы при удалении каждого из вопросов, вклад каждого вопроса существенный, изменять состав вопросов необходимости нет. Универсальность данной шкалы достигнута заменой термина *COVID-19*, как частного случая инфекционной эпидемии, на более общие, согласно смыслу вопросов.

Таблица 1

Критерий альфа Кронбаха «Индекс перитравматического дистресса» (ИПД) при удалении каждого из пунктов

| Номер вопроса шкалы | α -Кронбаха | Номер вопроса шкалы | α -Кронбаха |
|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| B1 | 0,910 | B13 | 0,910 |
| B2 | 0,911 | B14 | 0,911 |
| B3 | 0,914 | B15 | 0,909 |
| B4 | 0,915 | B16 | 0,909 |
| B5 | 0,918 | B17 | 0,911 |
| B6 | 0,919 | B18 | 0,914 |
| B7 | 0,914 | B19 | 0,914 |
| B8 | 0,914 | B20 | 0,913 |
| B9 | 0,917 | B21 | 0,913 |
| B10 | 0,915 | B22 | 0,911 |
| B11 | 0,913 | B23 | 0,914 |
| B12 | 0,913 | B24 | 0,916 |

Для определения структуры адаптируемой шкалы опросника был проведен факторный анализ методом главных компонент. В ходе факторного анализа было выделено три фактора, в сумме объясняющие 51,48% всей дисперсии, что превышает требуемый порог 50,1% дисперсии. Для более точной диагностики последствий перитравматического дистресса были использованы субшкалы, соответствующие выделенным трем факторам. В субшкалу «Психологическое перенапряжение», соответствующую фактору 1, вошли вопросы 1, 2, 3, 4, 5, 13, 14, 15, 16, 17, 23. Уровень согласованности вопросов в данной шкале по критерию альфа Кронбаха составляет 0,902. В субшкалу «Физиологические реакции», соответствующую фактору 2 вошли вопросы 18, 19, 20, 21, 22, 24. Уровень согласованности вопросов в данной шкале по критерию альфа Кронбаха составляет 0,739. В субшкалу «Просоциальность» вошли вопросы 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12. Уровень согласованности вопросов в данной шкале по критерию альфа Кронбаха составляет 0,825. Факторные нагрузки различных пунктов ИПД на выделенные факторы приведены в табл. 2.

Конвергентная валидность. Для оценки конвергентной валидности был проведен анализ корреляций между исследуемым опросником и «Шкалой воспринимаемого стресса» (ШВС-10), содержащей две субшкалы «Перенапряжение» и «Противодействие стрессу». Оценка корреляций производилась с помощью критерия r -Спирмена. Как видно из табл. 3 шкалы ИПД показывают взаимосвязи со ШВС-10 от заметных до высоких при высоком уровне статистической значимости. Оба опросника оценивают субъективный аспект восприятия стресса.

Таблица 2

Факторные нагрузки различных пунктов «Индекс перитравматического дистресса» (ИПД) на выделенные факторы

| Номер пункта опросника | Нагрузка на фактор 1 (психологическое перенапряжение) | Нагрузка на фактор 2 (физиологические реакции) | Нагрузка на фактор 3 (просоциальность) |
|---|---|--|--|
| B1 | 0,718 | | |
| B2 | 0,499 | | |
| B3 | 0,486 | | |
| B4 | 0,604 | | |
| B5 | | | 0,567 |
| B6 | | | 0,399 |
| B7 | | | 0,447 |
| B8 | | | 0,478 |
| B9 | | | 0,675 |
| B10 | | | 0,659 |
| B11 | | | 0,605 |
| B12 | | | 0,529 |
| B13 | 0,566 | | |
| B14 | 0,742 | | |
| B15 | 0,803 | | |
| B16 | 0,790 | | |
| B17 | 0,806 | | |
| B18 | | 0,649 | |
| B19 | | 0,770 | |
| B20 | | 0,498 | |
| B21 | | 0,661 | |
| B22 | | 0,615 | |
| B23 | 0,604 | | |
| B24 | | 0,789 | |
| Дисперсия, объясненная каждым из факторов | 22,37% | 15,56% | 13,55% |

Примечание: жирным шрифтом указаны факторные веса большие 0,5

Таблица 3

Уровень корреляции «Индекса перитравматического дистресса» (ИПД) со «Шкалой воспринимаемого стресса» (ШВС-10)

| Шкалы опросника | Психологическое перенапряжение | Физиологические реакции | Просоциальность |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------|
| Перенапряжение | 0,562** | 0,444** | 0,544** |
| Противодействие стрессу | 0,592** | 0,395** | 0,480** |
| Воспринимаемый стресс | 0,762** | 0,572** | 0,690** |

Примечание: ** критерия *r*-Спирмена, при уровне статистической значимости $p < 0,01$

Проверка норм. Для оценки норм методики на русскоязычной выборке использовался двухфакторный кластерный анализ (табл. 4). В результате проверки выяснилось, что в русскоязычной выборке формируется два кластера, в первый вошло 47 респондентов, во второй 224.

Сравнение норм, определенных с помощью кластерного анализа, для
 «Индекс перитравматического дистресса» (ИПД) и оригинальных норм
 «Индекса перитравматического дистресса COVID-19» (CPDI)

| Шкала | Нормальный стресс (эустресс) | Легкий/ умеренный дистресс | Тяжелый дистресс |
|---|------------------------------|----------------------------|------------------|
| CPDI (оригинал) | < 29 | 29-52 | > 52 |
| ИПД (кластерный анализ) | 3-28 | 27-76 | |
| Психологическое перенапряжение (вводимая норма) | <12 | 12-21 | >21 |
| Физиологические реакции (вводимая норма) | <7 | 7-13 | >13 |
| Просоциальность (вводимая норма) | <9 | 9-17 | >17 |

Проведя анализ полученных данных, следует отметить, что результаты кластерного анализа распределения группы российских респондентов соответствуют нормам CPDI.

Закключение. Таким образом, полученные результаты дают основания полагать, что опросник ИПД – надежный и валидный инструмент, пригодный для использования как в национальных, так и в кросскультурных исследованиях не только для исследования влияния COVID-19, но и других инфекционных заболеваний, на уровень психологического перенапряжения, физиологических реакций и просоциальности разных групп людей. Наличие дополнительных субшкал позволит определить мишени для дальнейшей терапии и профилактики дистресса в лечебных учреждениях.

Приложение №1

«Индекс перитравматического дистресса» (ИПД)

1. По сравнению с ситуацией до пандемии, я чувствую себя более нервным и тревожным
 O1 — Никогда. O2 — Изредка. O3 — Иногда. O4 — Часто. O5 — Большую часть времени.
2. Я чувствую себя неуверенно и купил(а) много товаров, таких как лекарства, дезинфицирующее средства, перчатки, маски и / или другие защитные средства
 O1 — Никогда. O2 — Изредка. O3 — Иногда. O4 — Часто. O5 — Большую часть времени.
3. Мне сложно воздерживаться от представления себя или близких мне людей инфицированными, я чувствую беспокойство по этому поводу
 O1 — Никогда. O2 — Изредка. O3 — Иногда. O4 — Часто. O5 — Большую часть времени.
4. Чем бы я не занимался, я чувствую себя опустошенным и беспомощным
 O1 — Никогда. O2 — Изредка. O3 — Иногда. O4 — Часто. O5 — Большую часть времени.
5. Мне грустно, я сочувствую пациентам, заболевшим инфекционным заболеванием и их семьям
 O1 — Никогда. O2 — Изредка. O3 — Иногда. O4 — Часто. O5 — Большую часть времени.
6. Я чувствую себя беспомощным и рассерженным на правительство, местные власти и СМИ
 O1 — Никогда. O2 — Изредка. O3 — Иногда. O4 — Часто. O5 — Большую часть времени.
7. Я теряю веру в окружающих меня людей
 O1 — Никогда. O2 — Изредка. O3 — Иногда. O4 — Часто. O5 — Большую часть времени.
8. Я собираю информацию о ситуации, связанной с распространением инфекции, весь день. Даже если в этом нет необходимости, я не могу остановить себя
 O1 — Никогда. O2 — Изредка. O3 — Иногда. O4 — Часто. O5 — Большую часть времени.
9. Я верю информации о ситуации, связанной с распространением инфекции, готов получать ее из любых доступных источников без какой-либо оценки
 O1 — Никогда. O2 — Изредка. O3 — Иногда. O4 — Часто. O5 — Большую часть времени.
10. Я предпочитаю верить в негативные новости о ситуации, связанной с распространением инфекции, и скептически отношусь к хорошим новостям
 O1 — Никогда. O2 — Изредка. O3 — Иногда. O4 — Часто. O5 — Большую часть времени.
11. Я постоянно делюсь новостями о ситуации, связанной с распространением инфекции (в основном негативными новостями)
 O1 — Никогда. O2 — Изредка. O3 — Иногда. O4 — Часто. O5 — Большую часть времени.
12. Я избегаю смотреть новости о ситуации, связанной с распространением инфекции, так как я слишком напуган, чтобы делать это
 O1 — Никогда. O2 — Изредка. O3 — Иногда. O4 — Часто. O5 — Большую часть времени.
13. Я более раздражителен и часто конфликтую с семьей

- 01 — Никогда. 02 — Изредка. 03 — Иногда. 04 — Часто. 05 — Большую часть времени.
14. Я чувствую усталость, а иногда даже истощение
01 — Никогда. 02 — Изредка. 03 — Иногда. 04 — Часто. 05 — Большую часть времени.
15. Из-за чувства тревоги мои реакции становятся вялыми.
01 — Никогда. 02 — Изредка. 03 — Иногда. 04 — Часто. 05 — Большую часть времени.
16. Мне трудно сосредоточиться
01 — Никогда. 02 — Изредка. 03 — Иногда. 04 — Часто. 05 — Большую часть времени.
17. Мне трудно принимать какие-либо решения
01 — Никогда. 02 — Изредка. 03 — Иногда. 04 — Часто. 05 — Большую часть времени.
18. Во время вспышки инфекции, я часто чувствую головокружение, боли в спине или дискомфорт в груди
01 — Никогда. 02 — Изредка. 03 — Иногда. 04 — Часто. 05 — Большую часть времени.
19. Во время этой вспышки инфекции я часто чувствую боль в животе, вздутие живота или другие неприятные ощущения в желудке.
01 — Никогда. 02 — Изредка. 03 — Иногда. 04 — Часто. 05 — Большую часть времени.
20. Я чувствую себя некомфортно при общении с другими
01 — Никогда. 02 — Изредка. 03 — Иногда. 04 — Часто. 05 — Большую часть времени.
21. В последнее время я редко разговариваю со своей семьей
01 — Никогда. 02 — Изредка. 03 — Иногда. 04 — Часто. 05 — Большую часть времени.
22. Я плохо сплю. Я часто представляю, что я или моя семья заражены инфекцией.
01 — Никогда. 02 — Изредка. 03 — Иногда. 04 — Часто. 05 — Большую часть времени.
23. У меня пропал аппетит
01 — Никогда. 02 — Изредка. 03 — Иногда. 04 — Часто. 05 — Большую часть времени.
24. У меня запор или частое мочеиспускание
01 — Никогда. 02 — Изредка. 03 — Иногда. 04 — Часто. 05 — Большую часть времени.

Приложение № 2

Ключ для подсчетов баллов:

Пункты субшкалы «Психологическое перенапряжение»: 1, 2, 3, 4, 13, 14, 15, 16, 17, 23. Каждый пункт оценивается от 0 до 4 баллов. Баллы суммируются.

Пункты субшкалы «Физиологические реакции»: 18, 19, 20, 21, 22, 24. Каждый пункт оценивается от 0 до 4 баллов. Баллы суммируются.

Пункты субшкалы «Просоциальность»: 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12. Каждый пункт оценивается от 0 до 4 баллов. Баллы суммируются.

Шкала «Индекс перитравматического дистресса» Суммируются баллы по трем субшкалам.

Литература

1. Адаптация опросника индекс перитравматического дистресса: психометрические характеристики русскоязычной версии / Магомед-Эминов М.Ш., Квасова О.Г., Магомед-Эминова О.И., Савина О.О. [и др.] // International Journal of medicine and psychology. 2021. Т.4, № 6. С. 45–51.
2. Afshar Jahanshahi A., Mokhtari Dinani M., Nazarian Madavani A., Li J., Zhang S. The distress of Iranian adults during the Covid-19 pandemic – More distressed than the Chinese and with different predictors // Brain, Behavior, and Immunity. 2020. №87. P. 124–125.
3. Ge Z., Yang L., Xia J., Fu X., Zhang Y. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry // Journal of Zhejiang University-Science B. 2020. № 21(5). P. 361–368.
4. Kumar Anil R.N., Karumaran S.C., Deepthi Kattula, Rooban Thavarajah, Anusa A.M. Perceived Stress and Psychological (Dis)Stress among Indian Endodontists During COVID19 Pandemic Lock down // medRxiv. 2020. №05. P. 6.
5. Qiu J., Shen B., Zhao M., Wang Z., Xie, Xu Yifeng B. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations // General Psychiatry. 2020. № 33. P. 1–6.
6. Wu K.Y., Wu D.T., Nguyen T.T., Tran S.D. COVID-19's impact on private practice and academic dentistry in North America // Oral Dis. 2021. № 27(3). P. 684–687.
7. Zhang J., Lu H., Zeng H., Zhang S., Du Q., Jiang T., Du B. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic // Brain Behav Immun. 2020. №87. P. 49–50. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.031.

References

1. Magomed-Jeminov MSh, Kvasova OG, Magomed-Jeminova OI, Savina OO, et al. Adaptacija oprosnika indeks peritравmaticheskogo distressa: psihometricheskie harakteristiki russkojazychnoj versii [Adaptation of the questionnaire index of peri traumatic distress: psychometric characteristics of the Russian version]. International Journal of medicine and psychology. 2021;4(6):45-51. Russian.
2. Afshar Jahanshahi A, Mokhtari Dinani M, Nazarian Madavani A, Li J, Zhang S. The distress of Iranian adults during the Covid-19 pandemic – More distressed than the Chinese and with different predictors. Brain, Behavior, and Immunity. 2020;87:124-5.
3. Ge Z, Yang L, Xia J, Fu X, Zhang Y. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. Journal of Zhejiang University-Science B. 2020;21(5):361-8.
4. Kumar Anil RN, Karumaran SC, Deepthi Kattula, Rooban Thavarajah, Anusa AM. Perceived Stress and Psychological (Dis)Stress among Indian Endodontists During COVID19 Pandemic Lock down. medRxiv. 2020;05:6.
5. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie, Xu Yifeng B. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. General Psychiatry. 2020;33:1-6.
6. Wu KY, Wu DT, Nguyen TT, Tran SD. COVID-19's impact on private practice and academic dentistry in North America. Oral Dis. 2021;27(3):684-7.
7. Zhang J, Lu H, Zeng H, Zhang S, Du Q, Jiang T, Du B. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. Brain Behav Immun. 2020;87:49-50. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.031.

Библиографическая ссылка:

Тагильцева Е.В., Петрова Т.Г., Ванюнина В.В., Бородин Н.Б. Валидизация русскоязычной версии опросника «Covid-19 peritraumatic distress index» (CPDI) и перевод в универсальный опросник «Индекс перитравматического дистресса» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-5.pdf> (дата обращения: 12.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-5. EDN NOVFDI*

Bibliographic reference:

Tagiltseva EV, Petrova TG, Vanyunina VV, Borodina NB. Validizacija russkojazychnoj versii oprosnika «Covid-19 peritraumatic distress index» (CPDI) i perevod v universal'nyj oprosnik «Indeks peritравmaticheskogo distressa» [Validation of the russian version of the questionnaire «Covid-19 peritraumatic distress index» (CPDI) and the transfer to the universal questionnaire «Index of peritraumatic distress»]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Dec 12];6 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-5. EDN NOVFDI

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 612.66:616-053.(470.76)

DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-2-1

EDN VIQTRY **



ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА У АСТРАХАНСКИХ ШКОЛЬНИКОВ

Р.Д. ДЕВРИШОВ*, Н.А. СКОБЛИНА**

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия, e-mail: post@astgmu.ru

**ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия, e-mail: skoblina_dom@mail.ru

Аннотация. Цель исследования – оценка тенденций изменения индекса массы тела астраханских школьников за различные десятилетия. **Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие школьники города Астрахани 7-17 лет (1203 мальчика и 1201 девочка). В данной статье подробно представлены показатели индекса массы тела школьников в периоды начала обучения в образовательной организации (7 лет), перехода к предметному обучению (11 лет), основного общего образования (15 лет) и завершения обучения в школе (17 лет). **Результаты и их обсуждение.** Средний индекс массы тела в возрастной группе учащихся 7 лет составил у мальчиков – 16,36 кг/м², у девочек – 15,24 кг/м², школьников 11 лет – 18,32 кг/м² – у мальчиков, 17,27 кг/м² – у девочек, учащихся 15 лет – 20,46 кг/м² – у мальчиков, 20,55 кг/м² – у девочек, в 17 лет – 21,63 кг/м² – у мальчиков и 22,43 кг/м² – у девочек. **Заключение.** Сравнительная характеристика индекса массы тела, полученная в ходе исследования, наряду с другими показателями, позволит изучить особенности физического развития детей и подростков в региональном аспекте.

Ключевые слова: дети и подростки, индекс массы тела, физическое развитие, гигиена.

BODY MASS INDEX IN ASTRAKHAN SCHOOLCHILDREN

R.D. DEVRISHOV*, N.A. SKOBLINA**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education
"Astrakhan State Medical University" Ministry of Health Care of Russia,
Bakinskaya str. 121, Astrakhan, 414000, Russia, e-mail: post@astgmu.ru

**Pirogov Russian National Research University, st. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia,
e-mail: skoblina_dom@mail.ru

Abstract. The aim of the study: to assess the trends in body mass index of Astrakhan schoolchildren over different decades. **Materials and methods of the study.** Pupils of the city of Astrakhan aged 7-17 (1203 boys and 1201 girls) took part in the study. In this paper the indices of body mass index of schoolchildren in the periods of the beginning of education in an educational organization (7 years), transition to subject learning (11 years), basic general education (15 years) and end of schooling (17 years) are presented in detail. **Results and discussion.** The average body mass index in pupils' age group of 7 years was 16.36 kg/m² for boys and 15.24 kg/m² for girls, 18.32 kg/m² for boys and 17.27 kg/m² for girls at age 11, 20.46 kg/m² for boys and 20.55 kg/m² for girls at age 15, 21.63 kg/m² for boys and 22.43 kg/m² for girls at age 17. **Conclusion.** Comparative characteristics of body mass index obtained in the study, along with other indicators, will allow us to study the features of the physical development of children and adolescents in the regional aspect.

Key words: children and adolescents, body mass index, physical development, hygiene.

Введение. Результаты многочисленных изысканий, проведенных за двадцатилетний период нового столетия, указывают на широкую распространенность избыточной массы тела среди детей и подростков [1, 3-5]. Также в ряде научных работ, опубликованных ранее, исследователи отмечали, что изменения показателей физического развития имели дисгармоничный характер [2, 6, 7].

В этой связи изучение *индекса массы тела* (ИМТ), как величины позволяющей оценить степень соответствия массы и длины тела человека в определенном возрасте, с учетом региональных особенностей, представляет значительный интерес.

Цель исследования – оценить тенденции изменения индекса массы тела школьников Астрахани за различные десятилетия.

Материалы и методы исследования. В исследовании, которое проводилось по стандартной антропометрической методике, приняли участие школьники города Астрахани 7-17 лет, среди которых было 1203 мальчика и 1201 девочка.

В данной работе акцентируется внимание на показателях ИМТ в возрасте 7 лет – начало обучения в школе, 11 лет – переход к предметному обучению, 15 лет – период основного общего образования и 17 лет – завершение среднего общего образования. В указанные периоды дети и подростки подвергаются значительному неблагоприятному воздействию факторов образа жизни, в числе которых режим дня и характер питания.

В каждой возрастно-половой группе было проведено не менее 100 исследований, что по методике К.А. Отдельновой обеспечивало 95,0 % вероятности достоверности результатов исследования.

Проведенное исследование соответствовало требованиям биомедицинской этики и положениям Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Обязательные критерии для участия в исследовании – наличие добровольного информированного согласия от учащихся образовательной организации и их законных представителей, корректность проводимых антропометрических измерений, отсутствие патологических состояний и хронических заболеваний.

При оценке достоверности различий средних величин использовался *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок (критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считался равным $p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Средний ИМТ в группе учащихся 7 лет составил у мальчиков – 16,36 кг/м², у девочек – 15,24 кг/м², школьников 11 лет – 18,32 кг/м² – у мальчиков, 17,27 кг/м² – у девочек, учащихся 15 лет – 20,46 кг/м² – у мальчиков, 20,55 кг/м² – у девочек, в 17 лет – 21,63 кг/м² – у мальчиков и 22,43 кг/м² – у девочек.

В рамках исследования были проанализированы показатели ИМТ у астраханских школьников, принимавших участие в исследованиях, проводившихся в середине 1960-х и 1980-х годов. Так, у мальчиков 7 и 11 лет, обследованных в 1980-е годы, наблюдались более высокие значения ИМТ, по сравнению со сверстниками 1960-х ($p \leq 0,05$) и 2010-х. Однако, в возрасте 15 и 17 лет, показатели ИМТ у мальчиков 2010-х были выше значений ИМТ сверстников в 1960-х и 1980-х годах ($p \leq 0,05$).

Оценка ИМТ у девочек показала, что более высокие значения наблюдались у учащихся 7 лет, обследованных в 1980-х, тогда как в возрастных группах 11, 15 и 17 лет показатели ИМТ школьниц, участвовавших в исследовании в середине 2010-х, были выше, по сравнению с обследованными в 1960-х и 1980-х годах (табл.).

Таблица

Индекс массы тела астраханских школьников в различные десятилетия (кг/м²)

| Годы исследований Возраст (лет) | 1960-е годы | | 1980-е годы | | 2010-е годы | |
|------------------------------------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|
| | Мальчики | Девочки | Мальчики | Девочки | Мальчики | Девочки |
| 7 | 15,87 | 15,42 | 16,98 | 15,79 | 16,36 | 15,24 |
| 11 | 16,82 | 16,65 | 18,61 | 16,86 | 18,32 | 17,27 |
| 15 | 19,43 | 20,20 | 19,16 | 20,55 | 20,46 | 20,55 |
| 17 | 21,13 | 21,74 | 19,85 | 21,60 | 21,63 | 22,43 |

Заключение. Сравнительная характеристика индекса массы тела, полученная в ходе исследования, наряду с другими показателями, позволит изучить особенности физического развития в региональном аспекте.

Литература

1. Башкина О.А., Богданьянц М.В., Джумагазиев А.А., Шмелева А.Ю., Безруков Т.Д., Иванова Е.Н., Сангина Е.Г., Ерачина С.А., Минакова Г.М. Роль экологических факторов в формировании индивидуального и популяционного здоровья детей в Астраханской области // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2022. Т. 19, № 2. С. 118–124. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-118-124
2. Богомолова Е.С., Шапошникова М.В., Котова Н.В., Бадеева Т.В., Максименко Е.О., Киселева А.С., Ковальчук С.Н. Ашина М.В., Олюшина Е.О. Характеристика физического здоровья учащихся современных общеобразовательных организаций // Гигиена и санитария. 2019. № 98(9). С. 956–961. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-9-956-961>
3. Кучма В.Р. Медико-профилактические основы здоровьесбережения обучающихся в Десятилетие детства в России (2018–2027 гг.) // Российский педиатрический журнал. 2018. № 21(1). С. 31–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-1-31-37>.
4. Намазова-Баранова Л.С., Ковтун О.П., Ануфриева Е.В., Набойченко Е.С. Значение поведенче-

ских детерминант в формировании избыточной массы тела и ожирения у подростков // Профилактическая медицина. 2019. №22(4). С. 43–48.

5. Новикова И.И., Романенко С.П., Лобкис М.А., Гавриш С.М., Семенихина М.В., Сорокина А.В., Шевкун И.Г. Оценка факторов риска избыточной массы тела и ожирения у детей школьного возраста для разработки действенных программ профилактики // Science for Education Today. 2022. Т. 12, № 3. С. 132–148. DOI: <http://dx.doi.org/10.15293/2658-6762.2203.07>

6. Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Гаврюшин М.Ю., Гудинова Ж.В., Сазонова О.В. Оценка физического развития детского населения: исторический опыт и современные вызовы // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т.4, №4. С. 89–96.

7. Черных А.М., Кремлева А.С., Белова А.И. Мониторинг физического развития школьников города Курска в динамике двадцати лет наблюдения // Российский вестник гигиены. 2021. № 1. С. 42–46. DOI: 10.24075/rbh.2021.008

References

1. Bashkina OA, Bogdan'janc MV, Dzhumagaziev AA, Shmeleva AJu, Bezrukov TD, Ivanova EN, Sangina EG, Erachina SA, Minakova GM. Rol' jekologicheskikh faktorov v formirovanii individual'nogo i populjacionnogo zdorov'ja detej v Astrahanskoj oblasti [The role of environmental factors in the formation of individual and population health of children in the Astrakhan region]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2022;19(2):118-24. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-118-124. Russian.

2. Bogomolova ES, Shaposhnikova MV, Kotova NV, Badeeva TV, Maksimenko EO, Kiseleva AS, Koval'chuk SN, Ashina MV, Oljushina EO. Harakteristika fizicheskogo zdorov'ja uchashhihsja sovremennyh obshheobrazovatel'nyh organizacij [Characteristics of physical health of students of modern educational organizations]. Gigiena i sanitarija. 2019; 98(9): 956-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-9-956-961>. Russian.

3. Kuchma VR. Mediko-profilakticheskie osnovy zdorov'esberezenija obuchajushhihsja v Desjatiletie detstva v Rossii (2018–2027 gg.) [Medical and preventive bases of health saving of students in the Decade of childhood in Russia (2018-2027)]. Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2018; 21(1): 31-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-1-31-37>. Russian.

4. Namazova-Baranova LS, Kovtun OP, Anufrieva EV, Nabojchenko ES. Znachenie povedencheskikh determinantov v formirovanii izbytochnoj massy tela i ozhirenija u podrostkov [The significance of behavioral determinants in the formation of overweight and obesity in adolescents]. Profilakticheskaja medicina. 2019;22(4):43-8. Russian.

5. Novikova II, Romanenko SP, Lobkis MA, Gavriš SM, Semenišina MV, Sorokina AV, Shevkun IG. Ocenka faktorov riska izbytochnoj massy tela i ozhirenija u detej škol'nogo vozrasta dlja razrabotki dejstvennyh program profilaktiki [Assessment of risk factors for overweight and obesity in school-age children for the development of effective prevention programs]. Science for Education Today. 2022;12(3):132-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.15293/2658-6762.2203.07>. Russian.

6. Skoblina NA, Milushkina OJu, Gavryushin MJ, Gudina ZhV, Sazonova OV. Ocenka fizicheskogo razvitija detskogo naselenija: istoricheskij opyt i sovremennye vyzovy [Assessment of physical development of the child population: historical experience and modern challenges]. Fundamental'naja i klinicheskaja medicina. 2019;4(4):89-96.

7. Chernyh AM, Kremleva AS, Belova AI. Monitoring fizicheskogo razvitija škol'nikov goroda Kurska v dinamike dvadcati let nabljudenija [Monitoring of physical development of schoolchildren of the city of Kursk in the dynamics of twenty years of observation]. Rossijskij vestnik gigieny. 2021; (1): 42-6. DOI: 10.24075/rbh.2021.008. Russian.

Библиографическая ссылка:

Девришов Р.Д., Скоблина Н.А. Индекс массы тела у астраханских школьников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/2-1.pdf> (дата обращения: 14.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-2-1. EDN VIQTRY *

Bibliographic reference:

Devrishov RD, Skoblina NA. Indeks massy tela u astrahanskikh škol'nikov [Body mass index in astrakhan schoolchildren]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Dec 14];6 [about 3 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/2-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-2-1. EDN VIQTRY

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY



МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ШКОЛЬНИКОВ АСТРАХАНИ

Р.Д. ДЕВРИШОВ

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия, e-mail: post@astgmu.ru

Аннотация. Результаты многочисленных исследований, проведенных за второе десятилетие XXI века, свидетельствуют об увеличении тотальных размеров тела детей школьного возраста. Вместе с тем, имеются работы, демонстрирующие зависимость темпов и интенсивности физического развития детей и подростков от региональных особенностей проживания, социально-экономических и иных факторов. **Цель исследования** – изучить тенденции физического развития детского населения города Астрахани за различные десятилетия. **Материалы и методы исследования.** В первую группу были включены дети и подростки города Астрахани, обследованные в середине 1960-х годов. Вторую группу составили учащиеся общеобразовательных учреждений города Астрахани, обследованные в начале 1980-х годов. Третья группа астраханских школьников, в количестве 2547 человек была обследована в период с 2013 по 2019 годы. **Результаты и их обсуждение.** Середина 1980-х годов характеризуется увеличением соматометрических показателей, тогда как в 2010-х годах отмечается разнонаправленность тенденций физического развития. **Заключение.** Учитывая различия между показателями физического развития детей и подростков в субъектах Российской Федерации, нормативы физического развития должны быть только региональными и периодически пересматриваться.

Ключевые слова: дети и подростки, физическое развитие, гигиена, акселерация, региональные возрастно-половые нормативы физического развития.

LONG-TERM DYNAMICS OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF SCHOOLCHILDREN IN ASTRAKHAN

R.D. DEVRISHOV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education
"Astrakhan State Medical University" Ministry of Health Care of Russia,
Bakinskaya str. 121, Astrakhan, 414000, Russia, e-mail: post@astgmu.ru

Abstract. The results of numerous studies conducted in the second decade of the 21st century show an increase in the total body size of school-age children. At the same time, there are studies showing that the rate and intensity of physical development in children and adolescents depend on the regional characteristics of residence, socio-economic and other factors. **The aim of the study:** to examine trends in the physical development of the child population in Astrakhan in different decades. **Materials and methods.** The first group consisted of children and adolescents in the city of Astrakhan, who were examined in the mid-1960s. The second group was made up of the pupils of comprehensive schools in the city of Astrakhan, who were observed in the early 1980s. The third group of Astrakhan schoolchildren, numbering 2,547, was surveyed between 2013 and 2019. **Results and discussion.** The mid-1980s are characterized by an increase in somatometric indices, whereas the 2010s show multidirectional trends in physical development. **Conclusion.** Taking into account the differences between the physical development indicators of children and adolescents in the subjects of the Russian Federation, the standards of physical development should only be regional and should be periodically reviewed.

Key words: children and adolescents, physical development, hygiene, acceleration, regional age-gender norms of physical development.

Введение. Здоровье взрослого населения во многом зависит от здоровья детской популяции, так как большое количество патологических состояний формируется в детстве [4].

Изучению вопросов физического развития детей и подростков, являющегося одним из ведущих критериев состояния здоровья, посвящено большое количество научных исследований [2-4, 11].

Физическое развитие – это комплекс морфо-функциональных показателей организма, характеризующих степень развития тела человека и его гармоничность.

Результаты, полученные в ходе проведенных за последние годы исследований, указывают на увеличение длины и массы тела, ускорение темпов полового созревания детей и подростков. Вместе с тем, опубликованы работы, в которых отражены различия в физическом развитии детского населения, про-

живающего в различных социально-экономических и климатогеографических условиях [1, 7-9].

Длительное воздействие неблагоприятных факторов среды обитания на детский организм может снижать показатели физического развития, а создание условий, способствующих формированию здорового образа жизни, наоборот, может повысить уровень физического развития [10, 12].

Основные биологические закономерности роста и развития организма ребенка детально изучены. При этом акселерация как процесс ускоренного роста и полового созревания детей и подростков в сравнении с детским населением прошлых лет, динамика акселерации, являются объектом повышенного внимания для исследователей в области сохранения и укрепления здоровья подрастающего поколения [13, 14]. Ретардация (также применяется термин децелерация) – противоположный акселерации процесс, характеризующийся замедлением темпов роста и развития организма.

Анализируя процесс акселерации, важно иметь представление о месте и времени происходящих изменений, интенсивности и их направленности вследствие возможности как положительных, так и отрицательных сдвигов.

Цель исследования – установление тенденций физического развития детей и подростков города Астрахани за различные десятилетия.

Материалы и методы исследования. Для выявления тенденций многолетней динамики физического развития детей было проведено аналитическое исследование с историческим контролем данных, полученных ранее и опубликованных в сборниках «Материалы по физическому развитию детей и подростков городов и сельских местностей СССР» [5, 6].

В первую группу были включены дети и подростки города Астрахани, обследованные в середине 1960-х годов (2120 человек – 1026 мальчиков и 1094 девочки). Вторую группу составили учащиеся общеобразовательных учреждений города Астрахани, обследованные в начале 1980-х годов (3524 человека – 1047 мальчиков и 2477 девочек). Третья группа астраханских школьников, в количестве 2547 человек (1275 мальчиков и 1272 девочки) была обследована в период с 2013 по 2019 годы.

Проведенное исследование соответствовало требованиям биомедицинской этики и положениям Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Обязательные критерии для участия в исследовании – наличие добровольного информированного согласия от учащихся образовательной организации и их законных представителей, корректность проводимых антропометрических измерений, отсутствие патологических состояний и хронических заболеваний.

Анализировались соматометрические показатели (длина и масса тела), производился расчет *средних значений и ошибки средних (M ; m), среднее квадратичное отклонение (σ)*. При оценке достоверности различий средних величин применялся *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок (критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным $p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В процессе изучения многолетней динамики физического развития детей школьного возраста в XX веке отмечаются несколько значимых временных отрезков. Так, в наблюдениях, проводившихся в 1960-х годах, отмечается начало акселерации детского населения. Пиковые значения ускорения темпов роста и развития фиксируются в середине 1970-1980-х годов, после чего следующая, с конца 1980-1990-х годов, период характеризуется ретардацией общих размеров тела.

Результаты проведенного исследования позволяют отметить значимые отличия соматометрических показателей в зависимости от региона проживания, периода наблюдения и иных социально-экономических условий.

Сравнивая данные антропометрических измерений школьников города Астрахани в 1960-х и 1980-х годах, можно утверждать, что длина и масса тела детей большинства возрастных групп в 1980-е годы превосходит аналогичные показатели сверстников в 1960-х годах.

Так, мальчики младшего школьного возраста 1980-х были выше младших школьников 1960-х: в возрасте 7 лет – на 4,3 см ($p \leq 0,05$), 8 лет – на 1,8 см ($p \leq 0,05$), 9 лет – на 4,5 см ($p \leq 0,05$), 10 лет – на 2,2 см ($p \leq 0,05$). При этом, отмечалось и увеличение массы тела детей на 3,4 кг ($p \leq 0,05$) в возрасте 7 лет, на 2,9 кг ($p \leq 0,05$) – в 8 лет, на 4,1 кг ($p \leq 0,05$) – в 9 лет и на 2,2 кг ($p \leq 0,05$) – в 10 лет.

Девочки младшего школьного возраста города Астрахани 1980-х, по показателям длины и массы тела, также превосходили своих ровесниц в 1960-е годы. Так, длина тела школьниц в возрасте 7 лет была больше на 4,9 см ($p \leq 0,05$), 8 лет – на 0,6 см, 9 лет – на 2,7 см ($p \leq 0,05$), 10 лет – на 2,2 см ($p \leq 0,05$) соответственно. Средние значения массы тела девочек увеличились на 2,4 кг в 7 лет ($p \leq 0,05$), 1,0 кг ($p \leq 0,05$) – в 9 лет и 0,8 кг – в возрасте 10 лет.

Проведенный анализ показывает, что показатели длины тела мальчиков среднего и старшего школьного возраста города Астрахани, обследованных в 1980-е годы были выше по сравнению с детьми и подростками в 1960-е годы: в возрасте 11 лет – на 0,3 см, 12 лет – на 2,4 см ($p \leq 0,05$), 13 лет – на 4,9 см ($p \leq 0,05$), 14 лет – на 8,2 см ($p \leq 0,05$), 15 лет – на 9,1 см ($p \leq 0,05$), 16 лет – на 6,8 см ($p \leq 0,05$), 17 лет – на 4 см ($p \leq 0,05$). Масса тела обучающихся в 1980-е годы также увеличилась в возрасте 11 лет – на 3,7 кг

($p \leq 0,05$), 12 лет – на 2,2 кг ($p \leq 0,05$), 13 лет – на 3,1 кг ($p \leq 0,05$), 14 лет – на 7,4 кг ($p \leq 0,05$), 15 лет – на 5,1 кг ($p \leq 0,05$), 16 лет – на 2,1 кг ($p \leq 0,05$).

Девочки 11-16 лет, принимавшие участие в исследовании, которое проводилось в Астрахани в начале 1980-х годов, превосходили сверстниц 1960-х по показателям длины и массы тела. Средние значения длины тела в возрасте 11 лет были больше на 2,3 см ($p \leq 0,05$), 12 лет – на 2,5 см ($p \leq 0,05$), 13 и 14 лет – на 1,7 см ($p \leq 0,05$), 15 лет – на 0,9 см, 16 лет – 1,9 см ($p \leq 0,05$). Масса тела девочек среднего и старшего школьного возраста увеличилась в 11 лет – на 1,5 кг ($p \leq 0,05$), 12 лет – на 2,3 кг ($p \leq 0,05$), 13 лет – на 1,2 кг, 14 лет – на 1,9 кг ($p \leq 0,05$), 15 лет – на 1,5 кг, 16 лет – на 1,7 кг.

Период с конца 1960-х по 1980-е годы характеризуется увеличением соматометрических показателей, как результат интенсивного процесса акселерации большого количества детского населения. Следует отметить, что в физическом развитии мальчиков и девочек астраханского региона наряду с увеличением средних значений длины тела, наблюдалась и прибавка массы тела, что может говорить об улучшении качества жизни.

Множественные государственные политические реформы и, как следствие, изменившиеся социально-экономические условия, отрицательно сказались на состоянии здоровья детей и подростков. Тенденции изменения антропометрических показателей современных мальчиков и девочек в сравнении с учащимися в 1980-х годах имели разнонаправленный характер.

Так, мальчики школьного возраста города Астрахани, принимавшие участие в обследовании в середине 2010-х годов, были значительно ниже сверстников 1980-х в возрасте 9 лет – на 5,8 см ($p \leq 0,05$), 11 лет – на 2,2 см ($p \leq 0,05$), 12 лет – на 1,7 см ($p \leq 0,05$), 13 лет – на 4,0 см ($p \leq 0,05$), 15 лет – на 8,2 см ($p \leq 0,05$), 16 лет – на 6,3 см ($p \leq 0,05$), 17 лет – 2,2 см ($p \leq 0,05$). Средняя величина массы тела современных школьников, в отдельных возрастных группах, также снизилась: в возрасте 9 лет – на 3,1 кг ($p \leq 0,05$), 10 лет – на 2,3 кг ($p \leq 0,05$), 12 лет – на 1,6 кг ($p \leq 0,05$). Следует отметить, что средний показатель массы тела современных учащихся в возрасте 17 лет был выше аналогичного в 1980-е годы на 3,8 кг ($p \leq 0,05$).

Указанные изменения отмечались и при анализе показателей массы тела девочек города Астрахани различных десятилетий. Так, длина тела девочек школьного возраста 2010-х была ниже, чем у сверстниц 1980-х в 7 лет – на 1,3 см ($p \leq 0,05$), в 9 лет – на 3,5 см ($p \leq 0,05$), в 11 лет – на 4,2 см ($p \leq 0,05$), в 12 лет – на 3,5 см ($p \leq 0,05$), в 13 лет – на 5,0 см ($p \leq 0,05$), в 15 лет – на 1,5 см ($p \leq 0,05$). Средняя величина массы тела современных девочек также была меньше, чем у девочек в 1980-е годы: 7 лет – на 1,3 кг ($p \leq 0,05$), в 11 лет – на 1,2 кг ($p \leq 0,05$), в 12 лет – на 2,2 кг ($p \leq 0,05$), в 13 лет – на 2,9 кг ($p \leq 0,05$). Вместе с тем, у современных девочек старшего школьного возраста средняя масса тела была больше по сравнению с обследованными в середине 80-х годов – в 16 лет на 0,6 кг и в 17 лет – на 2,3 кг ($p \leq 0,05$).

В данном исследовании предпринята попытка оценить уровень физического развития детского населения конкретного региона на основании многолетних наблюдений и состояние процесса акселерации на современном этапе.

Некоторые ранее выполненные исследования показывают, что изменения показателей физического развития характеризуются дисгармоничностью и снижением отдельных показателей. Показано, что физическое развитие, являясь генетически детерминированным, особенно на начальных этапах, зависит в дальнейшем и от воздействия экзогенных факторов, а именно среды обитания, климатогеографического расположения региона проживания и социально-экономических условий. При этом, в регионах с высоким уровнем жизни отмечается благоприятное влияние на длину и массу тела [10, 12-14].

В этой связи, изучение многолетней динамики показателей физического развития и активности процесса акселерации, учитывая региональные особенности, специфические для конкретных субъектов Российской Федерации представляет особый интерес.

Заключение. Таким образом, изучение временных аспектов физического развития детей и подростков, направленность сдвигов, возможные проявления процессов акселерации и децелерации имеет серьезное значение для профилактической медицины.

Анализ физического развития детского населения предполагает разработку возрастно-половых нормативов для специалистов из разных областей.

При этом, учитывая особенности отдельно взятого административно-территориального образования, различия между показателями физического развития детей и подростков в регионах Российской Федерации, данные нормативы должны быть только региональными и периодически пересматриваться.

Литература

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Ануфриева Е.В., Соколова С.Б., Скоблина Н.А., Вирабова А.Р. Оценка качества оказания медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях // Вестник РАМН. 2017. № 72(3). С. 180–194. DOI: 10/15690/vramn830

2. Богомолова Е.С., Шапошникова М.В., Котова Н.В., Бадеева Т.В., Максименко Е.О., Киселева А.С., Ковальчук С.Н., Ашина М.В., Олюшина Е.О. Характеристика физического здоровья учащихся

современных общеобразовательных организаций // Гигиена и санитария. 2019. №98(9). С. 956–961. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-9-956-961>

3. Калужный Е.А. Эпохальная динамика тотальных размеров тела учащихся XIX–XXI веков // Ученые записки Крымского инженерно-педагогического университета. Серия: Биологические науки. 2018. № 1-2. С. 44–49.

4. Кучма В.Р. Медико-профилактические основы здоровьесбережения обучающихся в Десятилетие детства в России (2018–2027 гг.) // Российский педиатрический журнал. 2018. №21(1). С. 31–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-1-31-37>.

5. Материалы по физическому развитию детей и подростков городов и сельских местностей СССР. Вып. V. Ч. I. Российская Советская Федеративная Социалистическая Республика. М., 1977. 496 с.

6. Материалы по физическому развитию детей и подростков городов и сельских местностей СССР. Вып. VI. Ч. I. Российская Советская Федеративная Социалистическая Республика. М., 1986. 171 с.

7. Мельник В.А. Секулярный тренд соматометрических показателей городских школьников за период с 1925 по 2010–2012 гг. // Здоровье населения и среда обитания. 2018. №6(303). С. 21–26.

8. Павловская В.С., Калишев М.Г., Рогова С.И. Многолетняя динамика изменений антропометрических показателей школьников // Гигиена и санитария. 2020. №99(3). С. 286–290. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-3-286-290>

9. Попов В.И., Ушаков И.Б., Левушкин С.П., Жуков О.Ф., Скоблина Н.А. Многолетняя динамика физического развития детей в России // Экология человека. 2022. Т. 29, № 2. С. 119–128. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco96734>

10. Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Никулина Н.Ю., Столыпина М.В. Структура низкорослости у детей Астраханской области // Главный врач Юга России. 2022. № 2 (83). С. 47–49.

11. Салдан И.П., Филиппова С.П., Жукова О.В., Швед О.И., Пашков А.П., Поцелуев Н.Ю., Шульц К.В., Нагорняк А.С. Современные тенденции в изменениях показателей физического развития и подростков (обзорная статья) // Бюллетень медицинской науки. 2019. № 1(13). С. 13–19.

12. Сафоненкова Е.В. Возрастная динамика тотальных размеров тела лиц конца XX – начала XXI века различных соматических типов и вариантов биологического развития // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019. №18(2). С. 35–43.

13. Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Гаврюшин М.Ю., Гудинова Ж.В., Сазонова О.В. Оценка физического развития детского населения: исторический опыт и современные вызовы // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т.4, №4. С. 89–96.

14. Скоблина Н.А., Федотов Д.М., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А., Татаринчик А.А. Характеристика физического развития детей и подростков Архангельска и Москвы: исторические аспекты // Журнал медико-биологических исследований. 2016. №2. С. 110–122. DOI:10.17238/issn2308-3174.2016.2.110

References

1. Baranov AA, Kuchma VR, Anufrieva EV, Sokolova SB, Skoblina NA, Virabova AR. Ocenka kachestva okazaniya medicinskoj pomoshhi obuchajushhimsja v obrazovatel'nyh organizacijah [Assessment of the quality of medical care for students in educational organizations]. Vestnik RAMN. 2017;72(3):180-94. DOI: 10/15690/vramn830. Russian.

2. Bogomolova ES, Shaposhnikova MV, Kotova NV, Badeeva TV, Maksimenko EO, Kiseleva AS, Koval'chuk SN, Ashina MV, Oljushina EO. Harakteristika fizicheskogo zdorov'ja uchashhihsja sovremennyh obshheobrazovatel'nyh organizacij [Characteristics of physical health of students of modern educational organizations]. Gigena i sanitarija. 2019;98(9):956-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-9-956-961>. Russian.

3. Kaljuzhnyj EA. Jepochal'naja dinamika total'nyh razmerov tela uchashhihsja XIX-XXI vekov [Epochal dynamics of total body sizes of students of the XIX-XXI centuries]. Uchenye zapiski Krymskogo inzhenerno-pedagogicheskogo universiteta. Serija: Biologicheskie nauki. 2018;1-2:44-9. Russian.

4. Kuchma VR. Mediko-profilakticheskie osnovy zdorov'esberezhenija obuchajushhihsja v Desjatiletie detstva v Rossii (2018–2027 gg.) [Medical and preventive bases of health saving of students in the Decade of childhood in Russia (2018-2027)]. Rossijskij pediatričeskij zhurnal. 2018;21(1):31-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-1-31-37>. Russian.

5. Materialy po fizicheskomu razvitiju detej i podrostkov gorodov i sel'skih mestnostej SSSR [Materials on the physical development of children and adolescents in cities and rural areas of the USSR]. Vyp. V. Ch. I. Rossijskaja Sovetskaja Federativnaja Socialističeskaja Respublika. Moscow; 1977. Russian.

6. Materialy po fizicheskomu razvitiju detej i podrostkov gorodov i sel'skih mestnostej SSSR [Materials on the physical development of children and adolescents of cities and rural areas of the USSR]. Vyp. VI. Ch. I. Rossijskaja Sovetskaja Federativnaja Socialističeskaja Respublika. Moscow; 1986. Russian.

7. Mel'nik VA. Sekuljarnyj trend somatometricheskikh pokazatelej gorodskih shkol'nikov za period s 1925

po 2010-2012 gg [Secular trend of somatometric indicators of urban schoolchildren for the period from 1925 to 2010-2012]. *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija*. 2018;6(303):21-6. Russian.

8. Pavlovskaja VS, Kalishev MG, Rogova SI. Mnogoletnjaja dinamika izmenenij antropometricheskikh pokazatelej shkol'nikov [Long-term dynamics of changes in anthropometric indicators of schoolchildren]. *Gigiena i sanitarija*. 2020;99(3):286-90. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-3-286-290>. Russian.

9. Popov VI, Ushakov IB, Levushkin SP, Zhukov OF, Skoblina NA. Mnogoletnjaja dinamika fizicheskogo razvitiya detej v Rossii [Long-term dynamics of physical development of children in Russia]. *Jekologija cheloveka*. 2022;29(2):119-28. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco96734>. Russian.

10. Sagitova GR, Antonova AA, Nikulina NJu, Stolypina MV. Struktura nizkoroslosti u detej Astrahanskoj oblasti [Structure of stunting in children of the Astrakhan region]. *Glavnyj vrach Juga Rossii*. 2022;2 (83):47-9. Russian.

11. Saldan IP, Filippova SP, Zhukova OV, Shved OI, Pashkov AP, Pocoluev NJu, Shul'c KV, Nagornjak AS. Sovremennye tendencii v izmenenijah pokazatelej fizicheskogo razvitiya i podrostkov (obzornaja stat'ja) [Modern trends in changes in indicators of physical development and adolescents (review article)]. *Bjulleten' medicinskoj nauki*. 2019;1(13):13-9. Russian.

12. Safonenkova EV. Vozrastnaja dinamika total'nyh razmerov tela lic konca XX – nachala XXI veka razlichnyh somaticheskikh tipov i variantov biologicheskogo razvitiya [Age dynamics of total body sizes of individuals of the late XX – early XXI century of various somatic types and variants of biological development]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2019;18(2):35-43. Russian.

13. Skoblina NA, Milushkina OJu, Gavrjushin MJu, Gudinova ZhV, Sazonova OV. Ocenka fizicheskogo razvitiya detskogo naselenija: istoricheskij opyt i sovremennye vyzovy [Assessment of physical development of the child population: historical experience and modern challenges]. *Fundamental'naja i klinicheskaja medicina*. 2019;4(4):89-96. Russian.

14. Skoblina NA, Fedotov DM, Milushkina OJu, Bokareva NA, Tatarinchik AA. Harakteristika fizicheskogo razvitiya detej i podrostkov [Characteristics of physical development of children and adolescents of Arkhangel'sk and Moscow: historical aspects] *Arhangel'ska i Moskvy: istoricheskie aspekty. Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij*. 2016;2:110-22. DOI:10.17238/issn2308-3174.2016.2.110. Russian.

Библиографическая ссылка:

Девришов Р.Д. Многолетняя динамика физического развития школьников Астрахани // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/2-2.pdf> (дата обращения: 16.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-2-2. EDN PBWPAM*

Bibliographic reference:

Devrishov RD. Mnogoletnjaja dinamika fizicheskogo razvitiya shkol'nikov Astrahani [Long-term dynamics of the physical development of schoolchildren in Astrakhan]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2022 [cited 2022 Dec 16];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/2-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-2-2. EDN PBWPAM

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY



РЕГИОНАЛЬНЫЕ СЦЕНАРИИ РОСТА И РАЗВИТИЯ РОССИЙСКИХ ШКОЛЬНИКОВ В 2020-Х ГОДАХ

О.Ю. МИЛУШКИНА*, С.П. ЛЕВУШКИН**, О.Ф. ЖУКОВ**, Н.А. СКОБЛИНА***, Е.В. СКОБЛИНА***

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия, e-mail: skoblina_dom@mail.ru

**ФГБУН «Институт возрастной физиологии Российской академии образования»,

ул. Погодинская, д. 8, корп. 2, г. Москва, 119121, Россия, e-mail: ofzhukov@mail.ru

***Институт демографических исследований Федерального научно-исследовательского
социологического центра Российской академии наук,

ул. Фотиевой, д. 6, корп. 1, г. Москва, 119333, Россия, e-mail: skoblinadom@gmail.com

Аннотация. Цель исследования – установление тенденций роста и развития школьников в разных регионах страны. **Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено одновременно в 2021-2022 учебном году в рамках общероссийского мониторинга физического развития школьников в образовательных организациях сотрудниками Центра Мониторинга здоровья «Институт возрастной физиологии РАО». С помощью стандартной антропометрической методики и инструментария изучено физическое развитие школьников чувствительных возрастов (мальчики 11 лет – 12602, девочки 11 лет – 11817, мальчики 15 лет – 12354, девочки 15 лет – 11549) в 37 Субъектов Российской Федерации из 8 федеральных округов. Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета статистических программ *Statistica 13 PL*. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что разброс показателей длины тела 11-летних мальчиков в разных регионах составил до 7,6 см, 11-летних девочек – 8,6 см, 15-летних мальчиков – 8,0 см, 15-летних девочек – 6,3 см. Разброс показателей массы тела 11-летних мальчиков – 3,0 кг, 11-летних девочек – 6,3 кг, 15-летних мальчиков – 6,3 кг, 15-летних девочек – 3,8 кг соответственно. **Выводы.** В физическом развитии школьников во втором десятилетии 21 века продолжают наблюдаться региональные сценарии, связанные как с воздействием климато-географических, так и социально-экономических факторов. Практическим выводом является необходимость обновления региональных возрастно-половых нормативов физического развития детского населения.

Ключевые слова: школьники, физическое развитие, региональные сценарии

THE REGIONAL SCENARIOS FOR GROWTH AND DEVELOPMENT OF RUSSIAN SCHOOLCHILDREN IN THE 2020S

O.Y. MILUSHKINA*, S.P. LEVUSHKIN**, O.F. ZHUKOV**, N.A. SKOBLINA***, E.V. SKOBLINA***

*Pirogov Russian National Research University, st. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia,
e-mail: skoblina_dom@mail.ru

**Institute of Developmental Physiology Russian Academy of Education,

st. Pogodinskaya, 8-2, Moscow, 119121, Russia, e-mail: ofzhukov@mail.ru

***IDR FCTAS RAS, st. Fotieva, 6-1, Moscow, 119333, Russia, e-mail: skoblinadom@gmail.com

Abstract. The aim of the study is to establish trends in the growth and development of schoolchildren in different regions of the country. **Materials and methods.** The study was carried out simultaneously in the 2021-2022 academic year as part of the all-Russian monitoring of the physical development of schoolchildren in educational institutions by employees of the Health Monitoring Center "Institute of Developmental Physiology of the Russian Academy of Education". The physical development of schoolchildren of sensitive ages (boys 11 years old - 12602, girls 11 years old - 11817, boys 15 years old - 12354, girls 15 years old - 11549) in 37 regions of the Russian Federation from 8 federal districts has been studied by using the standard anthropometric methods and tools. Statistical processing has been carried out by using the statistical software package *Statistica 13 PL*. **Results and its discussion.** It has been determined that the spread of body length indicators for 11 year old boys in different regions was up to 7.6 cm, for 11 year old girls - 8.6 cm, for 15 year old boys - 8.0 cm, for 15 year old girls - 6.3 cm. The spread of body weight indicators for 11 year old boys was 3.0 kg, 11 year old girls - 6.3 kg, 15 year old boys - 6.3 kg, 15 year old girls - 3.8 kg, respectively. **Conclusions.** The physical development of schoolchildren in the second decade of the 21st century reflects the regional scenarios connected with both the impact of climatic-geographical and socio-economic factors. The practical conclusion is the necessity to update the regional age and gender standards for the physical development of the child population.

Keywords: schoolchildren, physical development, regional scenarios

Введение. Физическое развитие детей и подростков – это критерий состояния здоровья детского населения, включающий оценку гармоничности и уровня биологического развития. Изучению физического развития детского населения посвящены фундаментальные исследования, описывающие многолетнюю динамику, процессы акселерации и децелерации роста и развития в различных странах и регионах России [3, 4, 7, 10].

Имеются исследования по изучению связей показателей физического развития детского населения с факторами среды обитания, в том числе климато-географическим факторами, этническим составом населения в регионе и др. [2, 11].

Однако, физическое развитие детского населения претерпевает изменения во времени. Так в работах последних лет показано, что изменения показателей физического развития носят дисгармоничный характер и сопровождаются снижением функциональных показателей и увеличением *индекса массы тела* (ИМТ) [3, 6, 13].

В связи с этим представляет интерес изучение региональных особенностей физического развития детского населения страны во втором десятилетии 21 века.

Цель исследования – установление тенденций роста и развития школьников в разных регионах страны.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено одновременно в 2021–2022 учебном году в рамках общероссийского мониторинга физического развития школьников в образовательных организациях сотрудниками Центра Мониторинга здоровья «Институт возрастной физиологии РАО» и специалистами, прошедшими повышения квалификации по вопросам мониторинга здоровья на базе Института. Особое внимание было уделено школьникам сенситивных возрастов 11 и 15 лет (мальчики 11 лет – 12602, девочки 11 лет – 11817, мальчики 15 лет – 12354, девочки 15 лет – 11549), поскольку именно «сенситивные» группы школьников наиболее подвержены воздействию неблагоприятных факторов и условий жизнедеятельности [4]. В исследование вошли данные 37 Субъектов Российской Федерации из 8 федеральных округов. Распределение школьников по федеральным округам представлено следующим образом: Центральный федеральный округ – 1887 мальчиков 11 лет, 1782 девочек 11 лет, 2021 мальчиков 15 лет и 1788 девочек 15 лет; Северо-Западный федеральный округ – 848, 751, 911, 842; Южный федеральный округ – 665, 623, 712, 630; Северо-Кавказский федеральный округ – 1045, 929, 1206, 1072; Поволжский федеральный округ – 2655, 2621, 2445, 2343; Уральский федеральный округ – 602, 554, 464, 378; Сибирский федеральный округ – 4433, 4104, 4268, 4193; Дальневосточный федеральный округ – 467, 453, 327, 303 соответственно. Выборка в каждой возрастно-половой группе в каждом Субъекте Российской Федерации составляла более 100 наблюдений, что согласно методике К.А. Отдельновой, обеспечивает 95,0% вероятности достоверности результата исследования. Использовалась стандартная антропометрическая методика, инструментарий, статистическая обработка [5].

Проведенное исследование не подвергалось опасности участников, соответствовало требованиям биомедицинской этики и положениям Хельсинской декларации 1975 года и ее пересмотра 1983 года и сопровождалось получением добровольного информированного согласия. *Критерий включения* – школьник, обучение общеобразовательной организации, временной интервал осмотра – 2021–2022 год, корректно проведенное антропометрическое исследование, отсутствие хронических заболеваний, оказывающих влияние на показатели физического развития, наличие добровольного информированного согласия. *Критерии исключения* – другая возрастная группа, другой временной интервал осмотра, отсутствие корректно проведенного антропометрического исследования, 3–5 группа здоровья, отсутствие добровольного информированного согласия. Проведенное исследование было одобрено ЛЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Протокол № 159 от 21.11.2016 года) и выполнялось в рамках НИР (Номер государственного учета НИОКТР АААА-А19-119021890068-7 от 18 февраля 2019 года).

В параметры мониторинга были также заложены данные об интегральном показателе социально-экономического развития региона (РИА рейтинг. Рейтинг социально-экономического положения регионов по итогам 2021 г.; (<https://riarating.ru/infografika/20220516/630222174.html>), данные Росстата о распределении численности детей, отдохнувших за лето в организациях отдыха детей и их оздоровления 2020 г.; (rosstat.gov.ru/storage/mediabank/eqtfwLdv/8-9.xlsx).

Для обработки полученных данных был использован пакет статистических программ *Statistica 13 PL* (StatSoft, USA). При обработке результатов предварительно оценивали соответствие полученных значений закону нормального распределения вариационных рядов по критерию Колмогорова–Смирнова. Полученные количественные данные имели распределение, не отличавшееся от нормального, поэтому применялись методы параметрической статистики с использованием выборочного *среднего* (M), *ошибки среднего* (m) и *выборочного стандартного отклонения* (σ). Для оценки достоверности различий средних величин использовался t -критерий Стьюдента (различия считались значимыми при $p \leq 0,05$). Были рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Средние показатели длины и массы тела в сенситивных группах 11 и 15 летних школьников имели достоверные различия ($p \leq 0,05$) в Субъектах Российской Федерации (рис. 1, рис. 2).

Так разброс средних показателей длины тела 11 летних мальчиков составил от 140,30±3,87 см в Ивановской области до 147,92±0,59 см в Псковской области (7,6 см, $p \leq 0,05$), длины тела 11 летних девочек от 138,58±3,30 см в Ивановской области до 147,22±0,63 см в Псковской области (8,6 см, $p \leq 0,05$); 15 летних мальчиков – 164,06±0,92 см в Республике Адыгея до 172,11±3,75 см в Курской области (8,0 см, $p \leq 0,05$), 15 летних девочек – от 159,45±0,69 см в Республике Адыгея до 165,77±0,63 см в Псковской области (6,3 см, $p \leq 0,05$).

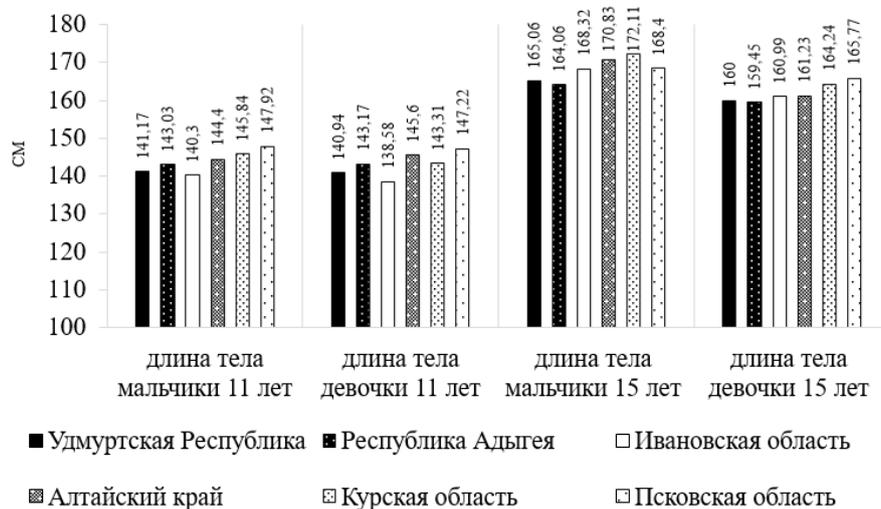


Рис. 1. Длина тела 11 и 15 летних школьников в Субъектах Российской Федерации, см

Разброс средних показателей массы тела 11 летних мальчиков составил от 36,56±0,45 кг в Удмуртской Республике до 39,64±0,67 кг в Псковской области (3,0 кг, $p \leq 0,05$), массы тела 11 летних девочек от 33,69±1,68 кг в Ивановской области до 39,98±1,48 кг в Алтайском крае (6,3 кг, $p \leq 0,05$); 15 летних мальчиков – 55,51±0,82 кг в Удмуртской Республике до 61,81±2,20 кг в Алтайском крае (6,3 кг, $p \leq 0,05$), 15 летних девочек – от 50,80±0,55 кг в Удмуртской Республике до 54,62±1,25 кг в Псковской области (3,8 кг, $p \leq 0,05$).

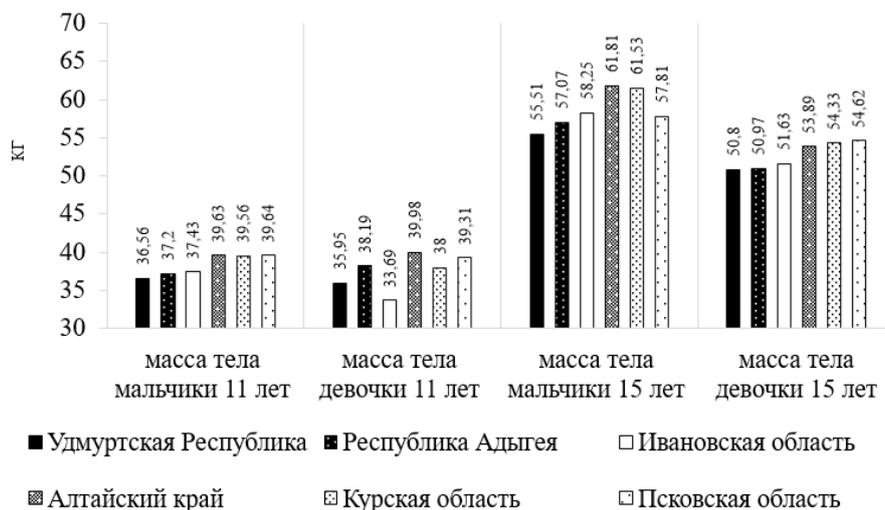


Рис. 2. Масса тела 11 и 15 летних школьников в Субъектах Российской Федерации, кг

Изученные регионы различались по этническому составу, климато-географическим и др. условиям, что обусловило наличие региональных различий в показателях физического развития школьников. Присутствовали также закономерные различия в показателях длины и массы тела между мальчиками и девочками в регионах. Коэффициенты корреляции между показателями длины и массы тела для 11 летних школьников составили 0,73 у мальчиков и 0,86 у девочек; для 15 летних школьников – 0,84 и 0,56 соответственно. При этом темпы роста и развития у мальчиков и девочек имели преимущество от 11 к

15 годам и характеризовались коэффициентами корреляции для длины тела мальчиков 0,52, для длины тела девочек 0,59; для массы тела мальчиков 0,79, для массы тела девочек 0,58.

Разброс ИМТ 11 летних мальчиков составил от 18,3 кг/м² в Курской области до 18,8 кг/м² в Алтайском крае, 11 летних девочек - от 18,2 кг/м² в Курской области до 18,4 кг/м² в Алтайском крае; 15 летних мальчиков - от 20,4 кг/м² в Курской области до 20,9 кг/м² в Алтайском крае, 15 летних девочек - от 19,5 кг/м² в Псковской области до 20,7 кг/м² в Алтайском крае. Показатели ИМТ в рассмотренных регионах не имели достоверных различий с общероссийскими показателями.

Коэффициенты корреляции Пирсона для показателя ИМТ школьников и распределением численности детей, отдохнувших за лето в организациях отдыха детей и их оздоровления в году, предшествующем исследованию, составили -0,68 ($p \leq 0,05$). В свою очередь, распределение численности детей, отдохнувших за лето в организациях отдыха детей и их оздоровления, оказалось закономерно связанным с интегральным показателем социально-экономического развития региона 0,65 ($p \leq 0,05$).

В ранее опубликованных работах авторами было показано, что прогностическая модель формирования показателей физического развития школьников включала, кроме возрастного-половых характеристик, также такие факторы, как индекс социального развития региона, проживание в регионах с недостаточным уровнем инсоляции, проживание в сельской местности [9]. Было также показано влияние фактора медицинского обеспечения в регионе и обеспеченности школьниками врачебным и средним медицинским персоналом [6].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о связи показателей физического развития детей и подростков и экономическими факторами. Получены данные о том, что одновременно с ростом ВВП на душу населения происходит выравнивание условий жизни различных групп населения, сглаживаются социально-экономические различия и, как следствие, происходит стабилизация процессов акселерации [12].

В Словении в результате периода социально-экономических преобразований, который страна пережила в период с 1991 по 2013 годы были зафиксированы тенденции к увеличению длины тела у мальчиков и к более раннему наступлению половой зрелости у подростков обоего пола в 2013 г. по сравнению с таковыми в 1993 г. [14].

В Индии были изучены межпоколенческие различия антропометрических показателей мальчиков от 7 до 16 лет из семей среднего класса в 1982-83 и 2005-11 годах в г. Калькутте. У современных мальчиков более благоприятные общие условия развития, вероятно, связанные с социально-экономическим прогрессом в Индии за последние десятилетия [15].

Таким образом, выявлены региональные сценарии роста и развития российских школьников в 2020-х годах, связанные с климато-географическими факторами, этническим составом населения в регионе, другими факторами среды обитания, в том числе социально-экономическими факторами. Существование региональных сценариев роста и развития школьников предполагает целесообразность разработки региональных возрастного-половых нормативов для оценки показателей физического развития и их периодическое обновление.

Необходимость разработки и обновления региональных стандартов, как наиболее информативных, в частности, по сравнению с нормативами ВОЗ, обосновывают и работы других авторов [1, 8].

Выводы. В физическом развитии школьников во втором десятилетии 21 века продолжают наблюдаться региональные сценарии, связанные как с воздействием климато-географических, так и социально-экономических факторов. Практическим выводом является необходимость обновления региональных возрастного-половых нормативов физического развития детского населения.

Литература

1. Богомолова Е.С., Киселева А.С., Ковальчук С.Н. Методические подходы к оценке физического развития детей и подростков для установления вектора секулярного тренда на современном этапе // Медицина. 2018. №6(4-24). С. 69–90.
2. Говорухина А.А., Конькова К.С. Комплексная оценка физического развития детей разной этнической принадлежности, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе // Ульяновский медико-биологический журнал. 2020. №3. С. 121–134.
3. Грицинская В.Л., Новикова В.П. Тенденции региональных показателей физического развития школьников Санкт-Петербурга // Профилактическая и клиническая медицина. 2019. №1(70). С. 17–21.
4. Кучма В.Р., Милушкина О.Ю., Скоблина Н.А. Морфофункциональное развитие современных школьников. Москва, 2018. 352 с.
5. Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Универсальная оценка физического развития младших школьников. Москва, 2010. 34 с.
6. Левушкин С.П., Жуков О.Ф., Скоблина Н.А., Скоблина Е.В. Индекс массы тела у российских школьников во втором десятилетии XXI века // Российский вестник гигиены. 2022. №1. С. 10–14. DOI:

10.24075/rbh.2022.036

7. Марфина О.В. Антропологические исследования детей, подростков и молодежи в Беларуси (конец XIX – начало XX в.) // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия гуманитарных наук. 2018. №63(3). С. 317–328.

8. Мингазова Э.Н., Лебедева У.М., Шигабутдинова Т.Н., Железова П.В., Гасайниева М.М., Гурев С.А., Садыкова Р.Н. К вопросу об особенностях роста-весовых антропометрических показателей детей и подростков, проживающих в различных регионах России // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021. Т.29, №3. С. 481–485.

9. Попов В.И., Ушаков И.Б., Левушкин С.П., Жуков О.Ф., Скоблина Н.А. Многолетняя динамика физического развития детей в России // Экология человека. 2022. № 2. С. 119–128.

10. Сазонова О.В., Богомолова Е.С., Калюжный Е.А., Гаврюшин М.Ю., Трубецкая С.Р. Сравнительный анализ физического развития детей г. Самара и г. Нижний Новгород // Российский вестник гигиены. 2021. №4. С. 4–7. DOI: 10.24075/rbh.2021.031

11. Черных А.М., Кремлева А.С., Белова А.И. Мониторинг физического развития школьников города Курска в динамике двадцати лет наблюдения // Российский вестник гигиены. 2021. №1. С. 42–46. DOI: 10.24075/rbh.2021.008

12. Godina E.Z., Khomyakova I.A., Zadorozhnaya L.V. Patterns of growth and development in urban and rural children of the northern part of European Russia // Archeology, Ethnology and Anthropology of Eurasia. 2017. №45(1). С. 146–156. DOI: 10.17746/1563-0110.2017/45/1/146-156

13. Milushkina O.Yu., Skoblina N.A., Prusov P.K. Dependence of muscle strength of biological rates and key variables of physical development in teenage boys // Bulletin of Russian State Medical University. 2017. №6. С. 28–33.

14. Robič Pikel T., Malus T., Starc G. Changes in the growth and development of adolescents in a country in socio-economic transition 1993-2013 // Zdravstvo Varstvo. 2020. №59(3). С. 164–171.

15. Žegleń M., Kryst L., Dasgupta P. Time trends in mid-upper-arm anthropometry from 1982 to 2011 in male children and adolescents from Kolkata, India // J Biosoc Sci. 2021. №53(1). С. 71–81.

References

1. Bogomolova ES, Kiseleva AS, Koval'chuk SN. Metodicheskie podkhody k otsenke fizicheskogo razvitiya detey i podrostkov dlya ustanovleniya vektora sekulyarnogo trenda na sovremennom etape [Methodological approaches to assessing the physical development of children and adolescents to establish the vector of the secular trend at the present stage]. Meditsina. 2018;6(4-24):69-90. Russian.

2. Govorukhina AA, Kon'kova KS. Kompleksnaya otsenka fizicheskogo razvitiya detey raznoy etnicheskoy prinalozhnosti, prozhivayushchikh v Khanty-Mansiyskom avtonomnom okruge [A comprehensive assessment of the physical development of children of different ethnicities living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug]. Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal. 2020;3:121-34. Russian.

3. Gritsinskaya VL, Novikova VP. Tendentsii regional'nykh pokazateley fizicheskogo razvitiya shkol'nikov Sankt-Peterburga [Trends in regional indicators of physical development of schoolchildren of St. Petersburg]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2019;1(70):17-21. Russian.

4. Kuchma VR, Milushkina OYu, Skoblina NA. Morfofunktsional'noe razvitie sovremennykh shkol'nikov [Morphofunctional development of modern schoolchildren]. Moscow; 2018. Russian.

5. Kuchma VR, Sukhareva LM, et al. Universal'naya otsenka fizicheskogo razvitiya mladshikh shkol'nikov [Universal assessment of the physical development of junior schoolchildren]. Moscow; 2010. 34 s. Russian.

6. Levushkin SP, Zhukov OF, Skoblina NA, Skoblina EV. Indeks massy tela u rossiyskikh shkol'nikov vo vtorom desyatiletii KhKhI veka [Body mass index in Russian schoolchildren in the second decade of the XXI century]. Rossiyskiy vestnik gigieny. 2022;1:10-4. DOI: 10.24075/rbh.2022.036. Russian.

7. Marfina OV. Antropologicheskie issledovaniya detey, podrostkov i molodezhi v Belarusi (konets XIX – nachalo XX v.) [Anthropological studies of children, adolescents and youth in Belarus (late XIX – early XX century)]. Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya gumanitarnykh nauk. 2018;63(3):317-28. Russian.

8. Mingazova EN, Lebedeva UM, Shigabudinova TN, Zhelezova PV, Gasaynieva MM, Gureev SA, Sadykova RN. K voprosu ob osobennostyakh rosto-vesovykh antropometricheskikh pokazateley detey i podrostkov, prozhivayushchikh v razlichnykh regionakh Rossii [On the question of the features of height-weight anthropometric indicators of children and adolescents living in different regions of Russia]. Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2021;29(3):481-5. Russian.

9. Popov VI, Ushakov IB, Levushkin SP, Zhukov OF, Skoblina NA. Mnogoletnyaya dinamika fizicheskogo razvitiya detey v Rossii [Long-term dynamics of physical development of children in Russia]. Ekologiya cheloveka. 2022;2:119-28. Russian.

10. Sazonova OV, Bogomolova ES, Kalyuzhnyy EA, Gavryushin MYu, Trubetskaya SR. Sravnitel'nyy analiz fizicheskogo razvitiya detey g. Samara i g. Nizhny Novgorod [Comparative analysis of physical development of children in Samara and Nizhny Novgorod]. Rossiyskiy vestnik gigeny. 2021;4:4-7. DOI: 10.24075/rbh.2021.031. Russian.

11. Chernykh AM, Kremleva AS, Belova AI. Monitoring fizicheskogo razvitiya shkol'nikov goroda Kurska v dinamike dvadtsati let nablyudeniya [Monitoring of physical development of schoolchildren of the city of Kursk in the dynamics of twenty years of observation]. Rossiyskiy vestnik gigeny. 2021;1:42-6. DOI: 10.24075/rbh.2021.008. Russian.

12. Godina EZ, Khomyakova IA, Zadorozhnaya LV. Patterns of growth and development in urban and rural children of the northern part of European Russia. Archeology, Ethnology and Anthropology of Eurasia. 2017;45(1):146-56. DOI: 10.17746/1563-0110.2017/45/1/146-156.

13. Milushkina OYu, Skoblina NA, Prusov PK. et al. Dependence of muscle strength of biological rates and key variables of physical development in teenage boys. Bulletin of Russian State Medical University. 2017;6:28-33.

14. Robič Pikel T, Malus T, Starc G. et al. Changes in the growth and development of adolescents in a country in socio-economic transition 1993-2013. Zdravstveno Varstvo. 2020;59(3):164-71.

15. Żegleń M, Kryst L, Dasgupta P. et al. Time trends in mid-upper-arm anthropometry from 1982 to 2011 in male children and adolescents from Kolkata, India. J Biosoc Sci. 2021;53(1):71-81.

Библиографическая ссылка:

Милушкина О.Ю., Левушкин С.П., Жуков О.Ф., Скоблина Н.А., Скоблина Е.В. Региональные сценарии роста и развития российских школьников в 2020-х годах // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 2-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/2-3.pdf> (дата обращения: 21.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-2-3. EDN XSPHEB*

Bibliographic reference:

Milushkina OY, Levushkin SP, Zhukov OF, Skoblina NA, Skoblina EV. Regional'nye scenarii rosta i razvitija rossijskih shkol'nikov v 2020-h godah [The regional scenarios for growth and development of russian schoolchildren in the 2020s]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Dec 21];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/2-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-2-3. EDN XSPHEB

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА СО СПОРТИВНЫМ АНАМНЕЗОМ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

А.С. БАЛКО, Ю.Л. ВЕНЕВЦЕВА, Т.А. ТАРАСОВА

Тульский государственный университет, Медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия, тел: +7-960-606-70-95, e-mail: aleksandr.balko@mail.ru

Аннотация. Цель исследования – влияния физической реабилитации на выраженность болевого синдрома, степень депрессии и функционирование кардиореспираторной системы у бывших спортсменов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. **Материалы и методы исследования.** Были проанализированы амбулаторные карты 18 бывших спортсменов (10 мужчин 40-75 лет, ($M\pm m$; 58,91 \pm 4,51 года) и 8 женщин 34-73 лет, ($M\pm m$; 60,38 \pm 5,37 года), которые проходили обследование и лечение на базе Тульского областного центра медицинской профилактики и реабилитации им. Я.С. Стечкина в 2018-2021 гг. Статистическая обработка выполнялась с использованием программы *Microsoft Excel 2010*. У мужчин и женщин после реабилитации выявлено снижение уровня болевого синдрома согласно ВАШ. Все пациенты в изучаемой группе имели минимальную или легкую степень депрессии согласно опроснику *PHQ-9*. Мужчины в возрасте старше 60 лет имели достоверно более высокий уровень депрессии как до, так и после проведенного лечения по сравнению с мужчинами моложе 60 лет. **Результаты и их обсуждение.** Проведенные лечебно-реабилитационные мероприятия оказывали положительный эффект: уменьшилась степень депрессии как у мужчин, так и у женщин; у мужчин наблюдалось достоверное снижение уровня систолического и диастолического артериального давления и ЧСС, а у женщин – ЧСС и диастолического артериального давления.

Ключевые слова: кардиореспираторная система, опорно-двигательный аппарат, депрессия, бывшие спортсмены, *PHQ-9*, ВАШ.

PHYSICAL REHABILITATION'S EFFECTIVENESS IN FORMER ATHLETES OF DIFFERENT AGES WITH MUSCULOSKELETAL IMPAIRMENT

A.S. BALKO, YU.L. VENEVTSEVA, T.A. TARASOVA

Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia,
Tel.: +7-960-606-70-95, e-mail: aleksandr.balko@mail.ru

Abstract. The aim of the study was to identify the features of the influence of therapeutic and rehabilitation measures on the level of pain syndrome, the degree of depression and the functioning of the cardiorespiratory system in former athletes with diseases of the musculoskeletal system. **Materials and methods of research.** We analyzed the outpatient records of 18 former athletes (10 men 40-75 years old, ($M\pm m$; 58.9 \pm 4.51 years); 8 women 34-73 years old, ($M\pm m$; 60.38 \pm 5.37 years)) who underwent examination and treatment on the basis of the Tula regional center for medical prevention and rehabilitation named after Ya.S. Stechkin in 2018-2021. Statistical analysis was performed using *Microsoft Excel 2010*. Both men and women in the study group showed a decrease of the level of pain syndrome according to the *VAS*. All patients in the study group had minimal or mild depression according to the *PHQ-9* questionnaire. Men over the age of 60 had significantly higher levels of depression both before and after treatment compared with men under 60 years of age. **Results and their discussion.** Therapeutic and rehabilitation measures had a positive effect: the degree of depression decreased in men and in women; in men, there was a significant decrease in the level of systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate, in women the level of heart rate and diastolic blood pressure.

Keywords: cardiorespiratory system, musculoskeletal system, depression, former athletes, *PHQ-9*, *VAS*

Введение. Повышение уровня физической активности является одной из приоритетных задач здравоохранения, поскольку достаточный уровень физической активности приводит к снижению уровня заболеваний кардиореспираторной системы, повышению качества и продолжительности жизни [3]. Вместе с тем, занятия профессиональным спортом сопряжены с высоким риском возникновения хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата [2] с формированием стойкого болевого синдрома, что может существенно снижать физическую активность, ухудшать качество жизни и влиять на психологическое состояние, потенцируя возникновение депрессии [1, 5]. Учитывая установленную взаимосвязь уровня физической активности, выраженности болевого синдрома и уровня депрессии, оценка уровня болевого синдрома, психологического состояния пациента и раннее выявление депрессии является одним из ключевых моментов, определяющих успешность проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий [6]. Одним из эффективных методов оценки уровня депрессии у спортсменов является применение

ние опросника *PHQ-9* [7], в то время как для определения выраженности болевого синдрома используется *визуально-аналоговая шкала* (ВАШ) [4]. Результаты опросника *PHQ-9* на различных этапах терапии заболеваний не только различаются в зависимости от ведущей патологии, но и коррелируют с эффективностью лечебного процесса [9], что делает его универсальным инструментом скрининга уровня депрессии для широкого круга пациентов [8]. Своевременное применение комплексных программ лечения и реабилитации, включающих в себя физиотерапевтические методы, обеспечивает достижение положительного результата терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата у спортсменов высокого класса [6], однако подобные исследования у лиц, прекративших занятия спортом, пока немногочисленны.

Цель исследования – выявление влияния лечебно-реабилитационных мероприятий на выраженность болевого синдрома, степень депрессии и функционирование кардиореспираторной системы у бывших спортсменов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Материалы и методы исследования. В наблюдательном исследовании были проанализированы амбулаторные карты 18 пациентов (10 мужчин 40-75 лет, средний возраст ($M \pm m$) 58,9±4,5 года и 8 женщин 34-73 лет, средний возраст 60,4±5,4 года), со спортивной квалификацией не ниже I разряда, являвшихся кандидатами или мастерами спорта по спортивным единоборствам (5 мужчин, 1 женщина), легкой атлетике (2 мужчины и 2 женщины), художественной гимнастике (2 женщины), лыжным гонкам (2 женщины) и другим видам спорта.

Пациенты прошли реабилитацию на базе Тульского областного центра медицинской профилактики и реабилитации им. Я. С. Стечкина в 2018-2021 гг. Для пациентов с остеохондрозом шейно-грудного отдела позвоночника (9 мужчин, 4 женщины) комплексная программа включала физиотерапевтические процедуры (массаж спины №10, лазеропунктуру №10, дарсонвализацию кожи №10). Пациентам с гонартрозом (1 мужчина и 4 женщины) назначались: воздействие магнитными полями (Аппарат «Полус-2») №10, грязевые аппликации «коленный сустав» №10, лекарственный ультрафонофорез с нафталаном №10. Медикаментозная патогенетически направленная терапия включала нестероидный противовоспалительный препарат Мелоксикам в дозе 7,5 мг, 1 раз в сутки. Антидепрессанты в лечении не применялись.

Эффективность проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий оценивалась с использованием ВАШ и опросника *PHQ-9*: пациентам предлагалось оценить степень выраженности болевого синдрома и заполнить анкету до и после проведенного лечения, также регистрировались показатели ЧСС, систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в динамике. Для статистической обработки данных использовали пакет анализа *Microsoft Excel 2010*. Различия между группами при проверке гипотез считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты были разделены по полу на две группы, в которые вошли 10 мужчин и 8 женщин. В табл. 1 приведены данные динамики уровня болевого синдрома по ВАШ у пациентов исследуемых групп.

Таблица 1

Выраженность болевого синдрома по ВАШ у пациентов до и после курса реабилитации, $M \pm m$

| Выраженность болевого синдрома | Мужчины ($n=10$) | | Женщины ($n=8$) | |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| | До лечения и реабилитации | После лечения и реабилитации | До лечения и реабилитации | После лечения и реабилитации |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ВАШ, баллы | 3,9±0,4 | 1,9±0,2*(1-2) | 4,4±0,4 | 2,0±0,4*(3-4) |

Примечание: достоверность различий: ** – при $p < 0,01$

Таблица 2

Распределение пациентов по степени тяжести депрессии согласно опроснику *PHQ-9*, %

| Степень тяжести депрессии | Мужчины ($n=10$) | | Женщины ($n=8$) | |
|---------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| | До лечения и реабилитации | После лечения и реабилитации | До лечения и реабилитации | После лечения и реабилитации |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Минимальная | 20,0 | 70,0 | 12,5 | 50,0 |
| Легкая | 80,0 | 30,0 | 87,5 | 50,0 |

Анализ данных табл. 1 показывает достоверные различия в выраженности болевого синдрома по ВАШ: после проведенного курса реабилитации как у мужчин ($p=0,0004$), так и женщин ($p=0,001$) уровень болевого синдрома снизился.

Данные о распределении пациентов по степени тяжести депрессии согласно опроснику *PHQ-9*, полученные до и после лечебных и реабилитационных мероприятий представлены в табл. 2.

Анализ данных табл. 2 показал, что все пациенты имели признаки депрессии по результатам опросника *PHQ-9*. Наблюдалась тенденция к достоверности ($p=0,058$) к более выраженной депрессии у пациентов с гонартрозом, чем у пациентов с остеохондрозом шейно-грудного отдела позвоночника

Исходно большинство пациентов имели легкие проявления депрессии, тогда как после проведения лечебно-реабилитационных мероприятий количество пациентов с легкой степенью проявлений депрессии уменьшилось, а с минимальной степенью – увеличилось. Статистический анализ выявил достоверное снижение количества баллов, отражающих степень депрессии, как среди мужчин ($6,5\pm 0,6$ и $4,4\pm 0,5$; $p=0,013$), так и среди женщин ($6,7\pm 0,7$ и $4,5\pm 0,8$; $p=0,049$). Таким образом, можно видеть, что лечебно-реабилитационные мероприятия оказали положительное влияние на психоэмоциональную сферу пациентов обоего пола.

В табл. 3 представлены результаты оценки степени тяжести депрессии согласно опроснику *PHQ-9* до и после курса лечебно-реабилитационных мероприятий в зависимости от возраста пациентов.

Таблица 3

Результаты оценки степени тяжести депрессии в зависимости от возраста пациентов до и после курса лечения и реабилитации, $M\pm m$

| Степень тяжести депрессии | Мужчины ($n=10$) | | Женщины ($n=8$) | |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|------------------------|
| | < 60 лет ($n=5$) | > 60 лет ($n=5$) | < 60 лет ($n=3$) | > 60 лет ($n=5$) |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Баллы <i>PHQ-9</i> исходно | $5,2\pm 0,70$ | $7,8\pm 0,4^*(1-2)$ | $5,3\pm 1,2$ | $7,6\pm 0,6$ |
| Баллы <i>PHQ-9</i> в динамике | $3,4\pm 0,4$ | $5,4\pm 0,6^*(1-2)$ | $2,7\pm 0,9$ | $5,6\pm 0,9\sim (3-4)$ |

Примечание: достоверность различий: ~ – тенденция к достоверности; * – при $p<0,05$

Анализ данных табл. 3 показал достоверные различия в степени тяжести депрессии у мужчин в возрасте до 60 лет и свыше 60 лет как до курса реабилитации ($p=0,019$), так и после него ($p=0,027$): более высокий уровень депрессии имели пациенты старше 60 лет. Среди женщин достоверных различий выявлено не было, лишь отмечалась тенденция к достоверности по уровню депрессии после проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий между лицами в возрасте до и свыше 60 лет ($p=0,06$).

В табл. 4 представлены данные показателей функционирования кардиореспираторной системы изучаемых групп пациентов.

Таблица 4

Функциональные показатели кардиореспираторной системы пациентов до и после курса лечения и реабилитации, $M\pm m$

| Показатель | Мужчины ($n=10$) | | Женщины ($n=8$) | |
|------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| | До лечения и реабилитации | После лечения и реабилитации | До лечения и реабилитации | После лечения и реабилитации |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ЧСС | $70,2\pm 2,2$ | $63,9\pm 1,9^*(1-2)$ | $75,0\pm 1,2$ | $70,8\pm 0,5^*(3-4)$ |
| САД | $138,5\pm 2,7$ | $129\pm 1,5^*(1-2)$ | $138,1\pm 4,2$ | $131,9\pm 2,8$ |
| ДАД | $84,0\pm 2,6$ | $76,5\pm 1,9^*(1-2)$ | $80,6\pm 1,9$ | $74,4\pm 1,5^*(3-4)$ |

Примечание: достоверность различий: * – при $p<0,05$

Анализ данных табл. 4 показывает наличие достоверных различий в показателях ЧСС ($p=0,03$), САД ($p=0,008$) и ДАД ($p=0,045$) у мужчин, а также в показателях ЧСС ($p=0,009$) и ДАД ($p=0,025$) у женщин: наблюдалась положительная динамика уровня ЧСС, САД и ДАД после проведенных лечебных и реабилитационных мероприятий.

Заключение. Пациенты со спортивным анамнезом, страдающие остеохондрозом шейно-грудного отдела позвоночника и гонартрозом, имели минимальную или легкую степень депрессии согласно опроснику *PHQ-9*. У мужчин в возрасте старше 60 лет отмечался достоверно более высокий уровень депрессии как до, так и после проведенного лечения по сравнению с мужчинами моложе 60 лет. В результате курса реабилитации наблюдалось достоверное снижение уровня болевого синдрома по результатам ВАШ у лиц обоего пола. Проведенные лечебно-реабилитационные мероприятия оказывали определенный положительный эффект в виде некоторого уменьшения степени депрессии как у мужчин, так и у женщин, нормализации функционирования кардиореспираторной системы, что выражалось у мужчин достоверным снижением уровня САД, ДАД и ЧСС, а у женщин - уровня ЧСС и ДАД.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Влияние успешной психофармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра на выраженность хронической усталости у больных ревматоидным артритом / Абрамкин А.А., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю. [и др.] // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 5. С. 551–560.
2. Влияние вида спорта и возраста спортсменов на особенности патологических изменений опорно-двигательного аппарата / Ачкасов Е.Е., Пузин С.Н., Литвиненко А.С. [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 69, № 11-12. С. 80–83.
3. Кастанов И.С. Влияние физических нагрузок на опорно-двигательный аппарат и функциональное состояние спортсмена // Развитие и актуальные вопросы современной науки. 2019. № 2. С. 46–51.
4. Оценочные шкалы боли и особенности их применения в медицине (обзор литературы) / Мохов Е.М., Кадиков В.А., Сергеев А.Н. [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. 2019. Т. 18, № 2. С. 34–37.
5. Профессиональные заболевания и инвалидность у профессиональных спортсменов / Пузин С.Н., Ачкасов Е.Е., Машковский Е.В. [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2012. № 3. С. 3–5.
6. Разумец Е.И. Психологическая диагностика и коррекция в процессе восстановления спортсменов высокого класса после травм опорно-двигательной системы: дис. ... к.м.н. Москва, 2021. 159 с.
7. Costantini L. Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review // Journal of affective disorders. 2021. Vol. 279. P. 473–483.
8. Kroenke K. PHQ-9: global uptake of a depression scale // World Psychiatry. 2021. Vol. 20, №1. P. 135–136.
9. Sit R.W. Neuromuscular Exercise for Chronic Musculoskeletal Pain in Older People: A Randomized Clinical Trial // British Journal of General Practice. 2020. Vol. 25, №71 (704). P. 226–236.

References

1. Abramkin AA, Lisicyna TA, Vel'tishhev DJu, et al. Vlijanie uspeshnoj psihofarmakoterapii rasstrojstv trevozhno-depressivnogo spektra na vyrazhennost' hronicheskoj ustalosti u bol'nyh revmatoidnym artritom [The influence of successful psychopharmacotherapy of anxiety-depressive spectrum disorders on the severity of chronic fatigue in patients with rheumatoid arthritis]. Terapevticheskij arhiv. 2021;93(5):551-60. Russian.
2. Achkasov EE, Puzin SN, Litvinenko AS, et al. Vlijanie vida sporta i vozrasta sportsmenov na osobennosti patologicheskix izmenenij oporno-dvigatel'nogo apparata [Influence of sport and age of athletes on the features of pathological changes of the musculoskeletal system]. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2014;69(11-12):80-3. Russian.
3. Kastanov IS. Vlijanie fizicheskix nagruzok na oporno-dvigatel'nyj apparat i funkcional'noe sostojanie sportsmen [The influence of physical exertion on the musculoskeletal system and the functional state of an athlete]. Razvitie i aktual'nye voprosy sovremennoj nauki. 2019;2:46-51. Russian.
4. Mohov EM, Kadykov VA, Sergeev AN, et al. Ocenochnye shkaly boli i osobennosti ih primeneniya v medicine (obzor literatury) [Evaluation scales of pain and features of their application in medicine (literature review)]. Verhnevolszhskij medicinskij zhurnal. 2019;18(2):34-7. Russian.
5. Puzin SN, Achkasov EE, Mashkovskij EV, et al. Professional'nye zabojevanija i invalidnost' u professional'nyh sportsmenov [Occupational diseases and disability in professional athletes]. Mediko-social'naja jekspertiza i reabilitacija. 2012;3:3-5. Russian.
6. Razumec EI. Psihologicheskaja diagnostika i korrekcija v processe vosstanovlenija sportsmenov vysokogo klassa posle travm oporno-dvigatel'noj sistemy [Psychological diagnostics and correction in the process of recovery of high-class athletes after injuries of the musculoskeletal system] [dissertation]. Moscow; 2021. Russian.
7. Costantini L. Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review. Journal of affective disorders. 2021;279:473-83.
8. Kroenke K. PHQ-9: global uptake of a depression scale. World Psychiatry. 2021;20(1):135-6.
9. Sit RW. Neuromuscular Exercise for Chronic Musculoskeletal Pain in Older People: A Randomized Clinical Trial. British Journal of General Practice. 2020;25(704):226-36.

Библиографическая ссылка:

Балко А.С., Веневцева Ю.Л., Тарасова Т.А. Эффективность физической реабилитации лиц разного возраста со спортивным анамнезом и заболеваниями опорно-двигательного аппарата // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-1.pdf> (дата обращения: 08.11.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-1. EDN OWZLBY*

Bibliographic reference:

Balko AS, Venevtseva YL, Tarasova TA. Jefferktivnost' fizicheskoj reabilitacii lic raznogo vozrasta so sportivnym anamnezom i zabojevanijami oporno-dvigatel'nogo apparata [Physical rehabilitation's effectiveness in former athletes of different ages with musculoskeletal impairment]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Nov 08];6 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-1. EDN OWZLBY

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY



ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ С ГЕНОТИПАМИ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С УСТАНОВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ «ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ»

А.Г. ИСХАКОВА*, А.Н. ТОРОПОВСКИЙ**, О.Н. ПАВЛОВА*, О.Н. ГУЛЕНКО*, М.В. КОМАРОВА***, Л.Г. ВАРФОЛОМЕЕВА****, А.А. ДЕВЯТКИН****

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

**ООО «ТестГен», 44-й проезд Инженерный, д. 9, г. Ульяновск, 432072, Россия

***ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», Московское ш., д. 34, г. Самара, 443086, Россия

****ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина» Министерства высшего образования и науки Российской Федерации, ул. Интернациональная, д. 33, г. Тамбов, 392000, Россия

Аннотация. Введение. Диабетическая ретинопатия является одним из многочисленных осложнений сахарного диабета и является основной причиной слепоты трудоспособного населения развитых стран. Полиморфные локусы генов *VEGF rs2010963*, *AKR1B1 rs759853*, *ITGA2 rs2910964*, *ADRB3 rs4994*, *APOE rs7412*, *APOE 429358*, рассматриваемые независимо друг от друга, не связаны с развитием диабетической ретинопатии в изученной группе больных сахарным диабетом II типа. Однако учет сложных межаллельных взаимодействий генов *VEGF*, *AKR1B1* и *APOE* позволил выделить неблагоприятные сочетания генотипов. **Цель исследования** – анализ взаимосвязи прогрессирования диабетической ретинопатии с генотипами полиморфных генов у пациентов. **Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И. Ерошевского», также на базе ООО «ТестГен» и ООО «Джинэкст» (г. Ульяновск), где происходило выделение ДНК и анализ полиморфных маркеров генов. Всего в исследование приняли участие 475 пациентов. **Результаты и их обсуждение.** Установлено влияние различных сочетаний генотипов полиморфных генов у пациентов на прогрессирование и развитие диабетической ретинопатии. Установлено, что сочетание гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* с гомозиготой *C/C* гена *VEGF rs2010963* и сочетание гетерозиготы *G/A* гена *AKR1B1 rs759853* с гетерозиготой *G/C* гена *VEGF rs2010963* не ведет к развитию диабетической ретинопатии (хороший прогноз); сочетания гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* с гетерозиготой *G/C* гена *VEGF rs2010963*; гетерозиготы *G/A* гена *AKR1B1 rs759853* с гомозиготой по дикому типу *C/C* гена *VEGF rs2010963* или гомозиготой по редкому аллелю *G/G* гена *VEGF rs2010963*, а также сочетание гомозиготы по редкому аллелю *A/A* гена *AKR1B1 rs759853* и гомозиготы *C/C* по дикому типу не являются достоверными факторами в развитии диабетической ретинопатии (неясный прогноз, умеренный риск развития диабетической ретинопатии); сочетания гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* и гомозиготы *G/G* по редкому аллелю гена *VEGF rs2010963*, гомозиготы *A/A* по редкому аллелю гена *AKR1B1 rs759853* и гетерозиготы *G/C* гена *VEGF rs2010963* или гомозиготы *G/G* по редкому аллелю гена *VEGF rs2010963* является неблагоприятным и ведет к развитию диабетической ретинопатии (плохой прогноз). **Заключение.** Установлено влияние различных сочетаний генотипов полиморфных генов у пациентов на прогрессирование и развитие диабетической ретинопатии.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, *VEGF*, *AKR1B1*, *ITGA2*, *ADRB3*, *APOE*.

ASSESSING THE RELATIONSHIP BETWEEN DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSION
AND POLYMORPHIC GENE GENOTYPES IN PATIENTS DIAGNOSED WITH DIABETIC
RETINOPATHY

A.G. ISHAKOVA*, A.N. TOROPOVSKIJ**, O.N. PAVLOVA*, O.N. GULENKO*, M.V. KOMAROVA***,
L.G. VARFOLOMEEVA****, A.A. DEVIATKIN****

*FGBOU VO "Samara State Medical University" Ministry of Health Care of the Russian Federation.
Chapayevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia

**TestGen, 44 Engineering Lane, 9, Ulyanovsk Region, Ulyanovsk, 432072, Russia

***Samara National Research University named after Academician S.P. Korolev,
Moskovskoe sh., 34, Samara, 443086, Russia

****Tambov State University named after G.R. Derzhavin of the Ministry of Education of the Russian Federation,
Internatsionalnaya Str., 33, Tambov, 392000, Russia

Abstract. Diabetic retinopathy is one of the many complications of diabetes mellitus and is the leading cause of blindness in the working-age population of developed countries. The polymorphic loci of VEGF rs2010963, AKR1B1 rs759853, ITGA2 rs2910964, ADRB3 rs4994, APOE rs7412, APOE 429358, considered independent of each other, are not associated with development of diabetic retinopathy in the studied group of type II diabetes patients. However, consideration of complex interallelic interactions of VEGF, AKR1B1 and APOE genes allowed us to identify unfavorable combinations of genotypes. **The aim of the study** was to analyze the relationship between the progression of diabetic retinopathy and polymorphic gene genotypes in patients. **Materials and methods of research.** The study was carried out on the basis of Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky, also on the basis of TestGen LLC and Genext LLC (Ulyanovsk), where DNA extraction and analysis of polymorphic gene markers were carried out. A total of 475 patients took part in the study. Conclusion: the effect of different combinations of polymorphic gene genotypes in patients on the progression and development of diabetic retinopathy was established. The combination of G/G homozygote wild-type AKR1B1 rs759853 with homozygote C/C of the VEGF rs2010963 gene and combination of G/A heterozygote AKR1B1 rs759853 with heterozygote G/C of the VEGF rs2010963 gene was found to not lead to the development of DR (good prognosis); combinations of G/G homozygote wild-type AKR1B1 rs759853 gene with heterozygote G/C of VEGF rs2010963 gene; G/A heterozygotes of the AKR1B1 rs759853 gene with a homozygote for the wild-type C/C of the VEGF rs2010963 gene or a homozygote for the rare G/G allele of the VEGF rs2010963 gene, as well as the combination of homozygote for the rare A/A allele of the AKR1B1 rs759853 gene and homozygote C/C wild-type are not reliable factors in the development of DR (unclear prognosis, moderate risk of DR); combinations of G/G homozygotes for the wild-type AKR1B1 gene rs759853 and G/G homozygotes for the rare allele of the VEGF gene rs2010963, A/A homozygote for rare allele of AKR1B1 rs759853 and heterozygote G/C of VEGF rs2010963 or homozygote G/G for rare allele of VEGF rs2010963 are unfavorable and lead to the development of DR (poor prognosis). **Conclusion:** the effect of different combinations of polymorphic gene genotypes in patients on the progression and development of diabetic retinopathy was established.

Key words: diabetic retinopathy, VEGF, AKR1B1, ITGA2, ADRB3, APOE.

Введение. Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из многочисленных осложнений сахарного диабета и является основной причиной слепоты трудоспособного населения развитых стран [1]. Установлено, что потеря зрения или его нарушения у пациентов с сахарным диабетом (СД) развиваются в 25 раз чаще, чем в среднем в популяции и чем больше «стаж» СД, тем выше риск развития ДР [2, 3].

В настоящее время различают непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную ДР. Непролиферативная форма характеризуется окклюзией и повышенной проницаемостью мелких сосудов сетчатки и является начальной стадией ДР. Препролиферативная стадия ретинопатии характеризуется наличием венозных аномалий (чёткообразность, извитость, наличие петель и др.), большим количеством твёрдых и «ватообразных» экссудатов, интратетинальных микрососудистых аномалий, крупных ретинальных геморрагий [4, 5]. Пропролиферативная ДР возникает тогда, когда окклюзия капилляров приводит к возникновению обширных зон ишемии с формированием микроаневризм и к нарушениям кровоснабжения сетчатки, что ведет к полной потере зрения. Изменения сетчатки на данной стадии идут двумя путями: формирование новообразованных сосудов или разрастание соединительной ткани [6, 7].

Как правило, выраженность ретинопатии зависит от длительности течения сахарного диабета, концентрации глюкозы в крови и уровня артериального давления. Для того, чтобы избежать вышеизложенных осложнений, крайне важно, как можно раньше диагностировать развитие ДР и предупреждать ее прогрессирование.

В настоящее время выделено около 196 полиморфизмов 20 генов обуславливающих развитие ДР [8, 9]. В ранее проведенном нами исследовании мы выявили, что полиморфные локусы генов *VEGF rs2010963*, *AKR1B1 rs759853*, *ITGA2 rs2910964*, *ADRB3 rs4994*, *APOE rs7412*, *APOE 429358*, рассматриваемые независимо друг от друга, не связаны с развитием диабетической ретинопатии в изученной группе больных сахарным диабетом II типа. Однако учет сложных межallelных взаимодействий генов *VEGF*, *AKR1B1* и *APOE* позволил выделить неблагоприятные сочетания генотипов. Стаж сахарного диабета и гликемия увеличивают вероятность ДР, а установленная комбинация генов в комплексе с биохимическими показателями повышает прогностическую значимость оценки развития данного заболевания [10]. В связи с установленной закономерностью было решено провести анализ взаимосвязи прогрессирования ДР с генотипами полиморфных генов у пациентов.

Цель исследования – анализ взаимосвязи прогрессирования *диабетической ретинопатии* с генотипами полиморфных генов у пациентов.

Задачи исследования: на основе выявленных ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов с риском развития ДР при СД 2-го типа установить взаимосвязи прогрессирования ДР с генотипами полиморфных генов у пациентов.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница имени Т.И. Ерошевского», также на базе ООО «ТестГен» и ООО «Джинэкт» (г. Ульяновск), где происходило выделение ДНК и анализ полиморфных маркеров генов. Всего в исследование приняли участие 475 пациентов: 79 мужчин и 396 женщин, удовлетворяющие критериям включения и исключения и давшие письменное информационное согласие на участие в научном исследовании. Возраст обследованных составил от 24 до 89 лет. У 272 пациентов на момент осмотра ДР обнаружено не было, у 100 – установлено непролиферативная ДР, у 23 – препролиферативная ДР, у 80 – пролиферативная ДР.

Для выделения ДНК использовали набор реагентов «ДНК-Кровь-М» производства ООО «Тест-Ген», оптимально работающий при роботизированном выделении на станции Тесап. В работе были использованы олигонуклеотидные праймеры и зонды для ПЦР в реальном времени, подобранные коллективом автором исходя из данных *NCBI GeneBank*. При проведении ПЦР реакционную смесь составили: *dNTP*, праймеры (*VICE*, *FAME*) и зонды с флуоресцентными метками по *FAM/HEX (BHQ)*. На основании предварительно проведенных исследований было установлено, что оптимальным для постановки ПЦР является использование в реакционной смеси 2x *Encyclo GC* буфер и *Encyclo polymerase*. Для амплификации в работе использовали детектирующий амплификатор *DTprime* (ООО «ДНК-Технология», г. Москва). Процесс амплификации состоял из первичной денатурации, циклов амплификации и кривой плавления. Протокол амплификации был оптимизирован экспериментально. Детекция продуктов амплификации проводилась в реальном времени. На основе анализа проб венозной крови, полученных от пациентов больных сахарным диабетом второго типа, выявляли взаимосвязь повышенного риска развития ДР при сахарном диабете и наличии точечных мутаций генов: *VEGF rs2010963*, *AKR1B1 rs759853*, *ITGA2 rs2910964*, *ADRB3 rs4994*, *APOE rs7412*, *APOE 429358*. Подробная методика исследования приведена в нашей работе, опубликованной ранее [8].

Для выделения сочетаний генотипов по различным генам, ассоциированных с большим или меньшим риском ретинопатии, применяли метод *MDR* [11]. Анализ взаимосвязи прогрессирования диабетической ретинопатии с генотипами полиморфных генов у пациентов проводили по картине сетчатки методом стереоскопического фотографирования с помощью фундускамеры семи стандартных полей сетчатки. Данная методика оценки разработана в *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)* [12]. По полученным результатам создана шкала оценки прогрессирования ДР. После проведения прямой офтальмоскопии с расширенным зрачком производится фотографирование сетчатки (рис. 1), и результаты оцениваются по шкале (табл. 1).

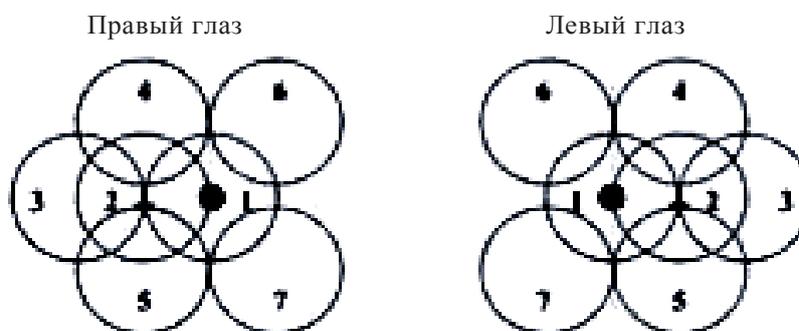


Рис. 1. Шкала ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*)

Таблица 1

Шкала оценки тяжести ретинопатии

| ETDRS уровень ретинопатии | Тяжесть ретинопатии |
|---------------------------|-----------------------|
| 10 | Нет |
| 20 | Только микроаневризмы |
| 35 | Мягкая NPDR |
| 43 | Умеренная NPDR |
| 47 | Умеренно тяжелая NPDR |
| 53 a-d | Тяжелая NPDR |
| 53 e | Очень тяжелая NPDR |
| 61 | Мягкая PDR |
| 65 | Умеренная PDR |
| 71, 75 | Высокого риска PDR |
| 81, 85 | Прогрессирующая PDR |

Затем по шкале проводится подсчет следующих патологических изменений в каждом из семи полей в правом и левом глазу соответственно:

- микроаневризмы;
- геморрагии;
- твердые экссудаты;
- ватные мягкие экссудаты;
- аномалии калибра вен;
- перивенозные экссудаты;
- аномалии артериол;
- ИРМА (*интратретиальные микрососудистые аномалии*);
- артериовенозные перетяжки;
- фиброзная пролиферация;
- возвышение сетчатки;
- неоваскуляризация;
- преретинальные геморрагии;
- витреальные геморрагии;
- очаги ЛФК;
- поля макулярного отека;
- уплотнение макулярного отека.

Отдельно проводится оценка состояния сетчатки в области диска зрительного нерва и макулярной области (поле 1 и 2). Затем каждое из найденных изменений оценивается в баллах от 0 (нет изменений) до 8 (оценка невозможна). Затем по каждому глазу баллы суммируются.

Самая тяжелая степень поражения сетчатки выражается 81-85 баллами. Уровень от 10 до 21 балла считается нормальным. О прогрессировании ДР свидетельствует переход через 2 уровня.

Статистический анализ полученных данных выполняли в среде пакета *IBM SPSS 21*. Для сопоставления частот генотипов с наличием ретинопатии использовали критерий *хи-квадрат Пирсона* (χ^2).

Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Проводили анализ ухудшения стадии ДР у пациентов в течение года. Результаты когортного исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2

Анализ ухудшения стадии ДР при наблюдении за пациентами в течение года

| Стадия ДР | Изменение стадии ДР | | | | хи2 | p |
|-----------------------|---------------------|-------|------------|-------|------|--------|
| | не изменилась | | ухудшилась | | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | | |
| Отсутствие ДР | 225 | 85,0% | 39 | 15,0% | 24,3 | <0,001 |
| Непролиферативная ДР | 95 | 97,0% | 3 | 3,0% | | |
| Препролиферативная ДР | 17 | 77,0% | 5 | 23,0% | | |
| Проллиферативная ДР | 79 | 100% | | | | |

Исходя из полученных данных, следует отметить, что среди группы пациентов с отсутствием ДР – у 39 человек установлено ухудшение зрения и появление ДР. В целом, всего у 47 человек ухудшилась стадия ДР. Ухудшение стадии ДР происходило в основном на одну градацию, и лишь у одного пациента сразу из непролиферативной ДР перешла в пролиферативную стадию (табл. 3).

Таблица 3

Изменение стадий ДР у пациентов через год

| Стадии ДР | Стадии РП (исходная) | | | | | | | | |
|-------------------------|------------------------|-----|-------------------|-----|--------------------|-----|-----------------|------|--|
| | Отсутствие ретинопатии | | непролиферативная | | препролиферативная | | пролиферативная | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| Отсутствие ДР | 227 | 86% | | | | | | | |
| Непролиферативная ДР | 37 | 14% | 95 | 97% | | | | | |
| Препопролиферативная ДР | | | 3 | 3% | 17 | 77% | | | |
| Пролиферативная ДР | | | | | 5 | 23% | 79 | 100% | |

Дальнейший анализ динамики ДР у пациентов вели по изменению баллов по шкале ETDRS (табл. 4).

Таблица 4

Анализ баллов у пациентов по ETDRS при наблюдении через год

| Стадии ДР | не изменились баллы по ETDRS | | ухудшилась баллы по ETDRS | | Chi2 | p |
|-------------------------|------------------------------|-------|---------------------------|-------|------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | | |
| Отсутствие ДР | 222 | 84,0% | 42 | 16,0% | 79,5 | <0,001 |
| Непролиферативная ДР | 40 | 41,0% | 58 | 59,0% | | |
| Препопролиферативная ДР | 10 | 45,0% | 12 | 55,0% | | |
| Пролиферативная ДР | 40 | 51,0% | 39 | 49,0% | | |

Установлено, что изменения баллов по ETDRS у пациентов в зависимости от стадии ДР происходили не равномерно, но статистически значимо. Так в группе больных с отсутствием ДР увеличились баллы у 16,0 % пациентов, в группе с препопролиферативной ДР – у 59,0 % больных, в группе с препролиферативной ДР – у 55,0 %, а в группе с пролиферативной ДР – у 49,0 %, что свидетельствует о прогрессировании ДР.

Также мы оценили взаимосвязь возрастания баллов шкалы ETDRS с генотипами полиморфных геном у пациентов (табл. 5).

По данным, представленным в табл. 5, видно, что достоверной взаимосвязи возрастания баллов ETDRS у пациентов с различными генотипами полиморфных генов – не установлено, но так как данные по гену AKR1B1 находятся на границе статистической значимости, мы провели более детальный анализ (табл. 6).

Установлено, что в случае предположения доминантности 1-го аллеля (G) гомозиготы по более редкому аллелю A статистически значимо повышают риски ухудшения баллов по ETDRS за год (20% против 13%), ОШ=1,69 (95% ДИ: 1,00-2,83), p=0,047.

Анализ взаимосвязи возрастания баллов *ETDRS* с генотипами полиморфных генов у пациентов

| Ген | Вариант генотипа | Изменение баллов <i>ETDRS</i> | | | | хи2 | p |
|----------------------------------|------------------|-------------------------------------|-----|----------------------------------|-----|-----|-------|
| | | не изменились баллы по <i>ETDRS</i> | | ухудшилась баллы по <i>ETDRS</i> | | | |
| | | Абс. | % | Абс. | % | | |
| <i>VEGF</i> <i>rs2010963</i> | <i>C/C</i> | 98 | 31% | 52 | 34% | 1,5 | 0,476 |
| | <i>G/C</i> | 130 | 42% | 54 | 36% | | |
| | <i>G/G</i> | 84 | 27% | 45 | 30% | | |
| <i>ADRB3</i> <i>rs4994</i> | <i>T/T</i> | 250 | 80% | 121 | 80% | 1,0 | 0,610 |
| | <i>T/C</i> | 60 | 19% | 30 | 20% | | |
| | <i>C/C</i> | 2 | 1% | | | | |
| <i>AKR1B1</i> <i>rs759853</i> | <i>G/G</i> | 111 | 36% | 61 | 40% | 5,6 | 0,060 |
| | <i>G/A</i> | 160 | 51% | 61 | 40% | | |
| | <i>A/A</i> | 41 | 13% | 29 | 20% | | |
| <i>ITGA2</i> <i>rs2910964</i> | <i>C/C</i> | 115 | 37% | 45 | 30% | 3,4 | 0,183 |
| | <i>C/T</i> | 151 | 49% | 76 | 50% | | |
| | <i>T/T</i> | 45 | 14% | 30 | 20% | | |
| <i>APOE</i> <i>rs7412</i> | <i>C/C</i> | 259 | 83% | 128 | 85% | 2,0 | 0,370 |
| | <i>C/T</i> | 49 | 16% | 23 | 15% | | |
| | <i>T/T</i> | 4 | 1% | | | | |
| <i>APOE</i> <i>rs429358</i> | <i>T/T</i> | 231 | 74% | 121 | 80% | 4,7 | 0,097 |
| | <i>T/C</i> | 79 | 25% | 27 | 18% | | |
| | <i>C/C</i> | 2 | 1% | 3 | 2% | | |
| <i>APOE</i> | <i>e2e2</i> | 4 | 1% | | | 9,2 | 0,102 |
| | <i>e2e3</i> | 44 | 14% | 19 | 13% | | |
| | <i>e3e3</i> | 183 | 59% | 102 | 68% | | |
| | <i>e3e4</i> | 74 | 24% | 23 | 15% | | |
| | <i>e4e4</i> | 2 | 1% | 3 | 2% | | |
| | гетерозиготы | 5 | 2% | 4 | 3% | | |

На первом этапе нашего исследования с помощью *MDR* метода было установлено, что сочетание различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* сопряжено с развитием ДР и было установлено следующее:

- сочетание гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* с гетерозиготой *G/C* гена *VEGF rs2010963* или гомозиготы *G/G* по редкому аллелю гена *VEGF rs2010963* является неблагоприятным и ведет к развитию ДР;
- сочетание гетерозиготы *G/A* гена *AKR1B1 rs759853* и гомозиготы *C/C* по дикому типу гена *VEGF rs2010963* также является неблагоприятным;
- сочетание гомозиготы *A/A* по редкому аллелю гена *AKR1B1 rs759853* и гетерозиготы *G/C* гена *VEGF rs2010963* или гомозиготы *G/G* по редкому аллелю гена *VEGF rs2010963* является неблагоприятным и ведет к развитию ДР.

На основании полученных данных мы провели оценку прогноза увеличения баллов *ETDRS* у пациентов при сочетании различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* (табл. 7).

Таблица 6

Расчет ОШ для гена *AKR1B1*

| Генотип | не изменились баллы по <i>ETDRS</i> | | ухудшилась баллы по <i>ETDRS</i> | | ОШ (95%ДИ) | хи ² | p |
|--|-------------------------------------|--------|----------------------------------|-------|-----------------------|-----------------|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Референс -- 1й аллель | | |
| гомозигота 1 <i>GG</i> | 111 | 35,58% | 61 | 40,4% | 1 | 6,981 | 0,030 |
| гетерозигота <i>GA</i> | 161 | 51,60% | 60 | 39,7% | 0,68 (0,44-1,04) | | |
| гомозигота 2 <i>AA</i> | 40 | 12,82% | 30 | 19,9% | 1,36 (0,77-2,41) | | |
| Итого | 312 | 100% | 151 | 100% | | | |
| <i>Аллель1-- рецессивный</i> | | | | | | | |
| гомозигота 1 <i>GG</i> | 111 | 35,6% | 61 | 40,4% | 1 | 1,013 | 0,314 |
| гетерозигота +гомозигота 2 <i>GA+ AA</i> | 201 | 64,4% | 90 | 59,6% | 0,81 (0,55-1,21) | | |
| <i>Аллель1-- доминантный</i> | | | | | | | |
| гомозигота 1 + гетерозигота <i>GG + GA</i> | 272 | 87,2% | 121 | 80,1% | 1 | 3,938 | 0,047 |
| гомозигота 2 <i>AA</i> | 40 | 12,8% | 30 | 19,9% | 1,69 (1-2,83) | | |
| Частоты аллелей | | | | | | | |
| Аллель 1 <i>G</i> | 383 | 61,4% | 182 | 60,3% | 1 | 0,106 | 0,745 |
| Аллель 2 <i>A</i> | 241 | 38,6% | 120 | 39,7% | 1,05 (0,79-1,39) | | |
| <i>Проверяем равновесие</i> | | | | | | | |
| <i>Контроли</i> | | | | | | | |
| | | Набл. | | Теор | | | |
| гомозигота 1 <i>GG</i> | 111 | 0,356 | 118 | 0,377 | | 2,439 | 0,118 |
| гетерозигота <i>GA</i> | 161 | 0,516 | 148 | 0,474 | | | |
| гомозигота 2 <i>AA</i> | 40 | 0,128 | 46,5 | 0,149 | | | |
| Случаи | | | | | | | |
| | | Теор. | | Набл. | | | |
| гомозигота 1 <i>GG</i> | 54,84 | 0,363 | 61 | 0,404 | | 4,381 | 0,036 |
| гетерозигота <i>GA</i> | 72,32 | 0,479 | 60 | 0,397 | | | |
| гомозигота 2 <i>AA</i> | 23,84 | 0,158 | 30 | 0,199 | | | |

Таблица 7

Прогноз возрастания баллов *ETDRS* по сочетанию различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853*

| Прогноз развития ДР | | Изменение баллов <i>ETDRS</i> | | | | хи ² | p |
|---|--------------------|-------------------------------------|--------|----------------------------------|--------|-----------------|--------|
| | | не изменились баллы по <i>ETDRS</i> | | ухудшилась баллы по <i>ETDRS</i> | | | |
| | | Абс. | % | Абс. | % | | |
| Прогноз ДР по генам <i>VEGF</i> и <i>AKR1B1</i> | Низкий риск ДР | 166 | 53,21% | 53 | 35,10% | 12,66 | <0,001 |
| | Повышенный риск ДР | 146 | 46,79% | 98 | 64,90% | | |

По данным, представленным в табл. 7, видно, что сочетание различных генотипов 2-х генов дает достоверной прогноз ухудшения баллов *ETDRS* у пациентов с отсутствием или наличием ДР любой стадии (для неблагоприятного сочетания генотипов ОШ = 2,1 (95%, ДИ: 1,41-3,14). Более детальный анализ сочетания генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* и прогноз возникновения ДР представлен в табл. 8.

Детальный прогноз возникновения ДР по сочетанию различных генотипов генов
VEGF rs2010963 и *AKR1B1 rs759853*

| Прогноз развития ДР | | Ген 1 <i>VEGF</i> | | |
|------------------------|---|--------------------------------------|-------------------------|---|
| | | Гомозиготы по дикому типу <i>C/C</i> | Гетерозиготы <i>G/C</i> | Гомозиготы по редкому аллелю <i>G/G</i> |
| Ген 3 <i>AKR1B1</i> | Гомозиготы по дикому типу <i>G/G</i> | Хороший прогноз | Неясный прогноз | Неблагоприятный прогноз |
| | Гетерозиготы <i>G/A</i> | Неясный прогноз | Хороший прогноз | Неясный прогноз |
| | Гомозиготы по редкому аллелю <i>A/A</i> | Неясный прогноз | Неблагоприятный прогноз | Неблагоприятный прогноз |

Используя метод *MDR*, установлено:

- сочетание гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* с гомозиготой *C/C* гена *VEGF rs2010963* и сочетание гетерозиготы *G/A* гена *AKR1B1 rs759853* с гетерозиготой *G/C* гена *VEGF rs2010963* не ведет к развитию ДР (хороший прогноз);

- сочетания гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* с гетерозиготой *G/C* гена *VEGF rs2010963*; гетерозиготы *G/A* гена *AKR1B1 rs759853* с гомозиготой по дикому типу *C/C* гена *VEGF rs2010963* или гомозиготой по редкому аллелю *G/G* гена *VEGF rs2010963*, а также сочетание гомозиготы по редкому аллелю *A/A* гена *AKR1B1 rs759853* и гомозиготы *C/C* по дикому типу не являются достоверными факторами в развитии ДР (неясный прогноз, умеренный риск развития ДР).

- сочетания гомозиготы *G/G* по дикому типу гена *AKR1B1 rs759853* и гомозиготы *G/G* по редкому аллелю гена *VEGF rs2010963*, гомозиготы *A/A* по редкому аллелю гена *AKR1B1 rs759853* и гетерозиготы *G/C* гена *VEGF rs2010963* или гомозиготы *G/G* по редкому аллелю гена *VEGF rs2010963* является неблагоприятным и ведет к развитию ДР (плохой прогноз).

На основании полученных данным мы провели оценку прогноза увеличения баллов *ETDRS* у пациентов при сочетании различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* с учетом риска развития ДР (табл. 9).

Таблица 9

Прогноз возрастания баллов *ETDRS* по сочетанию различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853* с учетом установленных рисков развития ДР

| Прогноз развития ДР | | Изменение баллов <i>ETDRS</i> | | | | хи ² | p |
|---|-----------------|-------------------------------------|--------|----------------------------------|--------|-----------------|-------|
| | | не изменились баллы по <i>ETDRS</i> | | ухудшилась баллы по <i>ETDRS</i> | | | |
| | | Абс. | % | Абс. | % | | |
| Прогноз ДР по генам <i>VEGF</i> и <i>AKR1B1</i> | Низкий риск ДР | 99 | 31,73% | 28 | 18,54% | 12,541 | 0,002 |
| | Средний риск ДР | 162 | 51,92% | 82 | 54,30% | | |
| | Высокий риск ДР | 51 | 16,35% | 41 | 27,15% | | |

По данным, представленным в табл. 9, видно статистически значимое возрастание баллов по шкале *ETDRS* у пациентов с учетом прогнозирования риска возникновения ДР при сочетании различных генотипов генов *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853*. При прогнозировании высокого риска действительно чаще наблюдалось увеличение баллов (27,15% против 16,35%, p=0,002, ОШ=1,91 (1,2-3,04) (рис. 2).

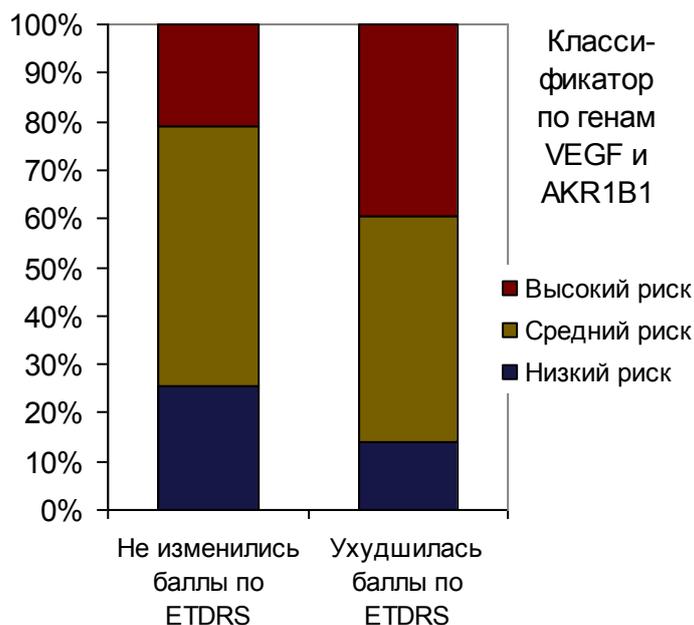


Рис. 2. Распределение пациентов с наличием и отсутствием ухудшений баллов по ETDRS по классификатору на основе полиморфных вариантов гена *VEGF rs2010963* и *AKR1B1 rs759853*

Ранее нами с помощью MDR метода было установлено, что сочетание различных генотипов трех генов *VEGF rs2010963*, *AKR1B1 rs759853* и *APOE* (2 локуса) также сопряжено с развитием ДР. Прогноз возрастания баллов ETDRS по сочетанию различных генотипов трех генов *VEGF rs2010963*, *AKR1B1 rs759853* и *APOE* (2 локуса) выявил неплохую тенденцию, но достигнутый уровень статистической значимости оказался выше критического.

Вывод: установлено влияние различных сочетаний генотипов полиморфных генов у пациентов на прогрессирование и развитие диабетической ретинопатии.

Литература

1. Бахарева Ю.С., Рымар О.Д., Чапаева Н.Н. Гемодинамические, биохимические, воспалительные, ростовые факторы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и доклинической диабетической нефропатией // Лечение и профилактика. 2016. № 2. С. 77–83.
2. Бездетко П.А. Лекарственная терапия диабетической ретинопатии на этапах ее развития (проблемы, сомнения, решения) // Офтальмология Восточная Европа. 2016. № 1 (28). С. 109–123.
3. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия (тактика ведения пациента) // Клиническая офтальмология. 2004. № 2. С. 85–88.
4. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Диабетическая офтальмопатия. СПб.: Человек, 2012. 336 с.
5. Величко П.Б., Османов Э.М. Современные методические подходы к лечению диабетической ретинопатии // Вестник ТГУ. 2013. Т. 18, № 6. С. 3248–3249.
6. Воробьева И.В., Меркушенкова Д.А. Диабетическая ретинопатия у больных сахарным диабетом второго типа. Эпидемиология, современный взгляд на патогенез // Офтальмология. 2012. Т. 9, № 4. С. 18–21.
7. Ермакова Н.А. Диабетическая ретинопатия. Клиника, диагностика, классификация, лечение // Клиническая офтальмология. 2013. № 1. С. 33.
8. Исхакова А.Г. Анализ частоты мутации генов, ассоциированных с диабетической ретинопатией, в поволжской популяции [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29283> (дата обращения: 09.01.2021).
9. Исхакова А.Г. Роль генетических факторов риска в развитии диабетической ретинопатии. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье: Выпуск № 5 /2018. Самара, 2018. С. 41–49
10. Исхакова А.Г., Тороповский А.Н., Золотарев А.В., Павлова О.Н., Комарова М.В. Молекулярно-генетические аспекты ранней диагностики диабетической ретинопатии // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. № 3 (105). С. 79–85

11. Hahn L.W., Ritchie M.D., Moore J.H. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene–gene and gene–environment interactions // *Bioinformatics*. 2003. Vol.19, №3. P. 376–382.
12. Kaiser P.K. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis) // *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009. №107. P. 311–324

References

1. Bahareva JuS, Rymar OD, Chapaeva NN. Gemodinamicheskie, biohimicheskie, vospalitel'nye, rostovye faktory u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa i doklinicheskoy diabeticheskoy nefropatiej [Hemodynamic, biochemical, inflammatory, growth factors in patients with type 2 diabetes mellitus and preclinical diabetic nephropathy]. *Lechenie i profilaktika*. 2016;2:77-83. Russian.
2. Bezdetko PA. Lekarstvennaja terapija diabeticheskoy retinopatii na jetapah ee razvitija (problemy, somnenija, reshenija) [Drug therapy of diabetic retinopathy at the stages of its development (problems, doubts, solutions)]. *Oftal'mologija Vostochnaja Evropa*. 2016;1 (28):109-23. Russian.
3. Astahov JuS, Shadrichev FE, Lisochkina AB. Diabeticheskaja retinopatija (taktika vedenija pacienta) [Diabetic retinopathy (tactics of patient management)]. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2004;2:85-8. Russian.
4. Balashevich LI, Izmajlov AS. Diabeticheskaja oftal'mopatija [Diabetic ophthalmopathy]. Sankt-Peterburg: Chelovek; 2012. Russian.
5. Velichko PB, Osmanov JeM. Sovremennye metodicheskie podhody k lecheniju diabeticheskoy retinopatii [Modern methodological approaches to the treatment of diabetic retinopathy]. *Vestnik TGU*. 2013;18(6):3248-9. Russian.
6. Vorob'eva IV, Merkushenkova DA. Diabeticheskaja retinopatija u bol'nyh saharnym diabetom vtorogo tipa. Jepidemiologija, sovremennyj vzgljad na patogenez [Diabetic retinopathy in patients with type II diabetes mellitus. Epidemiology, a modern view of pathogenesis]. *Oftal'mologija*. 2012;9(4):18-21. Russian.
7. Ermakova NA. Diabeticheskaja retinopatija. Klinika, diagnostika, klassifikacija, lechenie [Diabetic retinopathy. Clinic, diagnosis, classification, treatment]. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2013;1:33. Russian.
8. Ishakova AG. Analiz chastoty mutacii genov, associirovannyh s diabeticheskoy retinopatiej, v povolzhskoj populjacii [Analysis of the frequency of mutation of genes associated with diabetic retinopathy in the Volga population] [Elektronnyj resurs]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2019 [cited Jan 09];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29283>.
9. Ishakova AG. Rol' genicheskikh faktorov riska v razvitanii diabeticheskoy retinopatii [The role of genetic risk factors in the development of diabetic retinopathy]. *Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ»: Reabilitacija, Vrach i Zdorov'e: Vypusk № 5 /2018*. Samara; 2018. Russian.
10. Ishakova AG, Toropovskij AN, Zolotarev AV, Pavlova ON, Komarova MV. Molekuljarno-geneticheskie aspekty rannej diagnostiki diabeticheskoy retinopatii [Molecular genetic aspects of early diagnosis of diabetic retinopathy]. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2021;3 (105):79-85 Russian.
11. Hahn LW, Ritchie MD, Moore JH. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene–gene and gene–environment interactions. *Bioinformatics*. 2003;19(3):376-82.
12. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009;107:311-24

Библиографическая ссылка:

Исхакова А.Г., Тороповский А.Н., Павлова О.Н., Гуленко О.Н., Комарова М.В., Варфоломеева Л.Г., Девяткин А.А. Оценка взаимосвязи прогрессирования диабетической ретинопатии с генотипами полиморфных генов у пациентов с установленным диагнозом «диабетическая ретинопатия» // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022. №6. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-2.pdf> (дата обращения: 15.11.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-2. EDN WWJYVY*

Bibliographic reference:

Ishakova AG, Toropovskij AN, Pavlova ON, Gulenko ON, Komarova MV, Varfolomeeva LG, Deviatkin AA. Ocenka vzaimosvjazi progressirovanija diabeticheskoy retinopatii s genotipami polimorfnyh genov u pacien-tov s ustanovlennym diagnozom «diabeticheskaja retinopatija» [Assessing the relationship between diabetic retinopathy progression and polymorphic gene genotypes in patients diagnosed with diabetic retinopathy]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2022 [cited 2022 Nov 15];6 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-2. EDN WWJYVY

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY



ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОФОРЕЗА МАЗИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ПЧЕЛИНЫЙ ЯД, В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРИ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫХ ДОРСОПАТИЯХ

Л.Г. АГАСАРОВ^{*,**}, Т.В. КОНЧУГОВА^{*,**}, Т.В. АПХАНОВА^{**}, Д.Б. КУЛЬЧИЦКАЯ^{**}

^{*}ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

^{**}ФГБУ НМИЦ «Реабилитация и курортология» Минздрава России,
ул. Новый Арбат, д. 32, г. Москва, 121099, Россия

Аннотация. Целью работы явился сравнительный анализ эффективности вариантов применения мази, содержащей пчелиный яд, при дорсопатиях – стандартного и оригинального, проводимого с использованием аппаратной техники. **Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 90 пациентов в возрасте до 65 лет с обострением пояснично-крестцовой дорсопатии. Помимо клинического анализа выполняли психологическое тестирование, зональную термографию, тетраполярную реовазографию нижних конечностей и доплерографическую оценку состояния микроциркуляторного русла. Пациенты были распределены на 3 группы, в которых облигатно проводили базовое лечение. Наряду с ним в двух первых группах дополнительно использовали искомую мазь: в 1-ой - нанося на алгические зоны, во 2-ой – путем фотофореза на область точек рефлексотерапии, что сближает данный подход с техникой биопунктуры. В 3-ей, контрольной группе, лечение было ограничено базовым комплексом. **Результаты исследования и заключение.** В ходе работы подтверждена достоверно большая эффективность обоих способов использования мази, обеспечивающих улучшение в 60% и 66,6% наблюдений – против 46,6% в 3-ей группе. Подтверждением отмеченной результативности воздействия служили положительные изменения термограмм. С другой стороны, в двух первых группах прослеживались различия в выраженности анальгезирующего и сосудистого эффектов, при отчетливом преимуществе 2-ой группы, подтверждаемом тенденцией к нормализации психического и сосудистого фона у этих пациентов.

Ключевые слова: дорсопатии, рефлексотерапия, пчелиный яд, мазь, психологическое тестирование, термо-, реовазо- и доплерография.

THE USE OF PHOTOPHORESIS OF OINTMENT CONTAINING BEE VENOM IN COMPLEX TREATMENT FOR LUMBOSACRAL DORSOPATHY

L.G. AGASAROV^{*,**}, T.V. KONCHUGOVA^{*,**}, T.V. APKHANOVA^{**}, D.B. KULCHYTSKAYA^{**}

^{*}FSAOU VO "I.M.Sechenov First Moscow State Medical University",
Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, 119048, Russia

^{**}FSBI NMIC "Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of Russia,
Novy Arbat str., 32, Moscow, 121099, Russia

Abstract. The purpose of the work was a comparative analysis of the effectiveness of the options for using ointment (containing bee venom) in dorsopathies - standard and original, carried out using hardware technology. **Materials and methods.** 90 patients under the age of 65 years with exacerbation of lumbosacral dorsopathy were examined. In addition to clinical analysis, psychological testing, zonal thermography, tetrapolar rheovasography of the lower extremities and Doppler assessment of the state of the microcirculatory bed were performed. Patients were divided into 3 groups, in which the basic treatment was obligated. Along with it, in the first two groups, the desired ointment was additionally used: in the 1st - applying to the algic zones, in the 2nd - by photophoresis to the area of reflexology points. In the 3rd, control group, treatment was limited to the base complex. **Results of the study and conclusion.** In the course of the work, the significantly greater effectiveness of both methods of using the ointment was confirmed, providing an improvement in 60% and 66.6% of observations - against 46.6% in the 3rd group. Confirmation of the noted effectiveness of the impact was the positive changes in the data of thermograms. On the other hand, in the first two groups, there were differences in analgesic and vascular effects, with a distinct advantage of the 2nd group, which was consistent with the tendency to normalize the mental and vascular background in these patients.

Keywords: dorsopathy, reflexology, ointment, psychological testing, thermo-, rheovaso- and Dopplerography.

Введение. Длительность течения и характерная терапевтическая устойчивость пояснично-крестцовых дорсопатий [2, 4, 6] определяет значимость разработки новых или модификации известных методов лечения данного контингента. В этом контексте выделяется оригинальный способ стимуляции акупунктурных точек прямым пчелужаливанием или медицинскими средствами, содержащими пчелиный яд [8]. Однако первый крайне неудобен в техническом отношении, а второй зачастую сопровождается нежелательными тканевыми реакциями. Учитывая этот факт, нами предложен новый метод в виде фотофореза специфической мази на проекции точек рефлексотерапии, что сближает данный подход с техникой биопунктуры или, иначе, фармакопунктуры [1, 5, 7]. В связи с этим, целью исследования явился сравнительный анализ эффективности двух способов применения мази при дорсопатиях – стандартного и предлагаемого.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 90 пациентов (54 женщины и 36 мужчин) от 36 до 65 лет с затяжным обострением пояснично-крестцовой дорсопатии, верифицированной рентгенологически. В ходе осмотра в 63 наблюдениях выявлены рефлекторные, 27 – корешковые проявления вертеброгенной патологии. Индивидуальный уровень болевого восприятия оценивали с помощью 5-ти балльной шкалы, в ходе психологического исследования применяли тесты «Многостороннее исследование личности» (МИЛ) и «Самочувствие-активность-настроение» (САН). Параллельно выполняли зональную термографию (аппарат *Aga-782, Agema*), тетраполярную реовазографию нижних конечностей (Биосет-6001) и лазерную доплеровскую флоуметрическую (ЛДФ) оценку уровня микроциркуляции, используя аппарат ЛАКК-01.

В лечебной фазе пациенты путем рандомизации были распределены на 3 группы (из 30 лиц каждая), где применяли стандартное медикаментозное пособие, сегментарный массаж и лечебную физическую культуру [2, 3]. Наряду с этим в двух первых (основных) группах использовали мазь *Апизартрон* (состав – пчелиный яд, метилсалицилат и экстракт семян горчичного масла), обеспечивающую анальгетическое, противовоспалительное и, в меньшей степени, мио- и сосудистое влияние. Данную мазь в 1-ой группе кратковременно наносили на алгические зоны (полоса длиной до 3 см и толщиной 1 мм), во 2-ой – путем фотофореза (аппарат *Азор-2К-02*) минимальных доз на область точек рефлексотерапии. В последнем случае выбирали до 3-х сегментарных (в пояснично-крестцовой зоне) и 4 дистальных точек в области нижних конечностей. Коррекция состояла из 10 чередуемых через день процедур. В 3-ей, контрольной группе, лечение было ограничено базовым комплексом.

Эффективность лечения оценивали по параметрам «значительного улучшения», «улучшения», «незначительного эффекта» и «ухудшения». Статистический анализ выполняли в рамках программы *Statistica for Windows v.7*.

Результаты и их обсуждение. Выраженность неврологической симптоматики у подавляющего большинства (88%) пациентов прямо соотносилась с уровнем боли, составляющим в среднем $3,6 \pm 0,06$ баллов. В ходе психологического анализа у 81% пациентов отмечена отчетливая астено-невротизация, подтвержденная достоверным подъемом по 1-ой (74 T-баллов в среднем) и умеренным превышением правых позиций шкалы МИЛ (до 60-62 T-баллов). Параллельно наблюдалось равномерное снижение показателей теста САН – в среднем до 38-40 баллов.

Выявленное в ходе термографии повышение температуры в поясничной области ($\Delta t 1,34 \pm 0,11^\circ\text{C}$) на фоне ее достоверного падения ($\Delta t 1,37 \pm 0,034^\circ\text{C}$) в области голени со стороны боли косвенно указывало на доминирование нейро-сосудистых механизмов. Эти сдвиги согласовывались с реографически подтвержденным снижением пульсового кровенаполнения нижних конечностей, при ограничении *реографического индекса* (РИ) голеней до $0,038 \pm 0,004$ Ом. По результатам оценки уровня микроциркуляции в большинстве (71%) наблюдений выявлен спастический тип реагирования в виде снижения кровотока в нутритивных сосудах как следствие повышенного тонуса артериол и застоя в веноулярном звене сосудистого русла.

Таблица 1

Результативность сравниваемых методов

| Группы | Результативность | | | | | | | | |
|---------------------------|------------------------|--|-----------|------|--------------------------|------|-----------|-----|--|
| | Значительное улучшение | | Улучшение | | Незначительное улучшение | | Ухудшение | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| 1 (30) | 9 | 30 | 9 | 30 | 12 | 40 | - | - | |
| 2 (30) | 10 | 33,3 | 10 | 33,3 | 9 | 30 | 1 | 0,3 | |
| 3 (30) | 5 | 16,6 | 9 | 30 | 16 | 53,4 | - | - | |
| Критерий Пирсона χ^2 | | $\chi^2_{1,2}=1,71 (p>0,05)$ $\chi^2_{1,3}=10,1 (p<0,05)$ $\chi^2_{2,3}=10,2 (p<0,05)$ | | | | | | | |

Примечание: в скобках – число наблюдений

Динамика клинических показателей в лечебной фазе подтвердила сопоставимо большую результативность обоих видов использования мази. Так, в этих группах суммарно «улучшение» состояния, с регрессом неврологической (в первую очередь, рефлекторно обусловленной) симптоматики, отмечено в 60 и 66,6% наблюдений – против 46,6% в контрольной группе (табл. 1).

В двух основных, результативных группах, в отличие от контрольной, также были отмечены сопоставимые положительные сдвиги показателей термограмм (табл. 2).

Таблица 2

Регресс выраженности термоасимметрии в область голеней в группах ($M \pm m$)

| Группы | Выраженность асимметрии ($\Delta t^{\circ}C$) | |
|--------|---|------------|
| | До | после |
| 1 (28) | 1,37±0,11 | 0,79±0,10* |
| 2 (26) | 1,38±0,11 | 0,77±0,11* |
| 3 (28) | 1,37±0,13 | 1,21±0,12 |

Примечание: в скобках – число наблюдений; * – достоверность ($p < 0,05$) изменений

С другой стороны, отмечено преимущество 2-ой группы в виде тенденции (незначительной в 1-ой группе) к нормализации психического фона, подтвержденной снижением ($p < 0,05$) исходного подъема по 1-ой шкале и удовлетворительным соотношением правых позиций МИЛ. Сочетание этих сдвигов со снижением усредненных показателей САН свидетельствовало в пользу известной дезактуализации тревожных и ипохондрических настроений, опосредованно влияющих на восприятие боли.

Соответственно, в основных группах разнились темпы устойчивой аналгезии, достигаемой в среднем после 6,2 процедур в 1-ой и 5,3 – во 2-ой группе. В сходной пропорции снижалась и интенсивность алгий – на 55% и 62% соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Регресс интенсивности болевых ощущений в группах ($M \pm m$)

| Группы | Уровень боли (в баллах ВАШ) | |
|--------|-----------------------------|-------------|
| | до | после |
| 1 (29) | 3,6±0,03 | 1,7±0,031 * |
| 2 (27) | 3,6±0,04 | 1,4±0,028 * |
| 3 (26) | 3,5±0,04 | 2,5±0,035 |

Примечание: в скобках – число наблюдений; * – достоверность ($p < 0,05$) изменений

Как и в предыдущем примере, динамика отдельных реографических показателей, в частности, реографического индекса, была отчетливее в случае фотофореза (табл. 4), подтверждая положительное сосудистое влияние метода.

Таблица 4

Динамика показателей реовазограмм голеней в группах ($M \pm m$)

| Группы | Показатели | | | | | |
|----------|-------------|--------------|-----------|-----------|------------|------------|
| | РИ (Ом) | | ДИ | | ВП (с) | |
| | до | после | до | после | до | после |
| 1 (24) | 0,046±0,004 | 0,052±0,007 | 0,35±0,05 | 0,36±0,04 | 0,12±0,007 | 0,11±0,006 |
| 2 (25) | 0,045±0,005 | 0,059±0,005* | 0,35±0,06 | 0,37±0,05 | 0,12±0,008 | 0,10±0,011 |
| 3 (22) | 0,045±0,005 | 0,049±0,006 | 0,34±0,05 | 0,33±0,04 | 0,12±0,010 | 0,12±0,009 |
| Контроль | 0,07±0,01 | | 0,39±0,06 | | 0,09±0,007 | |

Примечание: в скобках – число наблюдений; РИ – реографический индекс, ДИ – дикротический индекс, ВП – время подъема пульсовой волны; * – достоверность ($p < 0,05$) изменений

Восстановление, до известной степени, показателей ЛДФ также прослеживалось только в процессе фотофореза мази. Улучшение кровотока в этом случае объяснялось снижением тонуса артериол, верифицированным падением индекса $ALF/CKO \cdot 100\%$ с 142,4±1,4 до 132,0±2,0 ($p < 0,001$).

Параллельно снижался вклад дыхательных колебаний в общий спектр осцилляций, подтвержденный снижением $AHF/CKO \cdot 100\%$ (с $64,7 \pm 1,3$ до $53,3 \pm 1,3$; $p < 0,001$), свидетельствуя об устранении застойных явлений в веноулярном отделе микроциркуляторного русла. Представленные различия в основных группах могут объясняться как суммацией эффектов действия мази и метода фотофореза, так и прямой стимуляцией точек рефлексотерапии активными агентами мази.

Заключение. Результаты исследования, посвященного сравнению двух вариантов использования мази. *Апизартрон* – стандартного и фотофореза, выполняемого к тому же по правилам биопунктуры, подтверждают перспективы широкого применения последнего. В пользу этого свидетельствует благоприятное влияние предложенной технологии на психический статус, сосудистый фон и, соответственно, уровень болевого порога. Здесь в качестве возможных механизмов, помимо суммации эффектов, можно предполагать синергизм прямой стимуляции и ответа микрозоны, каковой является точка рефлексотерапии.

Литература

1. Агасаров Л.Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы. М., 2017. 240 с.
2. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура. М., 2015. 192 с.
3. Васильева В.В., Кадала Р.В., Абдурахманова А.А. Комплексный подход к реабилитации больных с дорсопатиями // Вестник физиотерапии и курортологии. 2017. №2. С. 12–15
4. Дривотинов Б.В., Гаманович А.И. Современное состояние проблемы пояснично-крестцового болевого синдрома в клинической практике // РМЖ. 2017. Т. 25, №11. С. 815–821
5. Хадартцев А.А. Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия). Германия: Palmarium Academic Publishing, 2012. 512 с.
6. Хадартцев 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.
7. Хадартцев А.А., Купеев В.Г., Москвин С.В. Фитолазерофорез. М.-Тверь, 2016. 96 с.
8. Jang S., Kim K.H. Clinical Effectiveness and Adverse Events of Bee Venom Therapy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials // Toxins. 2020. №12. P. 16.

References

1. Agasarov LG. Refleksoterapija pri rasprostranennyh zabolovanijah nervnoj sistemy [Reflexotherapy in common diseases of the nervous system]. Moscow; 2017. Russian.
2. Agasarov LG. Farmakopunktura [Pharmacopuncture]. Moscow; 2015. Russian.
3. Vasil'eva VV, Kadala RV, Abdurahmanova AA. Kompleksnyj podhod k reabilitacii bol'nyh s dorsopatijami [A comprehensive approach to rehabilitation of patients with dorsopathies]. Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2017;2:12-5. Russian.
4. Drivotinov BV, Gamanovich AI. Sovremennoe sostojanie problemy pojasnichno-krestcovogo bolevoogo sindroma v klinicheskoj praktike [The current state of the problem of lumbosacral pain syndrome in clinical practice]. RMZh. 2017;25(11):815-21. Russian.
5. Khadartsev AA. Ne medikamentoznye tehnologii (refleksoterapija, girudoterapija, fitoterapija, fizioterapija) [Non-medicinal technologies (reflexology, hirudotherapy, phytotherapy, physiotherapy)]. Germanija: Palmarium Academic Publishing; 2012. Russian.
6. Khadartsev AA, Agasarov LG. Nemedikamentoznoe lechenie dorsopatij (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.
7. Khadartsev AA, Kupeev VG, Moskvina SV. Fitolazeroforez [Phytolaserophoresis]. Moscow-Tver'; 2016. Russian.
8. Jang S, Kim KH Clinical Effectiveness and Adverse Events of Bee Venom Therapy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Toxins. 2020;12:16.

Библиографическая ссылка:

Агасаров Л.Г., Кончугова Т.В., Апханова Т.В., Кульчицкая Д.Б. Применение фотофореза мази, содержащей пчелиный яд, в комплексном лечении при пояснично-крестцовых дорсопатиях // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-3.pdf> (дата обращения: 17.11.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-3. EDN XKUOQY*

Bibliographic reference:

Agasarov LG, Konchugova TV, Apkhanova TV, Kulchitskay DB. Primenenie fotoforeza mazi, soderzhashhej pchelinyj jad, v kompleksnom lechenii pri pojasnichno-krestcovykh dorsopatijah [The use of photophoresis of ointment containing bee venom in complex treatment for lumbosacral dorsopathy]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Nov 17];6 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-3. EDN XKUOQY

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY



ВИЗУАЛИЗАЦИЯ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO* МЕТОДОМ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ

Р.В. САВЕЛЬЕВ, С.В. СКУПНЕВСКИЙ

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова»,
ул. Ватутина, д. 44-46, г. Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания, 362025, Россия,
e-mail: 23rodion18@gmail.com

Аннотация. Введение. Изучение клеточного звена системы гемостаза является актуальным, поскольку способствует снижению рисков тромбообразования или внутренних кровоизлияний. Внедрение подходов, позволяющих в клинических условиях подбирать оптимальные дозировки лекарственных веществ, влияющих на коагуляционные свойства крови, может повысить эффективность проводимой терапии. **Цель исследования** – разработать метод визуализации активации тромбоцитов, инициированной серотонином адипинатом в условиях *in vitro*, при помощи флуоресцентной микроскопии. **Материалы и методы исследования.** Объектом исследования служила венозная кровь, стабилизированная гепарином. В режиме *ex tempore* кровь центрифугировали 5 минут при 1000 об./мин, обогащённую тромбоцитами плазму помещали в лунки микропланшета, приливали раствор серотонина адипината в концентрациях: $48,8 \times 10^{-6}$ и $48,8 \times 10^{-3}$ мг/мл и окрашивали водным раствором акридинового оранжевого и триафлавина. Процесс активации клеток визуализировали под покровным стеклом на микроскопе EVOS M7000 (в режиме GFP – голубой свет). **Результаты и их обсуждение.** Использование флуоресцентных красителей – триафлавина и акридинового оранжевого, позволило изучить процесс активации тромбоцитов в условиях воздействия раствора серотонина адипината в динамике и количественно оценить размеры конечных агрегатов. Подобранные условия эксперимента – pH среды и концентрация красителей не оказывают влияния на физиологическое состояние кровяных пластинок в контроле. **Выводы.** Разработанный метод визуализации тромбообразования является удобным, экспрессным и может быть рекомендован к внедрению в клиничко-лабораторную практику для оценки воздействия фармакологических препаратов с гемостатическим эффектом.

Ключевые слова: активация тромбоцитов, витальное окрашивание клеток, риски тромбообразования, серотонина адипинат, флуоресцентная микроскопия.

IN VITRO VISUALIZATION OF PLATELETS ACTIVATION USING FLUORESCENCE MICROSCOPY

R.V. SAVELJEV, S.V. SKUPNEVSKIY

FSBEI HE “North Ossetian State University”,
Vatutina Str., 44-46, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia-Alania, 362025, Russia,
e-mail: 23rodion18@gmail.com

Abstract. Introduction. The studying of the cellular link of the hemostasis system is relevant, since it allows to reduce the risks of thrombosis or internal hemorrhages. The introduction of approaches that allow in clinical conditions to select the optimal dosages of drugs that affect the coagulation properties of blood can increase the effectiveness of the therapy. **The aim** of the work is to develop a method for visualizing platelet aggregation initiated by serotonin adipinate under *in vitro* conditions using fluorescence microscopy. **Materials and methods.** The object of the study was venous blood stabilized with heparin. In the *ex tempore* mode, blood was centrifuged for 5 minutes at 1000 rpm, platelet-rich plasma was placed in the wells of a microplate, and a solution of serotonin adipinate was added at concentrations of 48.8×10^{-6} and 48.8×10^{-3} mg/ml. The process of cell activation was visualized under a cover glass on an EVOS M7000 microscope (in GFP mode - blue light). **Results.** The use of fluorescent dyes - triaflavin and acridine orange, made it possible to study the process of platelet activation under the influence of a solution of serotonin adipinate in dynamics and to quantify the size of the final aggregates. The selected experimental conditions - the pH of the medium and the concentration of dyes do not affect the physiological state of platelets. **Conclusions.** The developed method of visualization of thrombus formation is convenient, rapid and can be recommended for implementation in clinical and laboratory practice to assess the impact of pharmacological drugs with a hemostatic effect.

Key words: platelet activation, vital cell staining, risks of thrombosis, serotonin adipate, fluorescence microscopy.

Введение. Для профилактики инсультов, инфарктов и др. последствий тромбоза, широкое распространение получила антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия. Однако, у отдельных групп пациентов это может приводить к развитию гастроинтестинальных кровотечений [2], а в случае необходимости оказания экстренной и неотложной помощи лицам, принимающим антикоагулянты с продолжительным клиренсом, внутреннее кровотечение, вызванное хирургическим вмешательством, может представлять угрозу для жизни. В этой связи актуален подбор индивидуальных схем коррекции гемостаза, а разработка удобных и практических методов оценки состояния клеточного звена этой системы будет способствовать снижению рисков осложнений.

В качестве удобной модели для изучения процесса активации тромбоцитов нами использован серотонин, раствор для инъекций которого применяется как гемостатическое, серотонинергическое и антидиуретическое средство [6]. При сорбции серотонина тромбоцитами происходит их активация, и запускается целый каскад биохимических реакций, приводящих к свертыванию крови [4]. Таким образом, пациентам с острым тромбозом артерий и вен, а также с заболеваниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией, такие как ДВС-синдром [1], этот препарат противопоказан.

К настоящему времени описаны различные методы изучения активации тромбоцитов, одним из которых является проточная цитометрия [5]. Недостатком данного метода выступает то обстоятельство, что у оператора во время исследования отсутствует возможность наблюдать процесс в динамике, а это в ряде случаев может иметь принципиальный характер.

Цель исследования – разработать эффективный метод визуализации процесса активации тромбоцитов в условиях *in vitro* при помощи флуоресцентной микроскопии.

Материалы и методы исследования. Исследования проводили на цельной крови, отобранной у условно здоровых доноров, заранее давших информированное согласие. Биоматериал стабилизировали гепарином (подобранный антикоагулянт использовался с целью моделирования ситуации применения низкомолекулярных гепаринов, как профилактики осложнений от SARS-CoV-2). Суспензию тромбоцитов выделяли центрифугированием при 1000 об./мин. в течение 5 минут, а инициализацию процесса агрегации осуществляли в лунках микропланшета (соотношение плазмы и препарата 10:1). Раствор серотонина адипината готовили в следующих концентрациях $48,8 \times 10^{-6}$ мг/мл и $48,8 \times 10^{-3}$ мг/мл, растворитель – фосфатно-солевой буфер (ФСБ) с $pH=7,4$. Для визуализации процесса образования тромбоцитарных агрегатов использовали микроскоп *INVITROGEN EVOS M7000* от *Thermo Fisher Scientific* и метод витального окрашивания акридиновым оранжевым и трипафлавином [3]; рабочий раствор готовили из сухой навески и ФСБ в соотношении 1:1500 и 1:2000 соответственно. Пробы смотрели под покровным стеклом.

Результаты и их обсуждение. Экспериментально подобранные условия окраски флуоресцентными красителями позволили визуализировать процесс активации тромбоцитов под воздействием серотонина адипината. Введение в культуру биогенного амина сопровождалось опалесценцией тромбоцитов, цвет которой варьировал от белого до светло-жёлтого. Интенсивность опалесценции и дальнейшее образование агрегатов носило дозозависимый характер (рис.).

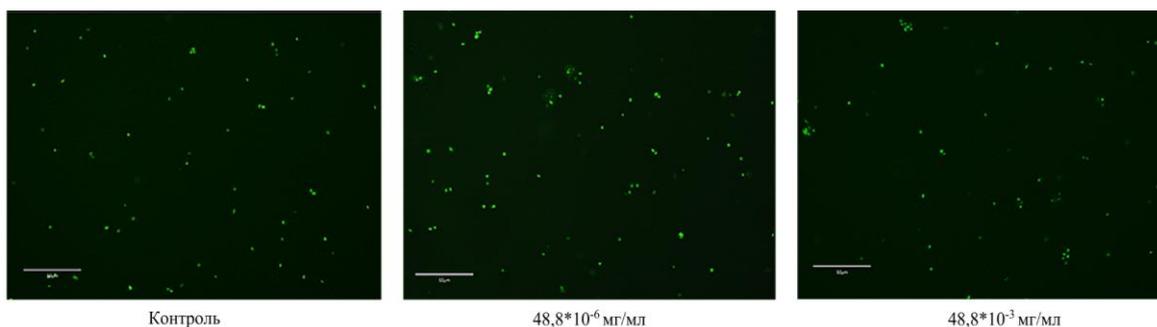


Рис. Микрофотографии тромбоцитов и их агрегатов при введении в культуру различных концентраций серотонина адипината (увеличение $\times 400$, возбуждающее излучение – GFP – голубой лазер, длина линейки 50 мкм)

Как видно из рисунка, в контрольной группе тромбоциты находились на протяжении всего эксперимента (20 мин.) в ресуспендированном состоянии. В культуре наблюдались лишь редкие тромбоцитарные скопления, средние размеры которых не превышали 5,5 мкм. В образцах с серотином в минимальной концентрации была замечена слабая опалесценция, и выявлялось частое образование клеточных агрегатов, доходящих в своих размерах до 9,4 мкм, однако большая часть клеток продолжала находиться в изолированном виде. В максимальной концентрации опалесценция плазмы была интенсивнее, и количество одиночных тромбоцитов значительно сократилось, а размеры агрегатов увеличились до 10,7 мкм.

Заключение. Представленный метод оценки активации тромбоцитов может быть рекомендован для внедрения в клинично-лабораторную диагностику, поскольку он обладает высокой информативностью, наглядностью и экспрессностью. Установлено, что используемые красители – акридиновый оранжевый и трипафлавин в фосфатно-солевом буфере, не влияют на физиологическое состояние кровяных пластинок. По результатам исследования выявлено, что с повышением концентрации серотонина адипината размеры тромбоцитарных агрегатов увеличивались в среднем на 12,15%. Разработанная методика может лечь в основу биофармацевтического скрининга при изучении новых лекарственных средств, влияющих на гемостаз.

Литература

1. Дуткевич И.Г. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром) в хирургической практике // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2013. Т. 172, №2. С. 067–073. DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-2-067-073
2. Ливзан М.А., Ширинская Н.В. Гастроинтестинальные осложнения у пациентов, получающих антитромботическую и антикоагулянтную терапию // Consilium Medicum. 2019. Т. 21, №8. С. 71–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190531
3. Макаров М.С., Кобзева Е.Н., Высочин И.В., Воронкова Н.В., Хватов В.Б. Применение витального окрашивания для морфофункционального анализа тромбоцитов человека короткого хранения // Альманах клинической медицины. 2014. №30. С. 83–87. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-83-87
4. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток // Медицинская иммунология. 2018. Vol. 20, №6. С. 785–796. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
5. Сироткина О.В., Боганькова Н.А., Ласковец А.Б., Кухарчик Г.А., Гайковая Л.Б., Вавилова Т.В. Иммунологические методы в оценке функциональной активности тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Медицинская иммунология. 2010. Т. 12, №3. С. 213–218. DOI: 10.15789/1563-0625-2010-3-213-218
6. Справочник лекарственных средств. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/serotonin-adipate>

References

1. Dutkevich IG. Sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svjortyvaniya krovi (DVS-sindrom) v hirurgicheskoj praktike [Disseminated intravascular clotting (DIC) syndrome in surgical practice]. Grekov's Bulletin of Surgery. 2013;172(2):067-73. DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-2-067-073. Russian.
2. Livzan MA, Shirinskaya NV. Gastrointestinal'nye oslozhneniya u pacientov, poluchajushhih antitromboticheskuyu i antikoagulantnuju terapiju [Gastrointestinal complications in patients receiving antiplatelet and anticoagulant therapy]. Consilium Medicum. 2019;21(8):71-3. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190531. Russian
3. Makarov MS, Kobzeva EN, Vysochin IV, Borovkova NV, Khvatov VB. Primenenie vital'nogo okrashivaniya dlja morfofunkcional'nogo analiza trombocitov cheloveka korotkogo hranenija [Use of vital staining in stored human platelets morphofunctional analysis]. Almanac of Clinical Medicine. 2014;30;83-7. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-83-87. Russian.
4. Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Yakutseni PP. Trombocitov kak aktivatory i reguljatory vospalitel'nyh i immunnyh reakcij [Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions]. Part 1. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells. Medical Immunology. 2018;20(6):785-96. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796. Russian.
5. Sirotkina OV, Bogan'kova NA, Laskovets AB, Kuharchik GA, Gaykovaya LB, Vavilova TV. Immunologicheskie metody v ocenke funkcional'noj aktivnosti trombocitov u bol'nyh s ser-dechno-sosudistymi zabojevanijami [Immunological methods forevaluation of platelet functions in the patiennts with cardiovascular diseases]. Medical Immunology. 2010;12(3):213-8. DOI: 10.15789/1563-0625-2010-3-213-218. Russian
6. Spravochnik lekarstvennyh sredstv [Directory of medicines]: <https://www.vidal.ru/drugs/serotonin-adipate>

Библиографическая ссылка:

Савельев Р.В., Скупневский С.В. Визуализация активации тромбоцитов в условиях *in vitro* методом флуоресцентной микроскопии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-4.pdf> (дата обращения: 22.11.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-4. EDN JQDALU*

Bibliographic reference:

Saveljev RV, Skupnevskiy SV. Vizualizacija aktivacii trombocitov v uslovijah *in vitro* metodom fluoresentnoj mikroskopii [*In vitro* visualization of platelets activation using fluorescence microscopy]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Nov 22];6 [about 3 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-4. EDN JQDALU

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY



ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ ПРИ COVID-19: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.В. ГРЕБЕННИКОВА*, О.В. ЛИДОХОВА*, А.В. МАКЕЕВА*, А.А. БЕРДНИКОВ**, А.П. САВЧЕНКО**,
Ю.В. БЛИНОВА**, З.А. ВОРОНЦОВА*

* ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия,
e-mail: i.grebennikova@vrngmu.ru

** БУЗ ВО ВОДКБ №1, ул. Бурденко, д. 1, г. Воронеж, 394024, Россия

Аннотация. Цель исследования – оценить гематологические лейкоцитарные и тромбоцитарные биомаркеры инфекции COVID-19. **Материалы и методы исследования.** В ретроспективное исследование включены 248 пациентов COVID-19 (144 женщины и 104 мужчины), в возрасте от 25 до 93 лет (*Me (IQR)* 63 (51-72) лет). На основании тяжести болезни все госпитализированные распределены в 2 группы: с нетяжелым (159 человек) и тяжелым (89 пациентов) течением. Используя показатели общего анализа крови, рассчитаны гематологические индексы эндогенной интоксикации, индексы неспецифической реактивности, показатель резистентности организма и индекс отношения тромбоцитов к лимфоцитам. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что пациенты с тяжелым и критическим течением заболевания значимо старше, чем лица с более легкой степенью тяжести, $p=0,004$. Течение новой коронавирусной инфекции значимо тяжелее у людей с наличием сопутствующей патологии, $p=0,028$. Выявленные изменения гематологических индексов выявлены у больных с тяжелым течением COVID-19, а именно, индексы эндогенной интоксикации (лейкоцитарные индексы интоксикации Кальф-Калифа ($p=0,0009$), Б.А. Рейтса ($p=0,003$), сдвига лейкоцитов крови ($p=0,0004$)), неспецифической реактивности (индексы соотношения нейтрофилов к моноцитам ($p=0,00003$), нейтрофилов к лимфоцитам ($p=0,02$), моноцитов к лимфоцитам ($p=0,047$)) и показатель резистентности организма ($p=0,003$), а также индекс соотношения тромбоцитов к лимфоцитам ($p=0,003$). Данные индексы можно использовать, как альтернативу сложным и дорогостоящим иммунологическим и биохимическим методам исследования. **Заключение.** С помощью интегральных гематологических индексов можно быстро оценить тяжесть течения и предупредить развитие серьезных осложнений и полиорганной недостаточности у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19 инфекция, новая коронавирусная инфекция, гематологические лейкоцитарные индексы, гематологические показатели крови, прогностические биомаркеры инфекции.

HEMATOLOGICAL INDICES IN COVID-19: A RETROSPECTIVE STUDY

I.V. GREBENNIKOVA*, O.V. LIDOKHOVA*, A.V. MAKEEVA*, A.A. BERDNIKOV**,
A.P. SAVCHENKO**, YU.V. BLINOVA**, Z.A. VORONTSOVA*

* Federal State Budgetary Educational Establishment of Higher Education «Voronezh N.N. Burdenko State Medical University» Ministry of Health, Studentskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia,
e-mail: i.grebennikova@vrngmu.ru

** Budgetary Healthcare Establishment of Voronezh region "Voronezh Regional Children's Clinical Hospital №1", Burdenko str., 1, Voronezh, 394024, Russia

Abstract. Purpose of the study is to evaluate hematological leukocyte and platelet biomarkers of COVID-19 infection. **Materials and research methods.** The retrospective study included 248 COVID-19 patients (144 women and 104 men), aged 25 to 93 years (*Me (IQR)* 63 (51-72) years). All hospitalized patients were divided into 2 groups: with mild (159 patients) and severe (89 patients) course. Hematological indices of endogenous intoxication, indices of nonspecific reactivity, resistance of the body and the index of platelet-to-lymphocyte ratio were calculated using the indicators of the general blood test. **Results and their discussion.** It was found that patients with severe and critical course of the disease are significantly older than those with milder severity, $p=0.004$. The course of a new coronavirus infection is significantly more severe in people with comorbidities, $p=0.028$. Pronounced changes in hematological indices were detected in patients with severe COVID-19. There are indices of endogenous intoxication (leukocyte indices of Kalf-Kalif intoxication ($p=0.0009$), B.A. Reits ($p=0.003$), shift of blood leukocytes ($p=0.0004$)), non-specific reactivity (indices of the ratio of neutrophils to monocytes ($p=0.00003$), neutrophils to lymphocytes ($p=0.02$), monocytes to lymphocytes ($p=0.047$)), resistance ($p=0.003$) and the index of the ratio of platelets to lymphocytes ($p=0.003$). These indices can be used as an alternative to complex and expensive immunological and biochemical research methods.

Conclusions. It is possible to quickly assess the severity of the course and prevent the development of serious complications and multiple organ failure in patients with *COVID-19* using these integral hematological indices.

Key words: *COVID-19* infection, novel coronavirus infection, hematological leukocyte indices, hematological blood parameters, prognostic biomarkers of infection.

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции и ее влияние на течение многих заболеваний до сих пор является актуальной проблемой, с которой сталкиваются общественность и системы здравоохранения во всем мире [19]. Научному сообществу срочно нужны надежные биомаркеры, связанные с прогрессированием заболевания *COVID-19*, для стратификации пациентов с высоким риском. Быстрое распространение болезни требует немедленного распределения пациентов по группам риска после постановки диагноза, чтобы обеспечить оптимальное распределение ресурсов [4, 9]. Кроме того, сложность тяжелого *острого респираторного синдрома коронавирус 2 (SARS-CoV-2)* заключается в непредсказуемом клиническом течении заболевания, которое может быстро развиваться, вызывая тяжелые и смертельные осложнения [9]. Идентификация эффективных лабораторных показателей, способных классифицировать пациентов в зависимости от их риска, необходима для гарантии быстрого лечения. Эти показатели крови могут быть полезны для скрининга, клинического ведения и предотвращения серьезных осложнений.

Цель исследования – оценить гематологические лейкоцитарные и тромбоцитарные биомаркеры инфекции *COVID-19*.

Материалы и методы исследования: проведен ретроспективный анализ 248 выписок из историй болезни пациентов с установленным диагнозом *COVID-19* в возрасте от 25 до 93 лет (*Me (IQR)* 63 (51-72) лет), госпитализированных в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» Ковидное отделение в 2021-2022 году.

На основании временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (*COVID-19*) МЗ РФ, версия 15 от 22.02.2022 г. [5] все пациенты в зависимости от тяжести заболевания распределены в 2 основные группы: с нетяжелым ($n=159$) и тяжелым ($n=89$) течением заболевания. На основании лейкоцитарной формулы крови рассчитаны индексы, характеризующие наличие эндогенной интоксикации: *лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа* (ЛИИ) = $(4x_{мц} + 3x_{мтц} + 2x_{п.} + c.) \times (пл. кл. + 1) / (л. + м.) \times (э. + 1)$; *индекс интоксикации в модификации Б.А. Рейса* (ЛИИр) = $(мц. + мтц. + п. + c.) / (м. + л. + э.)$; *индекс сдвига лейкоцитов крови по Н.И. Яблучанскому* (ИСЛК) = $(э. + б. + п. + c. + мц. + мтц.) / (м. + л.)$; *лимфоцитарный индекс* (ЛИ) = л./н.; индексы неспецифической реактивности: *индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам* (ИСНЛ) = н./л.; *индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам по В.М. Угрюмовой* (ИСНМ) = н./м.; *индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам* (ИСЛМ) = л./м.; *индекс соотношения моноцитов к лимфоцитам* (ИСМЛ) = м./л.; *индекс соотношения агранулоцитов к СОЭ* (ИСАСОЭ) = $(л. + м.) / СОЭ$; *индекс иммунореактивности по Д.О. Иванову* (ИИР) = $(л. + э.) / м.$; *индекс резистентности организма* (ИРО) = лейкоциты в тыс./л. (возраст \times ЛИИ), *индекс соотношения тромбоцитов к лимфоцитам* (ИСТЛ) = тр. в тыс./л.; где мц. – миелоциты, мтц. – метамиелоциты, п. – палочкоядерные нейтрофилы, с. – сегментоядерные нейтрофилы, пл. кл. – плазмциты, л. – лимфоциты, м. – моноциты, э. – эозинофилы, б. – базофилы, тр. – тромбоциты [1-3, 6, 17].

Статистическая обработка данных проводилась в программах *Excel* и *Statistica 10.0*. Непрерывные и категориальные переменные представлены в виде *Me (LQ-UQ)*, где *Me* – медиана, *(LQ-UQ)* – *интерквартильный разброс (IQR)* (*LQ* – 25%, *UQ* – 75% квантили) и *n (%)* соответственно. Межгрупповые различия определяли в зависимости от свойств распределения на основе параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манн-Уитни при уровне значимости $p \leq 0,05$. Доли категориальных переменных сравнивались с использованием критерия хи-квадрат [7].

Результаты и их обсуждение. При анализе полученных данных выявлено, что пациенты с тяжелым и критическим течением заболевания значимо старше (*Me (IQR)* 70 (64, 81) лет), чем лица с более легкой степенью тяжести (*Me (IQR)* 59 (48, 67) лет), $p < 0,05$. В обеих группах незначительно преобладали женщины (в группе с нетяжелым течением 92 (57,9%) женщины, в группе с тяжелым течением – 52 (58,4%) женщины). Течение новой коронавирусной инфекции значимо тяжелее у людей с наличием сопутствующей патологии (в группе с нетяжелым течением заболевания сопутствующая патология выявлена у 100 (62,9%) пациентов, в группе с тяжелым течением у 72 (80,9%), $p < 0,05$), что согласуется с данным других авторов [11, 13, 14]. Оценка степени выраженности эндогенной интоксикации в зависимости от степени тяжести *COVID-19* производилась с помощью интегральных лейкоцитарных индексов: ЛИИ, ЛИИр, ИСЛК, ЛИ (табл. 1). Данные индексы можно использовать, как альтернативу сложным и дорогостоящим иммунологическим и биохимическим методам исследования.

При анализе полученных данных наблюдалось значимое увеличение медианы показателей ЛИИ, ЛИИр и ИСЛК в группе пациентов с тяжелым течением инфекции. Индекс ЛИ значимо снижался в обеих группах, и это свидетельствует о преобладании клеточного фагоцитарного звена иммунного ответа. По результатам исследований [1, 8, 10, 11] тяжелая форма *COVID-19* связана с более высоким уровнем маркеров

воспаления, в том числе и индексов интоксикации, чем легкая. Определение ЛИИ и ЛИИр, помогает оценить степень эндогенной интоксикации различного генеза как реакцию костного мозга и иммунной системы на инфекционно-токсическую агрессию и степень активизации тканевого распада. Считается, что чем выше ЛИИ, тем выраженнее воспалительный или гнойно-деструктивный процесс в легких [3].

Таблица 1

Значение индексов эндогенной интоксикации у больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести, Me (25, 75)

| Нетяжелые n=159 | Тяжелые n=89 | p |
|--|-----------------|----------|
| Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) Кальф-Калифа | | |
| 3,0 (2,9; 4,7) | 4,0 (2,9;7,1) | p=0,0009 |
| Индекс интоксикации Б.А. Рейса (ЛИИр) | | |
| 2,3 (1,6; 3,3) | 3,1 (2,3;5,4) | p=0,003 |
| Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) | | |
| 2,3 (1,7; 3,2) | 3,1 (2,4;5,5) | p=0,0004 |
| Лимфоцитарный индекс (ЛИ) | | |
| 0,3 (0,2; 0,5) | 0,2 (0,1;0,3) | p=0,0003 |

Для определения активности клеточных факторов неспецифической реактивности и резистентности организма были рассчитаны следующие индексы: ИСНЛ, ИСНМ, ИСЛМ, ИСМЛ, ИИР и ИРО (табл. 2).

Таблица 2

Значение индексов неспецифической реактивности и резистентности у больных с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести, Me (25, 75)

| Нетяжелые n=159 | Тяжелые n=89 | p |
|--|-------------------|-----------|
| Индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ) | | |
| 3,4 (2,1; 5,2) | 4,6 (3,3;10,4) | p=0,020 |
| Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) | | |
| 7,7 (5,5; 11,9) | 12,7 (7,6;18,6) | p=0,00003 |
| Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) | | |
| 2,7 (1,8; 4,0) | 2,2 (1,6;3,7) | p=0,337 |
| Индекс соотношения моноцитов и лимфоцитов (ИСМЛ) | | |
| 0,38 (0,25; 0,55) | 0,45 (0,27; 0,64) | p=0,047 |
| Индекс иммунореактивности (ИИР) | | |
| 2,7 (1,8; 4,1) | 2,3 (1,6;4,0) | p=0,455 |
| Индекса резистентности организма (ИРО) | | |
| 33,0 (21,9; 51,8) | 18,0 (11,1;25,8) | p=0,003 |

Такой показатель, как отношение количества нейтрофилов к лимфоцитам, является воспалительным маркером, который может предсказать вероятность смерти у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [13, 16]. Более того, ИСНЛ идентифицирован в метаанализе, как прогностический биомаркер для пациентов с сепсисом [18]. Показано, что для пациентов с COVID-19 данный индекс являлся независимым фактором риска тяжелого заболевания [9]. В нашем исследовании этот показатель значимо преобладал в группе с тяжелым течением заболевания (p<0,05).

Соотношение нейтрофилов и моноцитов позволяет оценить состояние макрофагальной системы [1]. Выявлено снижение нейтрофилов и повышение моноцитов/макрофагов при альтеративно-деструктивном процессе, вызванным воспалительным ответом на вирусную инвазию. ИСНМ значимо выше в группе с тяжелым течением (p<0,001). Полученные данные свидетельствуют о повышении неспецифической резистентности организма в данной группе.

Кроме того, рассчитан индекс соотношения моноцитов к лимфоцитам, который также значимо преобладал в группе с тяжелым течением заболевания (p<0,05). По данным G.Ponti данный гематологический параметр можно отнести к прогностическому параметру специфического сердечно-сосудистого риска для тяжелых форм COVID-19 [9].

Выявлено снижение индекса ИРО в группе тяжелого течения в 2,8 раза, в группе нетяжелого течения в 1,5 раза относительно нижней границы нормы (n=50-100). При снижении значения индекса ИРО

ниже 50 необходимо проведение длительной детоксикационной терапии, т.к. возможно развитие различных осложнений, в том числе и синдрома полиорганной недостаточности [2, 3].

Индекс отношения тромбоцитов к лимфоцитам (в группе с тяжелым течением индекс составил 167,6 (113,9; 252,2), в группе с нетяжелым течением 234,3 (160,9; 377,0)). Известно, что пациенты со значительно повышенными тромбоцитами и более высоким отношением тромбоцитов к лимфоцитам во время лечения имели более длительные средние дни госпитализации [17]. В нашем исследовании выявлено, что соотношение тромбоцитов к лимфоцитам значимо выше при тяжелом течении заболевания ($p < 0,05$). Это объясняется тем, что поврежденная легочная ткань и легочные эндотелиальные клетки могут активировать тромбоциты в легких, что приводит к агрегации и образованию микротромбов, тем самым увеличивая потребление тромбоцитов [20].

Таким образом, установлено, что новая коронавирусная инфекция тяжелее протекает у пожилых людей с коморбидной патологией. Гематологические лейкоцитарные индексы эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИр, ИСЛК), неспецифической реактивности (ИСНЛ, ИСНМ, ИСМЛ) и резистентности (ИРО), а также ИСТЛ коррелируют с тяжелым течением у пациентов с COVID-19, и поэтому могут использоваться в качестве прогностических биомаркеров.

Литература

1. Возрастные аспекты изменения лейкоцитарных индексов при COVID-19 / Гребенникова И.В. [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2022. № 87. С. 9–15.
2. Карпунина Т.И., Годовалов А.П., Бусырев Ю.Б. Методические подходы к оценке цитокинового баланса и лейкоцитарной реакции при обтурации желчевыводящих путей различного генеза // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, № 6. С. 825–832.
3. Островский В.К., Макаров С.В., Свитич Ю.М. Лейкоцитарный индекс интоксикации в диагностике и контроле лечения острых гнойно-деструктивных заболеваний разных локализаций: монография. Ульяновск: УлГУ, 2018. 114 с.
4. Показатель энтропии лейкоцитарной формулы крови при COVID-19 / Гребенникова И.В. [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2021. № 86. С. 18–23.
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Электронный ресурс] / Временные методические рекомендации. 15 от 22.02.2022 г. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (дата обращения: 17.10.2022).
6. Саранчина Ю.В. Оценка функционального состояния некоторых показателей иммунного ответа в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита: дис. ... к-та биол. наук. Абакан. 2015. 159 с.
7. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Ч. VI. Системный анализ и синтез в изучении явлений синергизма при управлении гомеостазом организма в условиях саногенеза и патогенеза: Монография / Под ред. Еськова В.М., Хадарцева А.А. Самара: ООО «Офорт», 2005. 153 с.
8. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: a meta-analysis / Ji P. [et al.] // *Medicine (Baltimore)* 2020. Vol. 99, № 47. P. e23315.
9. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / Ponti G. [et al.] // *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020. №57 (6). P. 389–399.
10. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Rodriguez-Morales A.J. [et al.] // *Travel Med. Infect. Dis.* 2020. Vol. 34. P. 101623.
11. Combined blood indexes of systemic inflammation as a mirror to admission to intensive care unit in COVID-19 patients: a multicentric study / Hamad D.A. [et al.] // *J. Epidemiol. Glob. Health*. 2022. Vol. 12, № 1. P. 64–73.
12. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 / Gao Y. [et al.] // *J Med Virol*. 2020. №92. P. 791–796.
13. Haybar H., Pezeshki S.M.S., Saki N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: an early indicator of prognosis? // *Exp Mol Pathol*. 2019. №110. P. 104267.
14. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology and rationalized treatments that target covid-19 clinical complication / Trougakos I.P. [et al.] // *J BioMed Sci*. 2021. №28 (1). P. 9.
15. Interrelations between COVID-19 and other disorders / Gasmi A. [et al.] // *Clin. Immunol*. 2021. №224. P. 108651.
16. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review / Bhat T. [et al.] // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013. №11 (1). P. 55–59.
17. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19 / Qu R. [et al.] // *J Med Virol*. 2020. № 92 (9). P. 1533–1541.
18. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis / Huang Z. [et al.] // *Am J Emerg Med*. 2020. №38 (3). P. 641–647.
19. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients / Yu F. [et al.] // *Clin. Infect. Dis*. 2020. №71. P. 793–798.
20. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients // *Ann Hematol*. 2020. №99 (6). P. 1205–1208.

References

1. Grebennikova IV, et al. Vozrastnye aspekty izmeneniya lejkocitarnykh indeksov pri COVID-19 [Age-related aspects of changes in leukocyte indices in COVID-19]. Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ja. 2022;87: 9-15. Russian.
2. Karpunina TI, Godovalov AP, Busyrev JuB. Metodicheskie podhody k ocenke cito-kinovogo balansa i lejkocitarnej reakcii pri obturacii zhelchevyvodjashhix putej razlichnogo geneza [Methodological approaches to the assessment of cytokine balance and leukocyte reaction in biliary tract obturation of various genesis]. Medicinskaja immunologija. 2018;20(6):825-32. Russian.
3. Ostrovskij VK, Makarov SV, Svitich JuM. Lejkocitarnyj indeks intoksikacii v diagnostike i kontrole lechenija ostryh gnojno-destruktivnyh zabolevanij raznyh lokalizacij: monografija [Leukocyte intoxication index in the diagnosis and control of treatment of acute purulent-destructive diseases of various localizations: monograph]. Ul'janovsk: UIGU; 2018. Russian.
4. Grebennikova IV, et al. Pokazatel' jentropii lejkocitarnej formuly krovi pri COVID-19 [The entropy index of the leukocyte blood formula in COVID-19]. Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ja. 2021;86:18-23. Russian.
5. Profilaktika, diagnostika i lechenie novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Elektronnyj resurs] / Vremennye metodicheskie rekomendacii. 15 ot 22.02.2022 g [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Russian. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (data obrashhenija: 17.10.2022).
6. Saranchina JuV. Ocenka funkcional'nogo sostojanija nekotoryh pokazatelej immunnogo otveta v patogeneze Helicobacter pylori-associirovannogo hronicheskogo gastrita [Assessment of the functional state of some immune response indicators in the pathogenesis of Helicobacter pylori-associated chronic gastritis] [dissertation]. Abakan; 2015. Russian.
7. Hadarcev AA, Es'kov VM, Sistemnyj analiz, upravlenie i obrabotka informacii v biologii i medicine. Ch. VI. Sistemnyj analiz i sintez v izuchenii javlenij sinergizma pri upravlenii gomeostazom organizma v uslovijah sanogeneza i patogeneza: Monografija [System analysis, management and information processing in biology and medicine]. Pod red. Es'kova VM, Hadarceva AA. Samara: OOO «Ofort»; 2005. Russian.
8. Ji P, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2020;99(47):e23315.
9. Ponti G, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Crit Rev Clin Lab Sci. 2020;57 (6):389-99.
10. Rodriguez-Morales AJ, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Travel Med. Infect. Dis. 2020;34:101623.
11. Hamad DA, et al. Combined blood indexes of systemic inflammation as a mirror to admission to intensive care unit in COVID-19 patients: a multicentric study, J. Epidemiol. Glob. Health. 2022;12(1):64-73.
12. Gao Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. J Med Virol. 2020;92:791-6.
13. Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: an early indicator of prognosis? Exp Mol Pathol. 2019;110:104267.
14. Trougakos IP, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology and rationalized treatments that target covid-19 clinical complication. J BioMed Sci. 2021;28 (1):9.
15. Gasmi A, et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. Clin. Immunol. 2021;224:108651.
16. Bhat T, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013;11 (1):55-9.
17. Qu R, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. J Med Virol. 2020;92 (9):1533-41.
18. Huang Z, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis. Am J Emerg Med. 2020;38 (3):641-7.
19. Yu F, et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. Clin. Infect. Dis. 2020;71:793-8.
20. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Ann Hematol. 2020;99 (6):1205-8.

Библиографическая ссылка:

Гребенникова И.В., Лидохова О.В., Макеева А.В., Бердников А.А., Савченко А.П., Блинова Ю.В., Воронцова З.А. Гематологические индексы при Covid-19: ретроспективное исследование // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-5.pdf> (дата обращения: 28.11.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-5. EDN GPEXGV*

Bibliographic reference:

Grebennikova IV, Lidokhova OV, Makeeva AV, Berdnikov AA, Savchenko AP, Blinova YuV, Vorontsova ZA. Gematologicheskie indeksy pri Covid-19: retrospektivnoe issledovanie [Hematological indices in Covid-19: a retrospective study]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Nov 28];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-5. EDN GPEXGV*
* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY



**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК,
ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАЗНЫХ ИСТОЧНИКОВ, В ПРОФИЛАКТИКЕ СТАРЕНИЯ
И ОМОЛОЖЕНИИ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА
(обзорная статья)**

Т.Т. ЧИБИРОВА, Р.И. КОКАЕВ

*ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр РАН», Институт биомедицинских исследований,
ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия*

Аннотация. Старение кожи – неизбежный биологический процесс, прогрессия которого опосредуется «внутренними» и «внешними» факторами через ряд основных механизмов, таких как воспаление, оксидативный стресс, снижение активности защитных систем, то к наиболее комплексно действующему терапевтическому и профилактическому подходу можно отнести применение мультипотентных *мезенхимальных стволовых или стромальных клеток* для омоложения стареющей кожи. В статье рассмотрены отечественные и зарубежные работы, отражающие вопросы влияния мезенхимальных стволовых клеток на процессы омоложения кожи, взятых из жировой ткани, включая стромально-васкулярную фракцию, костного мозга, амниотических мембран и пуповинной крови. Общим, для всех типов *мезенхимальных стволовых или стромальных клеток* на стареющую кожу было – противовоспалительное и антиоксидантное действие, стимуляция синтеза эластических волокон в поверхностном слое дермы, упорядочение сети коллагеновых и ретикулярных волокон, полная регенерация компонентов эластического матрикса дермы, включая окситалановые, элауниновые и эластиновые фибриллярные сети. По предварительному сравнению, более распространенным является применение *мезенхимальных стволовых или стромальных клеток жировой ткани*, что связано с более доступной методикой их выделения, а, следовательно, большим объемом получаемого клеточного продукта. Паракринные же эффекты секретом, а также, дополнительный активный пул клеток *стромально-васкулярной фракции* делает *мезенхимальные стволовые или стромальные клетки жировой ткани* перспективными в регенеративной терапии и омоложении кожи. **Заключение.** Терапия на основе *мезенхимальных стволовых или стромальных клеток* становится многообещающим методом, влияющим на процессы омоложения. Их легкое и удобное выделение, обширный потенциал пролиферации и способность к дифференцировке, а также отсутствие значительной иммуногенности делают *мезенхимальные стволовые или стромальные клетки* привлекательными терапевтическими агентами. Основными воздействиями *мезенхимальных стволовых или стромальных клеток* на стареющую кожу, напрямую или опосредованно паракринными влияниями, было: увеличение эластических волокон в поверхностном слое дермы, упорядочение сети коллагеновых и ретикулярных волокон, выраженная регенерация солнечного эластола в фотостареющей коже, полная регенерация компонентов, эластического матрикса дермы, включая окситалановые, элауниновые и эластиновые фибриллярные сети.

Ключевые слова: старение кожи, омоложение кожи, мезенхимальные стволовые клетки, стромальные клетки, секретом мезенхимальных стволовых клеток.

**PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS OBTAINED FROM
DIFFERENT SOURCES IN PREVENTION OF AGING AND REJUVENATION OF HUMAN SKIN
(review article)**

T.T. CHIBIROVA, R.I. KOKAEV

*Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy
of Sciences, Pushkinskaya st. 47, Vladikavkaz, 362025, Russia*

Abstract. Skin aging is an inevitable biological process, the progression of which is mediated by “internal” and “external” factors through a number of basic mechanisms, such as inflammation, oxidative stress, and a decrease in the activity of defense systems, the use of multipotent mesenchymal stem cells can be attributed to the most comprehensive therapeutic and preventive approach. Or stromal cells (MSCs) to rejuvenate aging skin. The article discusses domestic and foreign works that reflect the issues of the influence of mesenchymal stem cells on the processes of skin rejuvenation, taken from adipose tissue, including the stromal-vascular fraction, bone marrow, amniotic membranes and umbilical cord blood. Common for all types of MSCs on aging skin was: anti-inflammatory action, antioxidant, stimulation of the synthesis of elastic fibers in the surface layer of the

dermis, ordering of the network of collagen and reticular fibers, complete regeneration of the components of the elastic matrix of the dermis, including oxytalan, elauin and elastin fibrillar networks. According to a preliminary comparison, the use of adipose tissue MSCs (MSC-AT) is more common, which is associated with a more accessible method for their isolation, and, consequently, a large volume of the resulting cell product. The paracrine effects of the secretome, as well as an additional active pool of cells of the stromal-vascular fraction (SVF), make MSC-AT promising in regenerative therapy and skin rejuvenation.

Keywords: skin aging, skin rejuvenation, mesenchymal stem cells, stromal cells, secretion of mesenchymal stem cells.

Введение. Кожа является органом, который поддерживает различные гомеостатические процессы в организме и выступает в качестве первого защитного барьера от внешних воздействий окружающей среды. Так же кожа легко подвергается воздействию процессов внутреннего старения, претерпевая фенотипические и функциональные изменения в клеточных и внеклеточных компонентах. Старение кожи – неизбежный биологический процесс, сопровождающийся снижением регенеративной способности, потерей эластичности дермы, нарушением ее функции, повышением риска онкологических заболеваний [19, 40].

Гистологически, старение кожи приводит к изменению архитектуры и морфологии эпидермиса, уменьшению тучных клеток и фибробластов дермы, снижению выработки коллагена, истончению эпидермиса и уменьшению сосудистой сети дермы [6, 14, 16, 22].

Патогенетические механизмы старения кожи рассматриваются, как генетически запрограммированные процессы прогрессирующего укорочения теломер, следствием которых является пролиферативное старение клеток и *p53*-индуцируемый апоптоз. *Эпигенетические факторы* (рис.) характеризуются широкой вариабельностью – усиленным образованием свободных радикалов – *активных форм кислорода* (АФК), накоплением мутаций митохондриальной ДНК, *ультрафиолетовым* (УФ) излучением (фото-старение кожи), воспалением и гормональными изменениями.

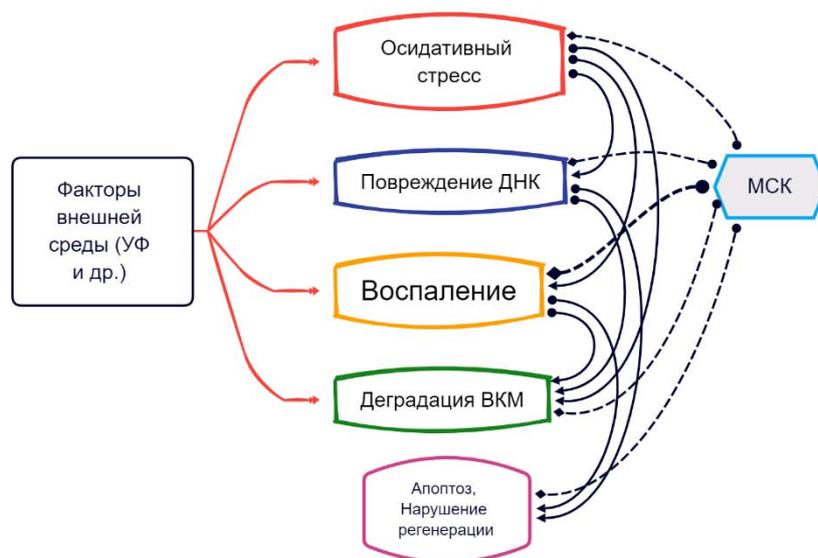


Рис. Схематическое изображение основных механизмов старения кожи под воздействием факторов среды, а также эффектов МСК на старение.

(●→ прямые влияния; ●---◆ обратные, ингибирующие влияния)

Описаны и другие факторы, которые, вместе или по отдельности, могут ускорить старение кожи [4, 6, 12, 25]. В ряде работ показано, что укорочение длины теломер опосредуется воспалением и активацией свободнорадикального окисления, что провоцируется курением, длительным стрессом и ожирением. Из сигнальных механизмов можно отметить снижение свободных эстрогенов в плазме крови, что напрямую связано со снижением выработки коллагена дермы и потерей эластичности кожи [1, 24, 32, 34].

Большинство из имеющихся в настоящее время средств, несмотря на их разнообразие, воздействует лишь на один или несколько механизмов и не являются патогенетическими, вследствие чего их терапевтическая эффективность менее чем удовлетворительна. Учитывая, что «внутренние» и «внешние» факторы прогрессирования старения кожи опосредуют этот эффект через ряд основных механизмов, таких как воспаление, окислительный стресс, снижение активности защитных систем, то к наиболее комплексно действующему терапевтическому и профилактическому подходу можно уверенно отнести при-

менение различных мультипотентных мезенхимальных стволовых или стромальных клеток (МСК) для омоложения стареющей кожи.

Проведен анализ современных подходов и методов омоложения или профилактики старения кожи с применением *постнатальных прогениторных клеток*, на примере мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани (МСК-ЖТ), включая стромально-васкулярную фракцию (СВФ), МСК костного мозга (МСК-КТ), МСК амниотических мембран (МСК-АМ) и пуповинной крови (МСК-ПК).

Свойства и эффекты МСК. МСК представляют собой редкие мультипотентные стволовые клетки мезенхимального происхождения, выделяемые, из большинства типов тканей человека, включая костный мозг, жировую ткань, пуповинную кровь и дерму путем идентификации со специфическими поверхностными маркерами. Клиническое применение МСК основано на их уникальных свойствах, включая секрецию трофических факторов и их проангиогенную, противовоспалительную, иммуномодулирующую и антиоксидантную активность [20, 27].

Комитет по мезенхимальным и тканевым стволовым клеткам Международного общества клеточной терапии в 2006 г. установил следующие идентификационные характеристики МСК человека: (a) прилипающие к пластику клетки при сохранении в стандартных условиях культивирования; (b) экспрессия *CD105*, *CD73* и *CD90* и отсутствие экспрессии поверхностных молекул *CD45*, *CD34*, *CD14* или *CD11b*, *CD79a* или *CD19* и *HLA-DR*; и (c) – способность дифференцироваться в остеобласты, адипоциты и хондробласты *in vitro* [35].

Кроме того, МСК считаются иммунопривилегированными клетками, поскольку они не экспрессируют, либо экспрессируют низкий уровень главного комплекса гистосовместимости II, у них не определяются костимулирующие молекулы, такие как *CD86*, *CD40* или *CD80* [9].

Многочисленные доклинические исследования показали, что МСК оказывают терапевтическое действие при различных клинических состояниях, вероятно, благодаря мезодермальному происхождению. То есть они играют центральную роль в контроле множества межклеточных сигналов (рис.) противовоспалительного, регенеративного, ангиогенного, антифибротического, антиоксидантного стрессового действия антиапоптотического, противоопухолевого или антимикробного типа. Эта концепция заставляет вернуться к происхождению естественных физиологических процессов в качестве отправной точки для понимания эволюции терапии МСК в области регенеративной медицины. Тем не менее, признаны некоторые ограничения применения МСК в клеточной терапии, такие как вопросы безопасности, сложности в процессе подготовки их для применения в терапевтических целях и высокая экономическая стоимость [13].

Некоторые исследования показывают, что скорость приживления МСК и количество новообразованных клеток после их трансплантации слишком низки, чтобы объяснить положительный эффект, вызываемый ими. Однако известно, что МСК секретируют широкий спектр биологически активных факторов, таких как факторы роста, цитокины, активные липиды или внеклеточные микровезикулы, которые вносят решающий вклад в регенерацию тканей [3, 28]. Вследствие этого, в качестве основного механизма регенеративного действия на различные типы клеток как паренхиматозных, так и мезенхимальных клеток, была предложена паракринная передача сигналов МСК [5]. Эти механизмы включают последовательные процессы регенерации тканей, такие как, миграция клеток, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект, ускоренная реэпителизация, улучшение продукции *внеклеточного матрикса* (ВКМ) и ремоделирование кожи. Среди факторов, ответственных за эти реакции, – воспалительные белки (*IL-1*, -6, -8–11, -13; *PGE2*, *MCP-1*), факторы роста (*EGF*, *KGF*, *TGF-β*, *HGF*, *FGF*, *GF-1*, *BDNF*, *NGF-3*, *I G-CSF*, *GM-CSF* и *PGE2*) и белки ВКМ (ММП-1, -2, -3, -7; *TIPM-1* у 2, *ICAM*, коллагены, ламинин, эластин и декорин) [2, 21, 36]. Усиление ангиогенеза было предложено в качестве одного из основных механизмов регенеративного эффекта МСК за счет их паракринного действия. При соответствующей стимуляции роста и пролиферации структур тканей, это требует образования новых кровеносных сосудов, что является фундаментальным процессом доставки кислорода, питательных веществ, и факторов роста к поврежденным тканям. МСК секретируют молекулярные факторы, усиливающие пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, такие как *VEGF*, *PDGF*, *ANG-1* у 2, *EGF*, *FGF*, *TGF-β1*, *TGF-α*, *MCP-1*, *CXCL5*. Вместе с этим, известно, что соответствующие определенной тканевой нише МСК – обладают своим набором дифференцировочного и сигнального потенциала.

Мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани – МСК-ЖТ. Адипоциты и их предшественники являются высокоактивными клетками с паракринными и аутокринными способностями. МСК-ЖТ привлекают внимание в терапии старения кожи из-за их способности к эффективной реэпителизации и секреции ряда факторов роста, необходимых для регенерации кожи [15, 21]. В своих исследованиях *Charles-de-Sá* с соавт. (2015) наблюдали гистологические и структурные изменения в стареющей коже лица после инъекции МСК-ЖТ (*CD105* + *CD90* + *CD73* + *CD146* + *CD141* / *CD45* - / *CD34*), собранных из жира, полученного в ходе липосакции и рекультивированных до необходимого количества. Лечение МСК-ЖТ вызывало увеличение эластических волокон в поверхностном слое дермы и модифицировало сети коллагеновых и ретикулярных волокон, которые становились более упорядоченными

ми. Впоследствии было обнаружено, что в коже с УФ-старением, лечение, опосредованное МСК-ЖТ, успешно обращало вспять ингибирование молекул-предшественников, участвующих в неэластиногенезе, что приводило к ремоделированию солнечного эластина [8] за счет полной регенерации компонентов эластического матрикса дермы, включая окситалановые, элауниновые и эластиновые фибриллярные сети. Кроме того, были лизированы и заменены сетью типично полимеризованных эластических волокон аномальные отложения эластина в более глубоких слоях дермы. Предположительно, это было вызвано активацией *катепсина К*, который обеспечивает репаративные и гиперпластические процессы. В дополнение к этому СВФ жировой ткани стимулирует секрецию коллагена I, II, III и V, окситалана и эластина. Восстановление волокон внеклеточного матрикса повышает эластичность и уменьшает дряблость и атрофию кожи [33].

Анализ влияния МСК-ЖТ *in vitro* показал повышение активности фибробластов и защиту от старения, вызванного УФ. Активированные в фибробластах, *Wnt/β-катенин*, *PI3K/Akt*, инсулиноподобный фактор роста, *IL-1* и *TNF-α*, способствуют секреции белков внеклеточного матрикса, в основном коллагена типа I и III [10]. МСК-ЖТ секретируют антиоксиданты и цитокины, нейтрализующие действие первичных индикаторов повреждения кожи: УФ-излучение и АФК [10, 38]. АФК способствуют воспалению, повреждению клеточной мембраны, а также изменениям в ДНК, РНК и белках ВКМ. МСК-ЖТ секретируют факторы роста, в том числе *фактор роста гепатоцитов* (ФРГ), которые защищают клетки от окислительных клеток. *Интерлейкин-6* (ИЛ-6) снижает окислительный стресс за счет активации активатора транскрипции 3, *ядерного фактора 2* (ЯФ2) и *супероксидативной дисмутазы* (СОД). ЯФ2 подавляет *NOX1* и *NOX4*, ответственные за перекисное окисление липидов. Они также секретируют *глутатионпероксидазу* (ГП), СОД и каталазу для усиления антиоксидантной реакции, а также ингибируют секрецию *миелопероксидазы* (МПО) [29]. В модели крысы стволовые клетки подавляли активность свободных радикалов в ДНК. Они ингибируют гипоксию и апоптоз, активируя *Bcl-2*. УФ излучение деактивируется за счет подавления митоген-активируемых протеинкиназ и ядерного фактора *каппа В NF-κB* [38].

Наряду с УФ облучением, вызывающим воспалительные и пероксидационные изменения в коже, деградацию структур дермы поддерживают активируемые этими факторами матриксные металлопротеиназы: коллагеназы, ММП-1; желатиназы, ММП-2; стромелизины, ММП-3, ММП-9, ММП-11 и ММП-13 [30, 31]. Отмечено, что МСК-ЖТ могут повышать миграционную активность *дермальных фибробластов человека* (ДФЧ), подвергшихся облучению УФ-излучением, и подавлять в них сверхэкспрессию ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9 и ММП-13. Синтезируемые МСК-ЖТ факторы – ингибитор металлопротеиназы (ИМП)-1 и *TGF-β1* являются важными факторами, способствующими подавлению ММП, после воздействия УФ и синтезу ЕСМ в ДФЧ [10, 11].

Эффективным оказалось применение *внеклеточных везикул* МСК-ЖТ (ВВ-МСК-ЖТ) в антивозрастной терапии, которые имеют ряд преимуществ перед клеточной терапией и проблемами с их безопасностью. ВВ-МСК-ЖТ обладают потенциалом против фотостарения, что было изучено на модели подкожных инъекций фотостареющим мышам [39]. Лечение привело к уменьшению морщин на коже и стимуляции пролиферации клеток эпидермиса. Кроме того, была снижена инфильтрация макрофагами и производство АФК, что ингибировало активацию металлопротеиназ и деградацию коллагена. В модели на карликовых свиньях, которым внутривенно вводили ВВ-МСК-ЖТ, содержащим целый ряд факторов роста и неангиогенеза (*VEGF, PDGF, bFGF, KGF, TGF-1* и др.) вестерн-блоттинг анализ показал повышенную экспрессию дермального коллагена и улучшение морфологии стареющей кожи [26], подобные результаты были достигнуты также в исследованиях на коже людей.

Старение кожи также проявляется гиперпигментацией. Эти изменения представляют собой приобретенные пигментные поражения с повышенной концентрацией меланина в коже, которые в основном проявляются у женщин. Факторы риска включают воздействие УФ-излучения, гормональные изменения и генетическую предрасположенность. Аккумуляция УФ-излучения вызывает воспаление, а также стимулирует меланогенез и ангиогенез [23]. Гиперпигментация обусловлена не только накоплением меланина, но и возникает из-за патологически расширенных сосудов. Было показано, что МСК-ЖТ секретируют *TGF-β1*, который является супрессором тирозиназы – фермента, необходимого для синтеза меланина.

Влияние мезенхимальных стволовых клетки, полученных из амниотических мембран, на кожу (МСК-АМ). МСК-АМ также приобрели популярность в качестве средства для уменьшения фотостарения из-за их обилия, легкости получения, факторов роста и цитокинов. *Prakoeswa CRS et al.* использовали среду, кондиционированную МСК-АМ, для лечения пациентов с фотостарением, а микроиглы использовали для улучшения проникновения среды [29].

Проявления клинического фотостарения (поры, морщины, точечная поляризация, точечное УФ-излучение и тон кожи) уменьшились в группах лечения, что наблюдалось с помощью системы анализа поверхности кожи «Janus». Было показано, что МСК-АМ улучшают пролиферацию и миграцию дермальных фибробластов и эпидермальных кератиноцитов, а также увеличивают синтез коллагена.

Влияние мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга человека (МСК-КМ), на кожу. В исследовании, проведенном *Liu et al.* в 2017 году, влияние МСК-КМ на старение кожи

было проанализировано на моделях мышей, подвергшихся старению, вызванному *D*-галактозой [19]. *D*-галактоза представляет собой моносахаридный сахар, который, как известно, вызывает митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс в клетках. Лечение МСК-КМ привело к снижению антиоксидантной активности, о чем свидетельствует снижение содержания *малонового диальдегида* (МДА), который образуется в результате деградации полиненасыщенных липидов с помощью *ROS*, вызывая пероксидативное повреждение тканей. Кроме того, активность СОД увеличилась, что свидетельствует об улучшении дисмутации супероксидных радикалов до перекиси водорода и кислорода. Наконец, содержание *глутатион-пероксидазы* (ГПО) также увеличилось, что привело к лучшему восстановлению перекиси водорода до воды, тем самым предотвращая перекисное окисление липидов.

Применение МСК-КМ у безволосых мышей (*Nude*-линии) значительно снижало индуцированную УФ-облучением экспрессию матриксной металлопротеиназы-1 и увеличивало синтез проколлагена дозозависимым образом [18]. Исследования показали, что МСК-КМ активировали процессы восстановления кожных повреждений и приводили к сглаживанию морщин, благодаря эффекту регидратации кожи.

Влияние мезенхимальных стволовых клеток, полученных из пуповинной крови человека (МСК-ПК), на кожу. МСК-ПК известны своей быстрой пролиферацией и иммуномодулирующей способностью, а также легкостью выделения, в отличие от типичных взрослых МСК. Эти клетки также были мишенью для антивозрастных исследований кожи. *Kim YJ* и др. (2018) обнаружили, что кондиционированная среда МСК-ПК содержит несколько факторов роста, таких как *EGF*, *bFGF*, *TGF-β*, *PDGF*, *фактор роста гепатоцитов (HGF)*, коллаген типа 1 и фактор омоложения, называемый *фактором дифференцировки роста 11 (GDF-11)* [17].

Кроме того, крем на основе среды, кондиционированной МСК-ПК, использовали *in vivo* и анализировали его влияние на плотность дермы и морщины у человека. После ежедневного лечения в течение четырех недель оценка с помощью цифровых микрозеркальных устройств показала, что плотность кожи улучшилась на 2,46%, а морщины вокруг глаз уменьшились.

Разновидностью применения МСК-ПК в омоложении кожи является использование внеклеточных везикул ВВ, полученных из МСК-ПК [37]. Сконструированные ВВ были получены ультразвуковым методом и проявили себя аналогично функциям естественно секретируемых ВВ и способствовали пролиферации и миграции фибробластов *in vitro*. Они также увеличивали экспрессию белков, участвующих в поддержании внеклеточного матрикса, таких как коллаген, эластин и фибронектин, и ингибировали экспрессию ММП-1 и ММП-3.

Закключение. Терапия на основе МСК становится многообещающим методом, влияющим на процессы омоложения. Их легкое и удобное выделение, обширный потенциал пролиферации и способность к дифференцировке, а также отсутствие значительной иммуногенности делают МСК привлекательными терапевтическими агентами. Основными воздействиями МСК на стареющую кожу, напрямую или опосредованно паракринными влияниями, было: увеличение эластических волокон в поверхностном слое дермы, упорядочение сети коллагеновых и ретикулярных волокон, выраженная регенерация солнечного эластола в фотостареющей коже, полная регенерации компонентов эластического матрикса дермы, включая окситалановые, элауниновые и эластиновые фибриллярные сети. Наряду с преимуществами есть и некоторые ограничения. Имеется сложность сопоставления действия МСК, полученных из разных источников на процессы омоложения. Системы сбора стволовых клеток, как и методы воздействия, различаются между собой, что влияет на жизнеспособность стволовых клеток. Однако, по предварительному сравнению, более распространенным является применение МСК-ЖТ, чем МСК-КМ и из других источников, что связано с более доступной методикой выделения МСК-ЖТ, а, следовательно, большим объемом получаемого клеточного продукта. Обширный спектр паракринных эффектов секретомы, а также, дополнительный активный пул клеток СВФ делает МСК-ЖТ перспективными в регенеративной терапии и омоложении кожи.

Литература

1. Чибирова Т.Т., Мерденова Л.А. Основные патофизиологические механизмы внешнего и внутреннего старения кожи // Современные вопросы биомедицины. 2021. Т. 5, № 4(17). С. 101–105. DOI: 10.51871/2588-0500_2021_05_04_23.
2. Ahangar P., Mills S.J., Cowin A.J. Mesenchymal stem cell secretome as an emerging cell-free alternative for improving wound repair // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, №19. P. 7038.
3. Bellei B., Migliano E., Picardo M. Research update of adipose tissue-based therapies in regenerative dermatology // Stem Cell Rev Rep. 2022. Vol. 18, №6. P. 1956–1973. DOI: 10.1007/s12015-022-10328-w.
4. Bhatia-Dey N., Kanherkar R.R., Stair S.E., Makarev E.O., Csoka A.B. Cellular Senescence as the Causal Nexus of Aging // Front Genet. 2016. Vol. 7. P. 13. DOI: 10.3389/fgene.2016.00013.

5. Bluguermann C., Wu L., Petrigliano F., McAllister D., Miriuka S., Evseenko D.A. Novel aspects of parenchymal-mesenchymal interactions: from cell types to molecules and beyond // *Cell Biochem Funct.* 2013. Vol. 31, №4. P. 271–280. DOI: 10.1002/cbf.2950.
6. Boismal F., Serror K., Dobos G., Zuelgaray E. Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies // *Med Sci.* 2020. Vol. 36, №12. P. 1163–1172. DOI: 10.1051/medsci/2020232.
7. Charles-de-Sá L., Gontijo-de-Amorim N.F., Maeda Takiya C., Borojevic R., Benati D., Bernardi P., Sbarbati A., Rigotti G. Antiaging treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells // *Plast Reconstr Surg.* 2015. Vol. 135, №4. P. 999–1009. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001123.
8. Charles-de-Sá L., Gontijo-de-Amorim N.F., Rigotti G., Sbarbati A., Bernardi P., Benati D., Bizon Vieira Carias R., Maeda Takiya C. Photoaged Skin Therapy with Adipose-Derived Stem Cells // *Borojevic Plast Reconstr Surg.* 2020. Vol. 145, №6. P. 1037–1049. DOI: 10.1097/PRS.00000000000006867
9. Chen P.M., Yen M.L., Liu K.J. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells // *Biomed Sci.* 2011. P. 49. DOI.org/10.1186/1423-0127-18-49
10. Chen S., He Z., Xu J. Application of adipose-derived stem cells in photoaging: basic science and literature review // *Stem Cell Res Ther.* 2020. Vol. 11, №1. P. 491. DOI: 10.1186/s13287-020-01994-z.
11. Choi J.S., Cho W.L., Choi Y.J., Kim J.D., Park H.A., Kim S.Y., Park J.H., Jo D.G., Cho Y.W. Functional recovery in photo-damaged human dermal fibroblasts by human adipose-derived stem cell extracellular vesicles // *J Extracell Vesicles.* 2019. Vol. 8, №1. P. 1565885. DOI: 10.1080/20013078.2019.1565885.
12. Cui H., Kong Y., Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging // *J Signal Transduct.* 2012. №1. P. 646354. DOI: 10.1155/2012/646354
13. Fernández-Francos S., Eiro N., Costa L.A., Escudero-Cernuda S., Fernández-Sánchez M.L., Vizoso F.J. Mesenchymal Stem Cells as a Cornerstone in a Galaxy of Intercellular Signals: Basis for a New Era of Medicine // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, №7. P. 3576. DOI: 10.3390/ijms22073576
14. Ganceviciene R., Liakou A.I., Theodoridis A., Makrantonaki E. Skin anti-aging strategies // *Dermatoendocrinol.* 2012. Vol. 4, № 3. P. 308–319. DOI: 10.4161/derm.22804.
15. Gaur M., Dobke M., Lunyak V.V. Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue in Clinical Applications for Dermatological Indications and Skin Aging // *Int J Mol Sci.* 2017. Vol. 18, №1. P. 208. DOI: 10.3390/ijms18010208.
16. Hwang K.A., Yi B.R., Choi K.C. Molecular mechanisms and in vivo mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations // *Lab Anim Res.* 2011. Vol. 27(1). P. 1–8. DOI: 10.5625/lar.2011.27.1.1
17. Kim Y.J., Seo D.H., Lee S.H., An G.H., Ahn H.J., Kwon D., Seo K.W. Conditioned media from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells stimulate rejuvenation function in human skin // *Kang Biochem Biophys Rep.* 2018. Vol. 16. P. 102. DOI: 10.1016/j.bbrep.2018.10.007
18. Kwon T.R., Oh C.T., Choi E.J., Kim S.R., Jang Y.J., Ko E.J., Yoo K.H., Kim B.J. Conditioned medium from human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes skin moisturization and effacement of wrinkles in UVB-irradiated SKH-1 hairless mice // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016. Vol. 32, №3. P. 120–128. DOI: 10.1111/phpp.12224.
19. Liu Z., Hu G., Luo X., Yin B., Shu B., Guan J., Jia C. Potential of bone marrow mesenchymal stem cells in rejuvenation of the aged skin of rats // *Biomedical Reports.* 2017. Vol. 6, №3. P. 279–284. DOI: org/10.3892/br.2017.842.
20. Madrigal M., Rao K.S., Riordan N.H. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods // *J Transl Med.* 2014. P. 260. DOI: 10.1186/s12967-014-0260-8.
21. Mazini L., Rochette L., Malka G. Growth Differentiation Factor 11 (GDF11)/Transforming Growth Factor- β (TGF- β)/Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Balance: A Complicated Partnership in Skin Rejuvenation // *J. Embryol. Stem Cell Res.* 2019. № 3. P. 000122.
22. Mazini L., Rochette L., Admou B., Amal S., Malka G. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol.21, № 4. P. 1306. DOI: 10.3390/ijms21041306.
23. McKesey J., Tovar-Garza A., Pandya A.J. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review // *Am J Clin Dermatol.* 2020. Vol. 21, №2. P. 173–225. DOI: 10.1007/s40257-019-00488-w.
24. Mohtadi E.I., Whitehead K., Dempsey-Hibbert N., Belboul A., Ashworth J. Estrogen deficiency - a central paradigm in age-related impaired healing? // *EXCLI J.* 2021. №11. P. 99–116. DOI: 10.17179/excli2020-3210
25. Panich U., Sittithumcharee G., Rathviboon N., Jirawatnotai S. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging // *Stem Cells Int.* 2016. №1. P. 7370642. DOI: 10.1155/2016/7370642.
26. Park B.S., Jang K.A., Sung J.H., Park J.S., Kwon Y.H., Kim K.J. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging // *Kim Dermatol Surg.* 2008. Vol. 10. P. 1323–1326. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34283.x.

27. Park S., Jung S.-C. New Sources, Differentiation, and Therapeutic Uses of Mesenchymal // Stem Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. №22. P. 5288. doi.org/10.3390/ijms22105288.
28. Park S.R., Kim J.W., Jun H.S., Roh J.Y., Lee H.Y. Stem Cell Secretome and Its Effect on Cellular Mechanisms Relevant to Wound Healing // *Hong Mol Ther.* 2018. Vol. 26. № 2. P. 606–617. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.09.023
29. Prakoeswa C.R.S., Pratiwi F.D., Herwanto N., Citrashanty I., Indramaya D.M., Murtiastutik D., Sukanto H., Rantam F.A. The effects of amniotic membrane stem cell-conditioned medium on photoaging // *J Dermatolog Treat.* 2019. Vol. 30, №5. P. 478–485. DOI: 10.1080/09546634.2018. 1530438.
30. Quan T., Little E., Quan H., Qin Z., Voorhees J.J., Fisher G.J. Elevated matrix metalloproteinases and collagen fragmentation in photodamaged human skin: Impact of altered extracellular matrix microenvironment on dermal fibroblast function // *J. Investig. Dermatol.* 2013. Vol. 133. P. 1362–1366. DOI: 10.1038/jid.2012.509.
31. Shin J.W., Kwon S.H., Choi J.Y., Na J.I., Huh C.H., Choi H.R. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches // *Park Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20. №9. P. 21–26. DOI: 10.3390/ijms20092126.
32. Shu Y.Y., Maibach H.I. Estrogen and skin: therapeutic options // *Am J Clin Dermatol.* 2011. Vol. 12. №5. P. 297–311. DOI: 10.2165/11589180-000000000-00000.
33. Suh Pham A., Cress M.J., Pincelli T., TerKonda S.P., Bruce A.J., Zubair A.C., Wolfram J. Adipose-derived cellular and cell-derived regenerative therapies in dermatology and aesthetic rejuvenation // *Shapiro Ageing Res Rev.* 2019. Vol. 54. P. 100933. DOI: 10.1016/j.arr.2019. 100933.
34. Thornton M.J. Estrogens and aging skin // *Dermatoendocrinol.* 2013. Vol. 5, №2. P. 264–270. DOI: 10.4161/derm.23872.
35. Viswanathan S., Shi Y., Galipeau J.M., Leblanc K., Martin I., Nolte J., Phinney D.G., Sensebe L. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature // *Cytotherapy.* 2019. P. 1019–1024. DOI: 10.1016/j.jcyt.2019.08.002.
36. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, №19. P. 7038. DOI: 10.3390/ijms18091852.
37. Wang L., Abhang K.K., Wen Y., Chen Y., Xue F., Wang G., Tong J., Zhu C., He X., Wan Y. Preparation of Engineered Extracellular Vesicles Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells with Ultrasonication for Skin Rejuvenation // *ACS Omega.* 2019. Vol. 4, №27. P. 22638–22645. DOI: 10.1021/acsomega.9b03561.
38. Xiong S. An Overview of Principles and New Techniques for Facial Fat Grafting // *Clin Plast Surg.* 2020. Vol. 47, №1. P. 7–17. DOI: 10.1016/j.cps.2019.08.001.
39. Xu P. Extracellular vesicles from adipose-derived stem cells ameliorate ultraviolet B-induced skin photoaging by attenuating reactive oxygen species production and inflammation // *Stem Cell Res Ther.* 2020. Vol. 11. P. 264. DOI:10.1186/s13287-020-01777-6.
40. Zhang S. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside // *Cell Transplant.* 2018. Vol. 27, № 5. P. 729–738. DOI: org/10.1177/0963689717725755.

References

1. Chibirova TT, Merdenova LA. Osnovnye patofiziologicheskie mehanizmy vneshnego i vnutrennego starenija kozhi [The main pathophysiological mechanisms of external and internal skin aging]. *Sovremennye voprosy biomeditsiny.* 2021;5(17):101-5. DOI: 10.51871/2588-0500_2021_05_04_23. Russian.
2. Ahangar P, Mills SJ, Cowin AJ. Mesenchymal stem cell secretome as an emerging cell-free alternative for improving wound repair. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(19):7038.
3. Bellei B, Migliano E, Picardo M. Research update of adipose tissue-based therapies in regenerative dermatology. *Stem Cell Rev Rep.* 2022;18(6):1956-73. DOI: 10.1007/s12015-022-10328-w.
4. Bhatia-Dey N, Kanherkar RR, Stair SE, Makarev EO, Csoka AB. Cellular Senescence as the Causal Nexus of Aging. *Front Genet.* 2016;7:13. DOI: 10.3389/fgene.2016.00013.
5. Bluguermann C, Wu L, Petrigliano F, McAllister D, Miriuka S, Evseenko DA. Novel aspects of parenchymal-mesenchymal interactions: from cell types to molecules and beyond. *Cell Biochem Funct.* 2013; 31(4): 271-80. DOI: 10.1002/cbf.2950.
6. Boismal F, Serror K, Dobos G, Zuelgaray E. Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies. *Med Sci.* 2020;36(12):1163-72. DOI: 10.1051/medsci/2020232.
7. Charles-de-Sá L, Gontijo-de-Amorim NF, Maeda Takiya C, Borojevic R, Benati D, Bernardi P, Sbarbati A, Rigotti G. Antiaging treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(4):999-1009. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001123.

8. Charles-de-Sá L, Gontijo-de-Amorim NF, Rigotti G, Sbarbati A, Bernardi P, Benati D, Bizon Vieira Carias R, Maeda Takiya C. Photoaged Skin Therapy with Adipose-Derived Stem Cells. *Borojevic Plast Reconstr Surg.* 2020;145(6):1037-49. DOI: 10.1097/PRS.00000000000006867
9. Chen PM, Yen M, Liu KJ. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells. *Biomed Sci.* 2011;49. DOI.org/10.1186/1423-0127-18-49
10. Chen S, He Z, Xu J. Application of adipose-derived stem cells in photoaging: basic science and literature review. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):491. DOI: 10.1186/s13287-020-01994-z.
11. Choi JS, Cho WL, Choi YJ, Kim JD, Park HA, Kim SY, Park JH, Jo DG, Cho YW. Functional recovery in photo-damaged human dermal fibroblasts by human adipose-derived stem cell extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2019;8(1):1565885. DOI: 10.1080/20013078.2019.1565885.
12. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct.* 2012;1:646354. DOI: 10.1155/2012/646354
13. Fernández-Francos S, Eiro N, Costa LA, Escudero-Cernuda S, Fernández-Sánchez ML, Vizoso FJ. Mesenchymal Stem Cells as a Cornerstone in a Galaxy of Intercellular Signals: Basis for a New Era of Medicine. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3576. DOI: 10.3390/ijms22073576
14. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):308-19. DOI: 10.4161/derm.22804.
15. Gaur M, Dobke M, Lunyak VV. Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue in Clinical Applications for Dermatological Indications and Skin Aging. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1):208. DOI: 10.3390/ijms18010208.
16. Hwang KA, Yi BR, Choi KC. Molecular mechanisms and in vivo mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations. *Lab Anim Res.* 2011;27(1):1-8. DOI: 10.5625/lar.2011.27.1.1
17. Kim YJ, Seo DH, Lee SH, An GH, Ahn HJ, Kwon D, Seo KW. Conditioned media from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells stimulate rejuvenation function in human skin. *Kang Biochem Biophys Rep.* 2018;16:102. DOI: 10.1016/j.bbrep.2018.10.007
18. Kwon TR, Oh CT, Choi EJ, Kim SR, Jang YJ, Ko EJ, Yoo KH, Kim BJ. Conditioned medium from human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes skin moisturization and effacement of wrinkles in UVB-irradiated SKH-1 hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016;32(3):120-8. DOI: 10.1111/phpp.12224.
19. Liu Z, Hu G, Luo X, Yin B, Shu B, Guan J, Jia C. Potential of bone marrow mesenchymal stem cells in rejuvenation of the aged skin of rats. *Biomedical Reports.* 2017;6(3):279-84. DOI: org/10.3892/br.2017.842.
20. Madrigal M, Rao KS, Riordan NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. *J Transl Med.* 2014;260. DOI: 10.1186/s12967-014-0260-8.
21. Mazini L, Rochette L, Malka G. Growth Differentiation Factor 11 (GDF11)/Transforming Growth Factor- β (TGF- β)/Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Balance: A Complicated Partnership in Skin Rejuvenation. *J. Embryol. Stem Cell Res.* 2019;3:000122.
22. Mazini L, Rochette L, Admou B, Amal S, Malka G. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1306. DOI: 10.3390/ijms21041306.
23. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AJ. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(2):173-225. DOI: 10.1007/s40257-019-00488-w.
24. Mohtadi El, Whitehead K, Dempsey-Hibbert N, Belboul A, Ashworth J. Estrogen deficiency - a central paradigm in age-related impaired healing? *EXCLI J.* 2021;11:99-116. DOI: 10.17179/excli2020-3210
25. Panich U, Sittithumcharee G, Rathviboon N, Jirawatnotai S. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging. *Stem Cells Int.* 2016;1:7370642. DOI: 10.1155/2016/7370642.
26. Park BS, Jang KA, Sung JH, Park JS, Kwon YH, Kim KJ. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. *Kim Dermatol Surg.* 2008;10:1323-6. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34283.x.
27. Park S, Jung SC. New Sources, Differentiation, and Therapeutic Uses of Mesenchymal. *Stem Cells.* *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:5288. doi.org/10.3390/ijms22105288.
28. Park SR, Kim JW, Jun HS, Roh JY, Lee HY. Stem Cell Secretome and Its Effect on Cellular Mechanisms Relevant to Wound Healing. *Hong Mol Ther.* 2018;26:606-17. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.09.023
29. Prakoeswa CRS, Pratiwi FD, Herwanto N, Citrashanty I, Indramaya DM, Murtiastutik D, Sukanto H, Rantam FA. The effects of amniotic membrane stem cell-conditioned medium on photoaging. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(5):478-85. DOI: 10.1080/09546634.2018. 1530438.
30. Quan T, Little E, Quan H, Qin Z, Voorhees JJ, Fisher GJ. Elevated matrix metalloproteinases and collagen fragmentation in photodamaged human skin: Impact of altered extracellular matrix microenvironment on dermal fibroblast function. *J. Investig. Dermatol.* 2013;133:1362-6. DOI: 10.1038/jid.2012.509.

31. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Park Int J Mol Sci.* 2019;20(9):21-6. DOI: 10.3390/ijms20092126.
32. Shu YY, Maibach HI. Estrogen and skin: therapeutic options. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(5):297-311. DOI: 10.2165/11589180-000000000-00000.
33. Suh Pham A, Cress MJ, Pincelli T, TerKonda SP, Bruce AJ, Zubair AC, Wolfram J. Adipose-derived cellular and cell-derived regenerative therapies in dermatology and aesthetic rejuvenation. *Shapiro Ageing Res Rev.* 2019;54:100933. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100933.
34. Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(2):264-270. DOI: 10.4161/derm.23872.
35. Viswanathan S, Shi Y, Galipeau JM, Leblanc K, Martin I, Nolta J, Phinney DG, Sensebe L. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy.* 2019;1019-24. DOI: 10.1016/j.jcyt.2019.08.002.
36. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7038. DOI: 10.3390/ijms18091852.
37. Wang L, Abhang KK, Wen Y, Chen Y, Xue F, Wang G, Tong J, Zhu C, He X, Wan Y. Preparation of Engineered Extracellular Vesicles Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells with Ultrasonication for Skin Rejuvenation. *ACS Omega.* 2019;4(27):22638-45. DOI: 10.1021/acsomega.9b03561.
38. Xiong S. An Overview of Principles and New Techniques for Facial Fat Grafting. *Clin Plast Surg.* 2020;47(1):7-17. DOI: 10.1016/j.cps.2019.08.001.
39. Xu P. Extracellular vesicles from adipose-derived stem cells ameliorate ultraviolet B-induced skin photoaging by attenuating reactive oxygen species production and inflammation. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11:264. DOI:10.1186/s13287-020-01777-6.
40. Zhang S. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant.* 2018;27(5):729-38. DOI: org/10.1177/0963689717725755.

Библиографическая ссылка:

Чибирова Т.Т., Кокаев Р.И. Перспективы применения мезенхимальных стромальных клеток, полученных из разных источников, в профилактике старения и омоложении кожи человека (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-6.pdf> (дата обращения: 30.11.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-6. EDN GDSNEO*

Bibliographic reference:

Chibirova TT, Kokaev RI. Perspektivy primeneniya mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok, poluchennyh iz raznyh istochnikov, v profilaktike starenija i omolozhenii kozhi cheloveka (obzornaja stat'ja) [Prospects for the application of mesenchymal stem cells obtained from different sources in prevention of aging and rejuvenation of human skin (review article)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2022 [cited 2022 Nov 30];6 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-6. EDN GDSNEO

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY



КОРРЕКЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И МИКРОГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ КОМПЛЕКСНЫМ ФИТОАДАПТОГЕНОМ

Ж.В. ДЗАМПАЕВА, Ф.С. ДАТИЕВА, Е.А. ТАКОЕВА, М.И. НАРТИКОЕВА

Институт биомедицинских исследований - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», ул. Пушкинская, 47, г. Владикавказ, 362025, Россия, e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru, тел: +7(8672) 53-97-01

Аннотация. Введение. Метаболический синдром как быстро распространяющаяся в мире эпидемия XXI века, является причиной повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Сегодня актуальны исследования, направленные на поиск методов коррекции системного *хронического низкоинтенсивного воспаления*, которое играет одну из ключевых ролей в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, связанных с ожирением. **Цель исследования** - оценка эффективности применения комплексных фитоадаптогенов в коррекции системного хронического воспалительного процесса при метаболическом синдроме. **Объект и методы исследования.** Эксперимент проведен на 30 крысах-самцах линии *Wistar*. Животные были случайным образом разделены на 3 группы: 1 – контрольная, 2 – экспериментальный метаболический синдром, 3 – коррекция метаболического синдрома комплексными фитоадаптогенами. Животных 2,3 группы содержали на диете с высоким содержанием углеводов и жиров в течение 16 недель. Крысы 3-й группы после 16 недель нахождения на диете принимали *комплекс фитоадаптогенов* – 70% спиртовой экстракт солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*), и 40% спиртовые экстракты родиолы розовой (*Rhodiola rosea*), элеутерококка колючего (*Acanthopanax senticosus*) в соотношении 1:2:1 в течение 14 дней. Параметры микрогемодинамики оценивали методами УЗ-доплерографии, использовали внутрисердечный забор крови для биохимического анализа. Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения *GrafPad Prism 8.03* (США). **Результаты и их обсуждение.** Комплексный фитоадаптоген (*Glycyrrhiza glabra*, *Rhodiola rosea*, *Acanthopanax senticosus*) корригировал низкоинтенсивное хроническое воспаление, отмечали: нормализацию микрогемодинамики (увеличение *Vas* ($P=0,047$) и *Vakd* ($P=0,046$), снижение *PI* ($P=0,03$) и *RI* ($P=0,002$), снижение уровня С-реактивного белка ($P=0,004$) относительно группы с метаболическим синдромом. **Выводы.** Комплекс фитоадаптогенов оказывает влияние на эндокринную, иммунную системы организма, модулируя содержание и синтез биологически активных веществ (гормонов, цитокинов, нейромедиаторов), корригирует нарушения микроциркуляции как облигатного компонента низкоинтенсивного хронического воспаления при метаболическом синдроме за счет системных эффектов - антиоксидантного, стресс-лимитирующего, противовоспалительного.

Ключевые слова: низкоинтенсивное воспаление, метаболический синдром, ожирение, *Acanthopanax senticosus*, *Glycyrrhiza glabra*, *Rhodiola rosea*.

CORRECTION OF CHRONIC SYSTEMIC LOW-INTENSITY INFLAMMATION IN METABOLIC SYNDROME WITH COMPLEX PHYTOADAPTOGENS

ZH.V. DZAMPAEVA, F.S. DATIEVA, E.A. TAKOEVA, M.I. NARTIKOEVA

Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Pushkinskayast. 47, Vladikavkaz, 362025, Russia, e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru, t: +7 (8672) 53-97-01

Abstract. Introduction. Metabolic syndrome is a rapidly spreading epidemic of the XXI century in the world, which is the cause of an increased risk of developing cardiovascular diseases. Therefore, studies aimed at finding methods for correcting systemic low-intensity inflammation, which plays a key role in reducing cardiovascular morbidity and mortality associated with obesity, are relevant. **The aim of the study** was to evaluate the effectiveness of the use of complex phytoadaptogens in the correction of systemic low-intensity chronic inflammatory process in metabolic syndrome. **Object and methods of research.** The experiment was carried out on 40 male rats of the *Wistar* line. The animals were randomly divided into 3 groups: 1 - control, 2 - metabolic syndrome, 3 – correction of metabolic syndrome by complex phytoadaptogens. Animals of 2.3 groups were kept on a diet high in carbohydrates and fats for 16 weeks. Rats from group 3, after 16 weeks on a diet, took complex

phytoadaptogens (CFA) - 70% alcohol extract of *Glycyrrhiza glabra*, and 40% alcohol extracts of *Rhodiola rosea*, *Acanthopanax senticosus* in a ratio of 1:2:1 for 14 days. Doppler ultrasound was used to assess the parameters of microhemodynamics as one of the pathogenetic links of inflammation. Blood for biochemical analysis was collected through a heart puncture. Data analysis was carried out using the software Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., Russia) and GrafPad Prism 8.03 (USA). **Results and its discussion.** In our study, complex phytoadaptogens - *Glycyrrhiza glabra*, *Rhodiola rosea*, *Acanthopanax senticosus* had a corrective effect on low-intensity chronic inflammation: normalization of microhemodynamics (an increase in Vas (P=0.047) and Vakd (P=0.046), a decrease in PI (P=0.03) and RI (P=0.002), a decrease in the level of C-reactive protein (P=0.004) relative to the group with metabolic syndrome. **Conclusions.** Based on the conducted research, it can be concluded that complex phytoadaptogens affect the endocrine, immune systems of the body with changes in the content and synthesis of biologically active substances (hormones, cytokines, neurotransmitters), which play an essential role in correcting microcirculation disorders as an obligate component of low-intensity chronic inflammation in metabolic syndrome due to systemic effects - antioxidant, stress-limiting, anti-inflammatory.

Keywords: inflammation, metabolic syndrome, obesity, *Acanthopanax senticosus*, *Glycyrrhiza glabra*, *Rhodiola rosea*.

Введение. *Метаболический синдром* (МС) – быстро распространяющаяся эпидемия XXI века, которая охватила более 20% взрослого населения (более миллиарда человек) в мире [14]. Это сложное, многофакторное заболевание, возникающее в результате метаболических нарушений, характеризуется висцеральным ожирением, дислипидемией, гипергликемией и гипертензией [2]. Патогенетические факторы повышают риск развития *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ), сахарного диабета 2 типа, заболеваний печени и почек [6].

В настоящее время доказано, что одним из ключевых патофизиологических факторов в развитии и прогрессировании МС является абдоминальное ожирение – происходит избыточное накопление висцерального или подкожного жира, который продуцирует адипокины – лептин, *фактор некроза опухоли-α* (ФНО- α), адипонектин, ИЛ-1, ИЛ-6 и др., обладающие ауто/паракринными эффектами [3,4]. Поступая в кровь, они влияют на функции различных органов и систем: почки, мозг, печень, изменяя работу НЭ-ИМ-системы. Особое внимание сегодня уделяется изучению эпигенетических механизмов генного регулирования, когда под воздействием несбалансированной диеты (избыток жирной или богатой углеводами пищи) модифицируется мембранная структура рецепторов иммунного реагирования, а также ферментов, ответственных за углеводно-липидный обмен, что приводит к запуску реакции воспаления [3]. Воспаление характеризуется нарушениями как врожденного, так и адаптивного иммунитета, включая инфильтрацию жировой ткани CD4+ T-лимфоцитами, провоспалительными (M1) макрофагами и повышенной выработкой адипокинов. *Ренин-ангиотензин-альдостероновая система* (РААС) активируется в жировой ткани и способствует возникновению и сохранению воспаления и чрезмерного окислительного стресса за счет увеличения выработки *активных форм кислорода* (АФК). В свою очередь, АФК и провоспалительные адипокины вызывают резистентность к метаболическому действию инсулина в тканях, включая сердечно-сосудистую и жировую ткани. Резистентность к инсулину в сердечно-сосудистых тканях приводит к нарушению сосудистой реактивности и аномальной сократимости, гипертрофии, фиброзу и ремоделированию сердца, которые способствуют реализации сердечно-сосудистой патологии, в т.ч. к атеросклерозу [15,17]. Все этиопатогенетические звенья приводят к дисбалансу *биологически активных веществ* (БАВ), реализуя системную воспалительную реакцию – *хронический низкоинтенсивный воспалительный процесс* (ХНВП). Хроническое субклиническое воспаление (англ. «*low-grade inflammation*»), синонимы: «низкоинтенсивное воспаление», «микровоспаление») является одним из механизмов, реализующих атерогенные эффекты сахарного диабета 2 типа [17]. Нарушения микроциркуляции, как обязательный компонент воспаления, на фоне МС приводят к развитию дисфункции эндотелия. Окислительный стресс, низкоинтенсивное воспаление и эндотелиальная дисфункция – основные патогенетические звенья ССЗ и атеросклероза.

Совершенствование методов лечения МС, лежащего в основе прогрессирования атеросклероза и ССЗ, основанных на восстановлении поврежденного системным воспалением эндотелия сосудов и нарушенного кровотока, и является одним из актуальных направлений в практической медицине в связи с высоким уровнем заболеваемости и смертности от их осложнений. В этом контексте актуальными являются исследования, направленные на поиск методов профилактики и лечения системного воспаления, что играет одну из ключевых ролей в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, связанных с ожирением.

Цель исследования – оценка эффективности применения комплексного фитоадаптогена в коррекции системного *хронического низкоинтенсивного воспалительного процесса* при *метаболическом синдроме*.

Материалы и методы исследования.

Эксперимент проведен на 30 крысах-самцах линии *Wistar* (возраст 9-10 недель, масса 330±20 г), полученных из питомника «Рапполово». Животных содержали в помещении с контролируемым 12-часовым освещением/темнотой с регулируемой температурой (21±1°C) и влажностью (50-55%). Крыс содержали в клетках по 5 животных в каждой; доступ к воде и пище *ad libitum*. Исследование было одобрено Этическим комитетом Института биомедицинских исследований – филиала Владикавказского научного центра Российской академии наук (протокол № 7 от 20 февраля 2019 года). Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, установленными Хельсинкской декларацией 1964 года.

После адаптационного периода крысы были случайным образом разделены на 3 экспериментальные группы по 10 в каждой: 1 – контрольная, 2 – метаболический синдром, 3 – коррекция метаболического синдрома комплексным фитоадаптогеном. Животных 2, 3 группы содержали на диете с высоким содержанием углеводов и жиров в течение 16 недель: 175 г фруктозы, 395 г сгущенного молока с сахарозой, 200 г говяжьего жира, 155 г гранулообразного корма для крыс, 25 г смеси солей Хаббла, Менделя и Вейкмана и 50 г воды на килограмм рациона [10]. Кроме того, питьевая вода для 2, 3 группы содержала 25% раствор фруктозы [10]. Крыс из 2-й группы подвергали эвтаназии под анестетиком общего действия «*Zoletil*» (0,1 мл/100 г) после 16 недель кормления для оценки прогрессирования патофизиологических изменений МС. Крысам из 3-й группы после 16 недель диеты подключали прием *комплексного фитоадаптогена* (КФА) в течение 14 дней.

Экспериментальный МС сопровождался развитием висцерального ожирения, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией. О наличии экспериментального МС у животных судили, опираясь на повышение массы тела, изменение микрогемодинамики, патоморфологические нарушения в органах-мишенях (печень, почки, магистральные сосуды). О наличии ХНВП судили по повышению уровня *С-реактивного белка* (СРБ).

Ультразвуковую доплерографию (ММ-D-K *Minimax-Doppler-K*, зонд 25 МГц, Санкт-Петербург, Россия) использовали для оценки параметров микрогемодинамики, как одного из патогенетических звеньев воспаления. Каждую крысу фиксировали на деревянной доске в положении лежа на спине. Измерения проводили на конечностях, не прозвучивая крупные кровеносные сосуды с целью оценки жидкостного обмена в тканях. МЦ измеряли 4-5 раз у каждой крысы, затем рассчитывали среднее значение. Оценивались: *Vas* – максимальная систолическая скорость кровотока; *Vam* – средняя скорость кровотока; *Vakd* – конечная диастолическая скорость кровотока; *Qas* – максимальная систолическая объемная скорость кровотока; *Qam* – средняя объемная скорость кровотока; *PI* – индекс пульсации (индекс Гослинга) и *RI* – индекс периферического сопротивления (индекс Пурсело).

Кровь для биохимического и иммуноферментного анализа собирали при пунктировании сердца. Оценивали уровни триглицеридов, глюкозы, холестерина общего, *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП), *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП), *аланинаминотрансферазы* (АЛТ), *аспартатаминотрансферазы* (АСТ), креатинина. Уровень СРБ в плазме крови определяли количественно с помощью иммуноферментного анализа.

КФА состоял из официальных 70% спиртовых экстрактов солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*), родиолы розовой (*Rhodiola rosea*), элеутерококка колючего (*Acanthopanax senticosus*) в соотношении 1:2:1. Дозу рассчитывали с учетом среднесуточного объема потребляемой животными жидкости и коэффициента (×10) для мелких лабораторных животных (0,1 мл/100 г) в сутки – в среднем 0,5 мл на 1 крысу. КФА животные 3-й группы принимали в лечебном режиме в течение 14 дней после формирования экспериментальной модели МС.

Анализ полученных данных проводился с использованием *GrafPad Prism 8.03* (США). Нормальность распределения переменных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения независимых групп использовался критерий Крускала-Уоллиса. Для сравнения зависимых групп использовался критерий Уилкоксона. Данные были представлены в виде *Me(Q1;Q3)*. $P < 0,05$ было принято как статистически значимое.

Результаты и их обсуждение.

Показатели линейных скоростей кровотока во всех экспериментальных группах представлены в табл. 1. При МС произошло достоверное снижение систолической (*Vas*) ($P=0,002$), диастолической (*Vas*) ($P=0,003$) и средней скоростей (*Vam*) ($P=0,002$) кровотока по отношению к контролю на 25,07%, 36% и 27% соответственно.

При коррекции МС *комплексным фитоадаптогеном* происходит достоверное увеличение на 19,04% *Vas* ($P=0,047$) и 17,64% *Vakd* ($P=0,046$), однако сохраняются достоверные отличия *Vas* ($P=0,046$), *Vam* ($P=0,046$) и *Vakd* ($P=0,027$) с диапазоном контрольной группы.

При МС, наряду со снижением линейных скоростей кровотока (*Vas*, *Vam*, *Vakd*), закономерным было снижение и объемных скоростей кровотока: *Qas* ($P=0,018$) и *Qam* ($P=0,002$) на 23,07% и 37,5% соответственно. Анализ объемных скоростей кровотока в группе коррекции комплексным фитоадаптогеном МС выявил тенденции к повышению *Qas* и *Qam*.

Динамика Vas , Vam , $Vakd$ во всех экспериментальных группах

| Параметры | Контроль (1 группа) | МС (2 группа) | МС+КФА (3 группа) |
|-----------|---------------------|------------------|---------------------|
| Vas | 0,65(0,56;0,68) | 0,5(0,47;0,54)* | 0,53(0,51;0,56)*,** |
| Vam | 0,24(0,19;0,27) | 0,17(0,15;0,18)* | 0,2(0,18;0,22)* |
| $Vakd$ | 0,25(0,21;0,3) | 0,19(0,18;0,2)* | 0,2(0,19;0,21)*,** |

Примечание: МС – метаболический синдром, КФА – комплексный фитоадаптоген, систолическая (Vas), средняя (Vam), диастолическая ($Vakd$) скорости кровотока; результаты представлены в $Me(Q1;Q3)$, $p < 0,05$; * – к контролю; ** – к метаболическому синдрому

МС оказывает неблагоприятное влияние на структуру артерий малого сопротивления за счет увеличения толщины артериальной стенки. Это приводит к гипертрофическому процессу - ремоделированию сосудистой стенки. Поэтому при метаболическом синдроме происходит закономерное повышение сосудистого сопротивления, отраженного повышением PI ($P=0,007$) и RI ($P=0,017$). В 3-й группе отмечается снижение PI ($P=0,03$) и RI ($P=0,002$) в сравнении со 2-ой группой.

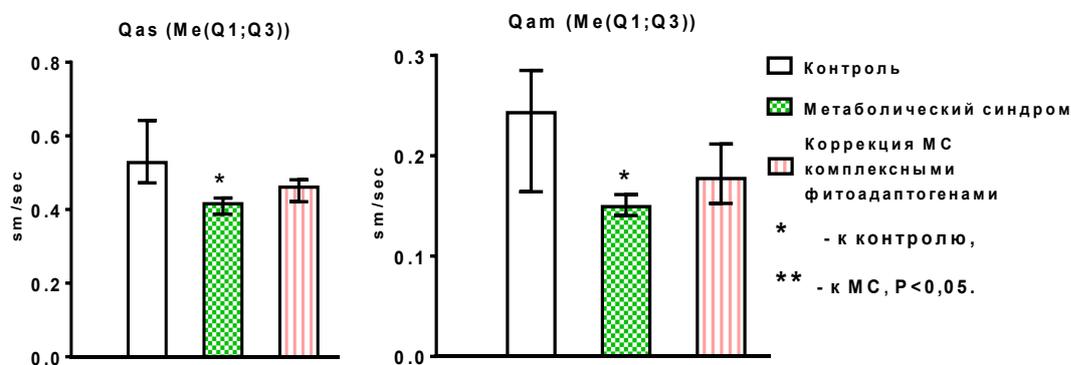


Рис. 1. Динамика Qas , Qam во всех экспериментальных группах

Примечание: МС – метаболический синдром, КФА – комплексный фитоадаптоген, систолическая объемная (Qas), средняя объемная (Qam) скорости кровотока; результаты представлены в $Me(Q1;Q3)$, $p < 0,05$; * – к контролю; ** – к метаболическому синдрому

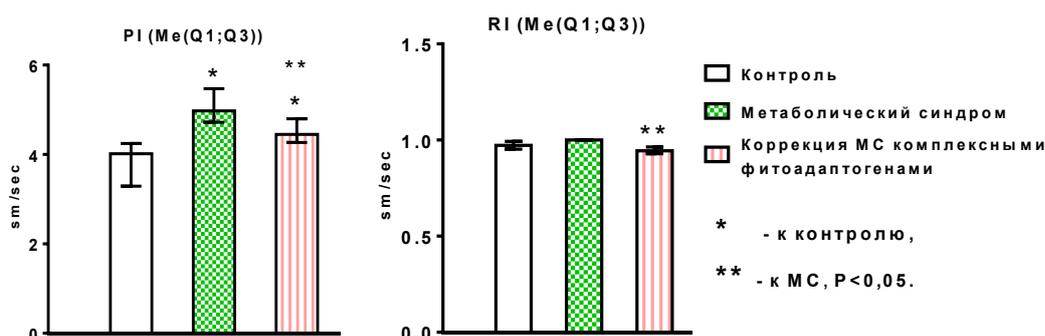


Рис. 2. Динамика PI , RI во всех экспериментальных группах

Примечание: МС – метаболический синдром, КФА – комплексный фитоадаптоген, PI – индекс пульсации (индекс Гослинга), RI – индекс периферического сопротивления (индекс Пурсело); результаты представлены в $Me(Q1;Q3)$, $p < 0,05$; * – к контролю; ** – к метаболическому синдрому

При анализе биохимических показателей выявлено, что на фоне диеты с высоким содержанием углеводов и жиров у животных происходит статистически значимое повышение общего холестерина на 13% ($P=0,049$), триацилглицеридов в 2,5 раза ($P=0,011$), ЛПНП на 64,28% ($P=0,038$), С-реактивного белка на 84% ($P=0,016$), а также снижение креатинина ($P=0,011$) на 17% по отношению к контролю. При коррекции МС комплексным фитоадаптогеном уровни изучаемых показателей находились в пределах доверительного интервала контроля, отмечены достоверные отличия со 2-й группой (табл. 2).

Динамика биохимических показателей во всех экспериментальных группах

| | Контроль | Метаболический синдром (МС) | Коррекция МС КФА |
|-----------------------------|--------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Холестерин общий (ммоль/л) | 1,5(1,1;1,6) | 1,7(1,42;1,81)* P=0,049 | 1,25(1,23;3,48)** P=0,017 |
| Креатинин (мкмоль/л) | 53(47;54) | 44(39,5;48)* P=0,011 | 43(39;55) |
| Триацилглицериды (ммоль/л) | 1,7(1,31;3,05) | 5,02(2,66;9,87)* P=0,011 | 3,19(2,29;3,48)** P=0,017 |
| ЛПВП (ммоль/л) | 0,58(0,48;0,8) | 0,72(0,52;0,84) | 0,45(0,3;0,51)** P=0,042 |
| ЛПНП (ммоль/л) | 0,14(0,12;0,27) | 0,23(0,12;0,38)* P=0,038 | 0,09(0,07;0,25)** P=0,017 |
| С-реактивный белок (мкг/мл) | 357,4(346,5;402,5) | 658,1(586,4;764,3)* P=0,0002 | 364,6(349,7;379,2) |

Примечание: * – к контролю; ** – к метаболическому синдрому;
 *p<0,05 между группами по критерию Вилкоксона; Me(Q1;Q3)

Нейроэндокринная функция висцерального жира играет главную роль в развитии инсулинорезистентности, оксидантного стресса, формировании дисфункции эндотелия, атеросклероза и, соответственно, сосудистых нарушений. Гипертрофия адипоцитов в сочетании со снижением васкуляризации жировой ткани, как следствие несовершенного ангиогенеза, способствует развитию выраженной гипоксии. В нашем исследовании комплекс фитоадаптогенов (*Glycyrrhiza glabra*, *Rhodiola rosea*, *Acanthopanax senticosus*) оказывал корректирующий эффект на низкоинтенсивное хроническое воспаление, отмечены: нормализация микрогемодинамики (увеличение *Vas* (P=0,047) и *Vakd* (P=0,046), снижение *PI* (P=0,03) и *RI* (P=0,002), снижение уровня С-реактивного белка (P=0,004) относительно группы с метаболическим синдромом.

Полученный эффект КФА обусловлен рядом эффектов отдельных фитоадаптогенов. *Acanthopanax senticosus* оказывает влияние на липидный обмен вследствие потенциальной активности входящих в его состав антоцианов [16]. Они снижают скорость накопления липидов в печени и повышают чувствительность к инсулину путем активации 5'AMP-протеинкиназы (AMPK) [9]. В печени её активация тормозит синтез холестерина и жирных кислот фосфорилированием и дезактивацией ацетил-КоА-карбоксилазы и 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА, отвечающих за усиление окисления жиров [12, 13].

Недавние исследования показывают, что увеличение выработки продуктов свободнорадикального окисления жировой массой приводит к усилению системного окислительного стресса. А окислительный стресс, в свою очередь, способствует возникновению и прогрессированию хронических заболеваний, связанных с ожирением, что формирует порочный круг [9, 11]. Поэтому применение антиоксидантов очень важно при коррекции ожирения. *Acanthopanax senticosus* повышает активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы в печени, тем самым уменьшая накопление АФК [15,16]. Наиболее известным антиоксидантом растительного происхождения является *Rhodiola rosea*, которая повышает активность эндогенного антиоксидантного ферментативного ответа. Применение *Rhodiola rosea* тормозит активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и пролиндегидрогеназы, что, в результате, предотвращает окисление пролина, необходимого для образования АТФ (ингибирование адипогенеза) [5]. *Rhodiola rosea* и его БАВ тирозол повышают активность супероксиддисмутазы, что приводит к снижению содержания АФК в процессе адипогенеза [5, 12]. Все суммарные вышеперечисленные эффекты фитоадаптогенов объясняют динамику биохимических показателей крови в группах коррекции, полученных в ходе эксперимента. Уровень С-реактивного белка снижается в группе коррекции, достоверных различий с контролем нет, отмечаются достоверные различия с МС, что можно объяснить противовоспалительным действием КФА [20, 22].

Наиболее часто используемый лекарственный препарат при сахарном диабете 2 типа и ожирении – метформин – проявляет противовоспалительный эффект. В опытах на животных показано, что метформин подавляет ФНО- α -индуцированную деградацию негативного регулятора *NF- κ B*, в результате чего ингибируется экспрессии *CINC-1/CXCL1*, *CXCL2*, *IL-1 β* и *IL-6* путем активации АМФ-активируемой протеинкиназы (AMP activated protein kinase, AMPK) [11]. Глицирризин, входящий в состав *Glycyrrhiza glabra*, снижает окислительный стресс, ингибируя пути 5'-аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (AMPK) и транскрипционного ядерного фактора *каппа-B* (*NF- κ B*) и активируя сигнализацию AMPK/NRF2 (ядерный фактор эритроид 2, связанный с фактором 2). Поэтому эффект коррекции низкоинтенсивного воспаления при ожирении БАВ *Glycyrrhiza glabra* можно объяснить механизмом, частично аналогичным эффекту метформина [7].

Заключение. Нейроэндокринная функция висцерального жира играет главную роль в развитии инсулинорезистентности, оксидантного стресса, формировании дисфункции эндотелия, соответственно, сосудистых нарушений при метаболическом синдроме. На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что комплекс фитоадаптогенов влияет на эндокринную, иммунную системы организма с изменением содержания и синтеза биологически активных веществ (гормонов, цитокинов, нейромедиаторов), снижает активность низкоинтенсивного хронического воспаления при метаболическом синдроме, что статистически значимо корректирует нарушения микроциркуляции за счет системных эффектов - антиоксидантного, стресс-лимитирующего, противовоспалительного.

Литература

1. Генкель В.В., Никушкина К.В., Никонова Т.И., Шапошник И.И. Атеросклероз периферических артерий и показатели низкоинтенсивного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2018. №3. 187–185. DOI: 10.14341/DM9392
2. Лущик М.В., Макеева А.В., Болотских В.И., Воронцова В.И. Оценка рисков развития метаболического синдрома среди студентов медицинского ВУЗа // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 45–49. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-45-49.
3. Хадарцев А.А., Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Грачев Р.В. Эритроциты и окислительный стресс (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 93–100. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-93-100.
4. Cariou B., Byrne C.D., Loomba R. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2021. №23(5). P. 1069–1083. DOI: 10.1111/dom.14322
5. Dinel A.L., Guinobert I., Lucas C. Reduction of acute mild stress corticosterone response and changes in stress-responsive gene expression in male Balb/c mice after repeated administration of a *Rhodiola rosea* L. root extract // Food Science and Nutrition. 2019. №7(11). P. 3827–3841. DOI: 10.1002/fsn3.1249
6. 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. №19(1). P. 195. DOI: 10.1186/s12933-020-01166-6
7. Li Z., Chen C., Zhu X., Li Y., Yu R., Xu W. Glycyrrhizin Suppresses RANKL-Induced Osteoclastogenesis and Oxidative Stress Through Inhibiting NF-κB and MAPK and Activating AMPK/Nrf2 // Calcif Tissue Int. 2018. №3. P. 324–327. DOI: 10.1007/s00223-018-0425-1
8. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome // Clin Dermatol. 2018. Vol. 36, № 1. P. 14–20.
9. Monserrat-Mesquida M., Quetglas-Llabrés M., Capó X. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State // Antioxidants. 2020. №9(3). P. 236. DOI: 10.3390/antiox9030236
10. Panchal S.K., Poudyal H., Iyer A. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats // Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2011. №57(1). P. 51–64. DOI:10.1097/FJC.0b013e3181feb90a
11. Panossian A., Seo E.J., Efferth T. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology // Phytomedicine. 2018. №50(4). P. 257–284. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.204
12. Panossian A., Seo E.J., Efferth T. Effects of anti-inflammatory and adaptogenic herbal extracts on gene expression of eicosanoids signaling pathways in isolated brain cells // Phytomedicine. 2019. №60. P. 152881. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152881
13. Panossian A.G., Efferth T., Shikov A.N. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases // Medical Research Reviews. 2020. №41(1). P. 630–703. DOI: <https://doi.org/10.1002/med.21743>
14. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome // Current Hypertension Reports. 2018. №20(2). P. 12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z
15. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds // Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. 2017. №11(8). P. 215–225. DOI: 10.1177/1753944717711379
16. Saito T., Nishida M., Saito M. The fruit of *Acanthopanax senticosus* improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation by modulation of liver adenosine monophosphate-activated protein kinase activity and lipogenic gene expression in high-fat diet-fed obese mice // Nutrition Research. 2016. №36(10). P. 1090–1097. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.09.004
17. Zafar U., Khaliq S., Ahmad H.U., Manzoor S., Lone K.P. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links // Hormones (Athens). 2018. № 17(3). P. 299–313. DOI: 10.1007/s42000-018-0051-3
18. Zheng Y., Lee J., Lee E.H. Combination of Korean Red Ginseng Extract and *Glycyrrhiza glabra* L. Extract Enhances Their Individual Anti-Obesity Properties in 3T3-L1 Adipocytes and C57BL/6J Obese Mice // Journal of Medicinal Food. 2020. №23(3). P. 215–223. DOI:10.1089/jmf.2019.4660

References

1. Genkel' VV, Nikushkina KV, Nikonova TI, SHaposhnik II. Ateroskleroz perifericheskikh arterij i pokazateli nizkointensivnogo vospaleniya u pacientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdca i saharnym diabetom 2

tipa [Atherosclerosis of peripheral arteries and indicators of low-intensity inflammation in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus]. *Saharnyj diabet.* 2018;3:187-5. DOI: 10.14341/DM9392. Russian.

2. Lushchik MV, Makeeva AV, Bolotskikh VI, Vorontsova ZA. Otsenka riskov razvitiya metabolicheskogo sindroma sredi studentov meditsinskogo VUZa [Risks assessment of the metabolic syndrome development among medical university students]. *Journal of New Medical Technologies.* 2021;1:45-9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-45-49. Russian.

3. Khadartsev AA, Naumova EM, Valentinov BG, Grachev RV. Eritrotsity i okislitel'nyy stress (obzor literatury) [Erythrocytes and oxidative stress (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies.* 2022;1:93-100. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-93-100. Russian.

4. Cariou B, Byrne CD, Loomba R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2021;23(5):1069-83. DOI: 10.1111/dom.14322

5. Dinel AL, Guinobert I, Lucas C. Reduction of acute mild stress corticosterone response and changes in stress-responsive gene expression in male Balb/c mice after repeated administration of a *Rhodiola rosea* L. root extract. *Food Science and Nutrition.* 2019;7(11):3827-41. DOI: 10.1002/fsn3.1249

6. Gumbre 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;19(1):195. DOI: 10.1186/s12933-020-01166-6

7. Li Z, Chen C, Zhu X, Li Y, Yu R, Xu W. Glycyrrhizin Suppresses RANKL-Induced Osteoclastogenesis and Oxidative Stress Through Inhibiting NF- κ B and MAPK and Activating AMPK/Nrf2. *Calcif Tissue Int.* 2018;3:324-7. DOI: 10.1007/s00223-018-0425-1

8. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):14-20.

9. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants.* 2020;9(3):236. DOI: 10.3390/antiox9030236

10. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, et al. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2011;57(1):51-64. DOI:10.1097/FJC.0b013e3181feb90a

11. Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology. *Phytomedicine.* 2018;50(4):257-84. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.204

12. Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Effects of anti-inflammatory and adaptogenic herbal extracts on gene expression of eicosanoids signaling pathways in isolated brain cells. *Phytomedicine.* 2019;60:152881. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152881

13. Panossian AG, Efferth T, Shikov AN. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. *Medical Research Reviews.* 2020;41(1):630-703. DOI: <https://doi.org/10.1002/med.21743>

14. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports.* 2018;20(2):12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z

15. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.* 2017;11(8):215-25. DOI: 10.1177/1753944717711379

16. Saito T, Nishida M, Saito M. The fruit of *Acanthopanax senticosus* improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation by modulation of liver adenosine monophosphate-activated protein kinase activity and lipogenic gene expression in high-fat diet-fed obese mice. *Nutrition Research.* 2016;36(10):1090-7. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.09.004

17. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens).* 2018; 17(3): 299-313. DOI: 10.1007/s42000-018-0051-3

18. Zheng Y, Lee J, Lee EH. Combination of Korean Red Ginseng Extract and *Glycyrrhiza glabra* L. Extract Enhances Their Individual Anti-Obesity Properties in 3T3-L1 Adipocytes and C57BL/6J Obese Mice. *Journal of Medicinal Food.* 2020;23(3):215-23. DOI:10.1089/jmf.2019.4660

Библиографическая ссылка:

Дзампаева Ж.В., Датиева Ф.С., Такоева Е.А., Нартикоева М.И. Коррекция хронического низкоинтенсивного воспаления и микрогемодинамики при экспериментальном метаболическом синдроме комплексным фитоадаптогеном // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-7.pdf> (дата обращения: 02.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-7. EDN LPDZGL *

Bibliographic reference:

Dzampaeva ZHV, Datieva FS, Takoeva EA, Nartikoeva MI. Korrekciya hronicheskogo nizkointensivnogo vospaleniya i mikrogemodinamiki pri jeksperimental'nom metabolicheskom sindrome kompleksnym fitoadaptogenom [Correction of chronic systemic low-intensity inflammation in metabolic syndrome with complex phytoadaptogens]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2022 [cited 2022 Dec 02];6 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-7.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-7. EDN LPDZGL

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY



ВЛИЯНИЕ ПРЕДСТАРТОВОГО СТРЕССА СПОРТСМЕНОВ РЕТРО-РАЛЛИ НА ИХ СПОРТИВНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

А.Р. ТОКАРЕВ, А.С. БРОСАЛОВ, Д.А. КРИЦИН

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

Аннотация. Введение. Одним из актуальных вопросов современного спорта является разработка методик, позволяющих прогнозировать результативность спортсменов на основании результатов функциональной диагностики. С этой целью применяют функциональные пробы, обладающие целым рядом недостатков, одним из которых является невозможность их реализации в день проведения соревнований. Поэтому перспективным направлением является использование безнагрузочных методов функциональной диагностики. **Цель исследования** – оценить зависимость спортивного результата команд ретро-ралли от уровня предстартового стресса водителей и штурманов. **Материалы и методы исследования.** Было обследовано 30 спортсменов-автогонщиков ретро-ралли за час до старта с помощью аппаратно-программного комплекса «Система интегрального мониторинга Симона 111». **Результаты и их обсуждение.** Перед стартом спортсмены пребывали в состоянии стресса, проявляющегося повышением активности симпатической нервной системы и нормальным функциональным состоянием организма. Выявлена достоверная корреляционная связь у водителей между показателем индекса симпатической активности и результативностью ($r=0,43$; $t=2,05$) и обратная достоверная корреляционная связь между показателем адаптационного резерва и результативностью ($r=-0,48$; $t=2,30$). У штурманов достоверных зависимостей не выявлено. **Заключение.** Результативность водителей ретро-автомобилей находилась в прямой зависимости от уровня стресса и в обратной – от показателей функционального состояния организма. Стресс-реакция запускает механизмы мобилизации резервов, вероятно, это и позволяет достигнуть высоких результатов. Испытанный спортсменами уровень стресса способен индуцировать развитие острой патологии и обострение хронических заболеваний, что служит основанием для внедрения аппаратной диагностики функционального состояния организма в день проведения соревнования.

Ключевые слова: результативность, функциональное состояние организма, стресс, ретро-ралли, Симона 111.

INFLUENCE OF PRE-START STRESS OF RETRO-RALLY ATHLETES ON THEIR SPORTS RESULTS

A.R. TOKAREV, A.S. BROSALOV, D.A. KRITSIN

Tula State University, Medical Institute, st. Boldina, 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. Introduction. One of the topical issues of modern sports is the development of techniques that allow predicting the performance of athletes based on the results of functional diagnostics. For this purpose, functional tests are used, which have a number of disadvantages, one of which is the impossibility of their implementation on the day of the competition. Therefore, the use of non-loading methods of functional diagnostics is a promising direction. **The purpose of the study** is to evaluate the dependence of the sports result of retro rally teams on the level of pre-start stress of drivers and co-drivers. **Materials and methods of research.** 30 retro rally racing athletes were examined an hour before the start using the hardware and software complex "Simon 111 Integrated Monitoring System". **Results and their discussion.** Before the start, the athletes were in a state of stress, manifested by an increase in the activity of the sympathetic nervous system and the normal functional state of the body. A significant correlation was revealed in drivers between the index of sympathetic activity and performance ($r = 0.43$; $t = 2.05$) and an inverse significant correlation between the index of adaptive reserve and performance ($r = -0.48$; $t = 2.30$). Navigators have no reliable dependencies revealed. **Conclusion.** The effectiveness of retro car drivers was directly dependent on the level of stress and inversely on the indicators of the functional state of the body. The stress reaction triggers the mechanisms of mobilization of reserves, probably, this allows us to achieve high results. The stress level experienced by athletes can induce the development of acute pathology and exacerbation of chronic diseases, which serves as the basis for the introduction of hardware diagnostics of the functional state of the body on the day of the competition.

Keywords: effectiveness, functional state of the body, stress, retro-rally, Symona 111.

Введение. В настоящее время большое значение уделяется разработке методик прогноза результативности спортсменов. Для прогнозирования индивидуальных результатов спортсменов оценивают морфофункциональные показатели, индивидуально-топологические параметры и результативность соревновательной деятельности [10].

Существенным образом на результативность влияет мотивированность спортсмена. Среди спортсменов юного возраста были проведены исследования, показавшие, что в первую очередь их привлекают тренировки, а не участие в соревнованиях. И только четверть спортсменов проявила интерес к соревнованиям. Особенно важно данный фактор учитывать при оценке результативности в массовом спорте, направленном на физическое развитие и физическое воспитание граждан, выполняющим в первую очередь оздоровительную и рекреационную миссии [3, 6].

На сегодняшний день одним из компонентов спортивной подготовки является комплексный контроль, предусматривающий практическую реализацию различных видов контроля. Основная его задача состоит в получении обширной достоверной информации о состоянии спортсмена и его динамике, представляющее возможность скорректировать физическую подготовку к соревнованиям на разных её этапах. А также в последнее время приобретает актуальность оценка результативности спортсменов на основании данных, полученных в ходе комплексного контроля. Среди звеньев комплексного контроля с точки зрения наук различают педагогический, психологический и медико-биологический [7].

Последний предназначен для оценки здоровья и *функционального состояния организма* спортсменов (ФСО). В свою очередь, ФСО – это интегральная характеристика состояния здоровья, отражающая уровень функционального резерва, который может быть израсходован на адаптацию. Для его диагностики применяются функциональные пробы, т.е. различные тесты, оценивающие состояние дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем под воздействием физической нагрузки [1, 12].

Данные обследования обладают рядом недостатков, а именно: требуют внесения коррективов в график тренировочного процесса, не выявляют хронических и острых заболеваний, а также не позволяют сделать чёткое заключение об уровне спортивной формы [1].

В качестве объективных методик оценки результативности спортсменов измеряют кожно-гальваническую реакцию, проводят *электроэнцефалографию*, *электромиографию* мышц лица и мышц верхнего плечевого пояса, определяют максимальное потребление кислорода, а также анализируют *вариабельность сердечного ритма* (ВСР). Исследование ВСР проводят в покое и во время проведения функциональных проб в качестве наиболее информативного и чувствительного метода в сравнении с общепринятыми методами оценки функционального состояния [3, 5, 6, 13, 14].

Для оценки оперативного состояния спортсмена применяют врачебно-педагогические тесты: ортостатическая и клиностатическая пробы, проба Ашнера, а также измеряют АД и проводят пробу для определения частоты и точности движений [10].

Для самодиагностики предстартового состояния, условно-рефлекторной психологической и физиологической преднастройки человека и его организма на предстоящую соревновательную деятельность, применяют различные тесты, например: опросник «САН», «шкала мотивационного состояния», «шкала-градусник», опросник Спилбергера-Ханина и тест *SCAT* для диагностики тревожности, измеряют коэффициент Шипоша в тесте Люшера. Однако ввиду нехватки времени на проведение данных мероприятий в день проведения спортивного мероприятия данные методики не подходят для оценки предсоревновательного состояния в день старта [2].

До конца не изучен вопрос влияния предстартового функционального состояния организма на результативность соревнований. В день стартов организм спортсменов подвергается воздействию множества стрессоров, как физических, так и психоэмоциональных, в том числе таких, как предвкушение спортивной борьбы и чувство соперничества [4].

В ответ на воздействие любых стрессоров повышается активность симпатического отдела вегетативной нервной системы с одновременным угнетением его антагониста, парасимпатического отдела, запускается кататоксическая программа адаптации, заключающаяся в мобилизации резервов организма, направленная на борьбу со стрессором. Данная реакция, «реакция тревоги», является первой фазой стресса, по Г. Селье. Для второй фазы стресса, именуемой «фазой сопротивления», характерна активация синтоксических программ адаптации, предназначенных для обеспечения нормального функционирования организма в условиях длительного воздействия стрессора. Третью, заключительную «фазу истощения» можно наблюдать в случае длительного воздействия стрессора умеренной силы, либо кратковременного воздействия стрессора значительной силы, приводящего к запуску механизмов, направленных на разрушение организма [8, 9].

Таким образом, актуальной задачей является прогнозирование результативности спортсменов с помощью аппаратно-программных комплексов, позволяющих проводить оценку влияния стрессоров на ФСО [11].

Цель исследования – оценить зависимость спортивного результата команд ретро-ралли от уровня предстартового стресса водителей и штурманов.

Материалы и методы исследования. 11-12 июня 2022 г. проходили соревнования по спортивному ориентированию на классических автомобилях «Ретро-ралли Автострада - Тула». За час до старта с помощью АПК «Симона 111» (регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03787 от 18 августа 2018 года) было обследовано 15 экипажей, в состав каждого входит водитель и штурман. Таким образом

всего обследовано 30 спортсменов: 20 мужчин и 10 женщин без острых и хронических заболеваний в стадии обострения. С помощью АПК «Симона 111» проводилась тетраполярная реография по Шрамеку-Бернштейну, пульсоксиметрия, тонометрия, в течении 5 минут с последующим усреднением показателей центральной и периферической гемодинамики, транспорта кислорода, ФСО и ВСР. Оценка наличия стресса проводилась по интегральным показателям ФСО: *индекс стрессоустойчивости (ИСУ)*, *интегральный баланс (ИБ)*, *кардиальный резерв (КР)*, *адаптационный резерв (АР)*, а также показателей, характеризующих вегетативный статус: *индекс симпатической активности (ИСА)* и *индекс напряжения Баевского (ИНБ)*.

Кардиальный резерв (КР) характеризует резервы работы сердца, а также его выносливость. При физических нагрузках данный показатель снижается для поддержания интегрального баланса на высоком уровне. Нормальное значение $5,0 \pm 1,0$ у. е.

Интегральный баланс (ИБ) суммирует все стресс индуцированные положительные и отрицательные отклонения от индивидуальной гендерно-возрастной и весовой нормы всех показателей центральной и периферической гемодинамики. При стрессе ИБ растёт, отражая увеличение уровня функционирования ССС. В случаях, когда при физических нагрузках ИБ падает, можно сделать вывод о переходе стресса к дистрессу. Что свидетельствует о переутомлении. Норма $0 \pm 100\%$.

Адаптационный резерв (АР) отражает суммарный баланс ИБ и КР. Характеризует устойчивость организма к различным нагрузкам, а также к болезням и оперативным вмешательствам. У тренированных людей во время проведения соревнований, на ниже физической активности, значительно выше показателей в покое. Нормальное значение 500 ± 100 у.е.

Индекс симпатической активности (ИСА). Диапазон нормы равен $50 \pm 20\%$. Отражает в процентном отношении степень напряжения симпатического отдела ВНС [1].

Индекс напряжения Баевского (ИНБ) Диапазон нормы, равный 60 ± 30 у. е., отражает состояние организма, находящегося вне стрессовой ситуации. ИНБ в диапазоне от 90 до 160 у. е. – отражает состояние организма, адаптированного к стрессу, а при значениях ИНБ более 160 у. е. – отражает состояние организма, находящегося в стрессовой ситуации, при которой имеется перенапряжение регуляторных систем.

Показатели ИСА и ИНБ дополняют друг друга и достаточно полно отражают текущее функциональное состояние ВНС.

Индекс стрессоустойчивости (ИСУ), коридор нормы равен 8,0 – 12,0. Данный показатель отражает баланс функционального состояния ВНС и сердечной-сосудистой системы (ССС), т.е. оценивает способность организма бороться со стрессом без развития функциональных и структурных изменений [9].

С помощью ИСУ уточнена классификация стрессоустойчивости по МКФ:

– d2408.0 «Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0-4%». ИСУ 9,8 у.е. и более. Состояние человека, при котором любые по силе и продолжительности стрессоры не вызывают функциональных и органических изменений в организме;

– d2408.1 «Легкие проблемы (незначительные, слабые) – 5-24%». ИСУ 8,0 – 9,7 у.е. Состояние человека, соответствующее стрессу, при котором наблюдаются слабые функциональные или органические изменения в организме, то есть организм адаптирован к стрессовой ситуации;

– d2408.2 «Умеренные проблемы (средние, значимые) – 25-49%». ИСУ 6,0 – 7,9 у.е. Состояние человека соответствующее дистрессу, при котором наблюдаются умеренные функциональные или органические изменения в организме, то есть организм находится в состоянии умеренной дезадаптации;

– d2408.3 «Тяжелые проблемы (высокие, интенсивные) – 50-95%». ИСУ 4,0 – 5,9 у.е. Состояние человека соответствующее дистрессу, при котором наблюдаются тяжелые функциональные или органические изменения в организме, то есть организм находится в состоянии тяжелой дезадаптации;

– d2408.4 «Абсолютные проблемы (полные) – 96-100%». ИСУ меньше 3,9 у.е. Состояние человека соответствующее дистрессу, при котором наблюдаются критические функциональные и органические изменения в организме, то есть организм находится в состоянии критической дезадаптации.

Результат соревнований (*результативность*) определяли по месту команды в турнирной таблице.

Статистический анализ проводился с помощью программы *Excel 7.0*. Методы статистического анализа данных:

– непараметрические методы (расчет медианы (*Me*), верхний (*Q3*) и нижний (*Q1*) квартили). Данные представлены в виде *Me (Q1; Q3)*.

– расчёт коэффициента корреляции и определение достоверности коэффициента корреляции с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Обследовано 30 спортсменов, среди них 20 мужчин и 10 женщин.

В табл. 1 определена корреляционная зависимость между результатами соревнований и интегральными показателями ФСО штурманов и водителей экипажей соответственно.

Согласно полученным данным, у водителей экипажей наблюдается прямая достоверная корреляционная связь между показателем ИСА и результативностью и обратная достоверная корреляционная связь между показателем АР и результативностью. Также отмечается низкая недостоверная корреляционная связь между интегральными показателями штурманов и результатами соревнований, а также между ИБ, ИНБ, ИСУ, КР у водителей.

В табл. 2 представлены данные расчета медианы, верхнего (*Q3*) и нижнего (*Q1*) квартилей интегральных показателей спортсменов ретро-ралли.

Таблица 1

Зависимость результата команды от показателей ФСО и вегетативного статуса штурманов и водителей

| Показатель | ИБ | КР | АР | ИСУ | ИСА | ИНБ |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Штурманы | $r=-0,24$ $t=0,94$ | $r=-0,13$ $t=0,45$ | $r=0,03$ $t=0,11$ | $r=-0,15$ $t=0,57$ | $r=0,33$ $t=1,37$ | $r=0,23$ $t=0,89$ |
| Водители | $r=-0,37$ $t=1,62$ | $r=-0,04$ $t=0,13$ | $r=-0,48$ $t=2,30$ | $r=-0,28$ $t=1,14$ | $r=0,43$ $t=2,05$ | $r=0,30$ $t=1,25$ |

Таблица 2

Интегральные показатели спортсменов ретро-ралли перед стартом $Me (Q1; Q3)$

| Интегральный показатель | Результат | Норма |
|-------------------------|-------------------|-------------|
| ИБ, % | 98,0 (-34; 292) | -100 – 100 |
| КР, отн. ед. | 4,28 (3,54; 4,88) | 4,00 – 6,00 |
| АР, отн. ед. | 470,0 (368; 573) | 400 – 600 |
| ИСУ, отн. ед. | 9,0 (6,65; 12) | 8,0 – 12,0 |
| ИСА, отн. ед. | 71,0 (55; 79) | 30 – 70 |
| ИНБ, отн. ед. | 93,0 (64; 176) | 40 – 90 |

Отмечается незначительное повышение Me ИСА и Me ИНБ, что позволяет сделать вывод о повышенном тоне симпатического отдела вегетативной нервной системы, то есть о пребывании спортсменов в состоянии стресса перед стартом. Однако Me ИСУ, Me АР, Me ИБ и Me КР в пределах нормы, что говорит о наличии резервов нервной и сердечно-лёгочной систем перед проведением соревнования.

Заключение. Результативность водителей ретро-автомобилей находилась в прямой зависимости от уровня стресса и в обратной – от показателей ФСО. Вероятно, такая зависимость обусловлена воздействием стрессоров перед стартом, как психоэмоциональных, обусловленных соревновательным компонентом состязания, так и физических в виде длительной подготовки спортсменами своих автомобилей и их транспортировки к месту проведения соревнований. Не выявлена зависимость между ФСО штурманов и результативностью команды. Стресс-реакция запускает механизмы мобилизации резервов, вероятно, это и позволяет достигнуть высоких результатов. Испытанный уровень стресса может вызвать развитие острой патологии или обострение хронических заболеваний. Это обстоятельство служит основанием для внедрения аппаратной диагностики ФСО в день проведения соревнования.

Литература

1. Антонов А.А. Безнагрузочная оценка функционального состояния организма спортсменов // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2011. № 10 (94). С. 39–46.
2. Байковский Ю.В., Савинкина А.О., Ковалева А.В. Методы диагностики предстартового состояния спортсменов // Спортивный психолог. 2018. № 1 (48). С. 74–79.
3. Болозин А.А. Массовый спорт и его значение для современной российской молодёжи // Гуманитарий юга России. 2018. № 2 (7). С. 54–60.
4. Ионов Б.С. Спортивные эмоции как результат соревновательной деятельности военнослужащих // Педагогика и психология / актуальные вопросы теории и практики. 2016. № 4 (9). С. 356–357.
5. Кудря О.Н. Оценка функционального состояния и физической подготовленности спортсменов по показателям вариабельности сердечного ритма // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2014. № 1. С. 185–196.
6. Проскурдин Д.А. Эффективность использования психометрических тестов при оценке результативности спортсменов на этапе начальной подготовки. Материалы Всероссийской научно-практической конференции по вопросам спортивной науки в детско-юношеском спорте и спорте высших достижений. М., 2016. С. 622–628.
7. Семенова Г.И., Иванова В.Д. Комплексный контроль в спорте: традиции и инновации // Современные наукоемкие технологии. 2019. № 12 (1). С. 205–209
8. Токарев А.Р., Антонов А.А., Хадарцев А.А. Способ диагностики стрессоустойчивости. Патент на изобретение 2742161 С1, 02.02.2021. Заявка № 2020116266 от 24.04.2020.
9. Токарев А.Р. Аппаратная диагностика и патогенетическое лечение профессионального стресса: дис. к.м.н. Тула, 2021. С. 33–80
10. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в физической культуре и спорте. Москва: ООО Издательство «Спорт», 2018. 320 с.

11. Хадарцев А.А., Минина Е.Н., Ластовецкий А.Г., Хромушин В.А. Методология многофакторного анализа в решении задач резервметрии в спорте высших достижений // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2021. Т. 7. № 2. С. 179–190.
12. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Самара, 2005. Том VI Системный анализ и синтез в изучении явлений синергизма при управлении гомеостазом организма в условиях саногенеза и патогенеза
13. Khadartsev A.A., Zilov V.G., Eskov V.M., Ilyashenko L.K. New effect in physiology of human nervous muscle system // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Т. 167. № 4. С. 419–423.
14. Khadartsev A.A., Zilov V.G., Kitanina K.Y., Eskov V.V., Ilyashenko L.K. Examination of statistical instability of electroencephalograms // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Т. 168. № 1. С. 5–9.

References

1. Antonov AA. Beznagruzochnaja ocenka funkcional'nogo sostojanija organizma sportsmenov [Non-loading assessment of the functional state of the athletes' organism]. Therapeutic physical culture and sports medicine. 2011;10 (94):39-46. Russian.
2. Bajkovskij JuV, Savinkina AO, Kovaleva AV. Metody diagnostiki predstartovogo so-stojanija sportsmenov [Methods of diagnostics of the pre-start state of athletes]. Sports psychologist. 2018;1 (48):74-9. Russian.
3. Bolozin AA. Massovyj sport i ego znachenie dlja sovremennoj rossijskoj molodjzhi [Mass sport and its significance for modern Russian youth]. Humanities of the South of Russia. 2018;2 (7):54-60. Russian.
4. Ionov BS. Sportivnye jemocii kak rezul'tat sorevnovatel'noj dejatel'nosti voennosluzhashchih [Sports emotions as a result of competitive activity of military personnel]. Pedagogy and psychology / topical issues of theory and practice. 2016;4 (9):356-7. Russian.
5. Kudrya ON. Ocenka funkcional'nogo sostojanija i fizicheskoj podgotovlennosti sport-smenov po pokazateljam variabel'nosti serdechnogo ritma [Assessment of the functional state and physical fitness of athletes in terms of heart rate variability]. Bulletin of the Novosibirsk State Pedagogical University. 2014;1:185-96. Russian.
6. Proskurdin DA. Jeffektivnost' ispol'zovanija psihometricheskikh testov pri ocenke rezul'tativnosti sportsmenov na jetape nachal'noj podgotovki [The effectiveness of the use of psychometric tests in assessing the performance of athletes at the stage of initial training]. Materials of the All-Russian scientific and Practical Conference on sports science in children's and youth sports and sports of higher achievements. 2016. Russian.
7. Semenova GI, Ivanova VD. Kompleksnyj kontrol' v sporte: tradicii i innovacii [Complex control in sports: traditions and innovations]. Modern high-tech technologies. 2019;12 (1):205-9 Russian.
8. Tokarev AR, Antonov AA, Khadartsev AA. Sposob diagnostiki stressoustojchivosti [A method for diagnosing stress resistance]. Russian federation Patent for invention 2742161 C1, 02.02.2021. Application No. 2020116266 dated 04/24/2020. Russian.
9. Tokarev AR. Apparatnaja diagnostika i patogeneticheskoe lechenie professional'nogo stressa [Hardware diagnostics and pathogenetic treatment of occupational stress] [dissertation]. Tula, 2021. Russian.
10. Fudin NA, Khadartsev AA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tehnologii v fizicheskoj kul'ture i sporte [Medical and biological technologies in physical culture and sports]. Moscow: LLC Publishing House "Sport", 2018. Russian.
11. Khadartsev AA, Minina EN, Lastoveckij AG, Hromushin VA. Metodologija mnogofaktornogo analiza v reshenii zadach rezervometrii v sporte vysshih dostizheni [Methodology of multivariate analysis in solving problems of reservometry in high-performance sports]. Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni VI. Vernadskogo. Biologija. Himija. 2021;7(2):179-90. Russian.
12. Khadartsev AA, Es'kov VM. Sistemnyj analiz, upravlenie i obrabotka informacii v biologii i medicine [System analysis, management and information processing in biology and medicine]. Samara, 2005. Tom VI Sistemnyj analiz i sintez v izuchenii javlenij sinergizma pri upravlenii gomeostazom organizma v uslovijah sanogenez a i patogenez a. Russian.
13. Khadartsev AA, Zilov VG, Eskov VM, Ilyashenko LK. New effect in physiology of human nervous muscle system. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019;167(4):419-23.
14. Khadartsev AA, Zilov VG, Kitanina KY, Eskov VV, Ilyashenko LK. Examination of statistical instability of electroencephalograms. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019;168(1):5-9.

Библиографическая ссылка:

Токарев А.Р., Бросалов А.С., Крицин Д.А. Влияние предстартового стресса спортсменов ретро-ралли на их спортивный результат // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-8.pdf> (дата обращения: 05.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-8. EDN QDFLIZ*

Bibliographic reference:

Tokarev AR, Brosalov AS, Kritsin DA. Vlijanie predstartovogo stressa sportsmenov retro-ralli na ih sportivnyj rezul'tat [Influence of pre-start stress of retro-rally athletes on their sports results]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Dec 05];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-8. EDN QDFLIZ

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК:
615.9:546.815+616.44-
008.64]:591.481.1-073.7

DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-9 EDN EMXRXX **



ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Н.Л. ЯКИМОВА, А.В. ЛИЗАРЕВ

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»,
12а мкр., д. 3, г. Ангарск, 665826, Россия

Аннотация. Введение. Свинец, обладающий нейротоксичными свойствами, остается приоритетным загрязнителем окружающей среды. Гипотиреоз является распространенным заболеванием в Российской Федерации и способен вызывать тяжелые нарушения нервной системы. Гипотиреоз составляет 9,5% от всей эндокринной патологии у работающих на химических предприятиях. Однако, мало изучена нейротоксичность свинца в сочетании с сопутствующим гипотиреозом, что является важным для разработки превентивных мероприятий у групп риска. **Цель исследования** - заключалась в изучении фоновой биоэлектрической активности головного мозга крыс при свинцовой интоксикации в сочетании с гипотиреозом. **Материал и методы исследования.** Выполнено моделирование свинцовой интоксикации у 32 белых половозрелых самцов крыс путем введения ацетата свинца ($Pb(CH_3COO)_2$) в дозе 62 мг/кг массы тела в сочетании с нагрузкой гипотиреозом, вызванным тирозолом в дозе 30 мг/кг массы тела. После экспозиции выполняли ЭЭГ по методу, адаптированному для крыс, с помощью прибора «Поли-Спектр-1» в теменном (FPI-A1) и затылочном (C3-A1) отведениях сенсо-моторной области коры. Анализировали запись ЭЭГ длительностью 60 с. по амплитуде, мощности, частоте, асимметрии спектров. **Результаты и их обсуждение.** В условиях свинцовой интоксикации, отягощенной нагрузкой гипотиреозом, у животных наблюдалось увеличение максимальной мощности медленноволнового θ - ритма в обоих отведениях, доминирующей и средней частот, и уменьшение асимметрии амплитуды β - ритмов, по сравнению с животными после воздействия ацетата свинца. У данных особей возросла максимальная мощность быстро-волновых α - и β 2- ритмов в затылочном отведении по отношению к интактным крысам. Полученные данные свидетельствуют о патологическом изменении ритмической активности мозга после интоксикации с нагрузкой тиреостатиком. **Заключение.** Свинцовая интоксикация, отягощенная гипотиреозом, проявилась более выраженной десинхронизацией биоэлектрической активности сенсо-моторной области головного мозга по сравнению с изолированным воздействием ацетата свинца.

Ключевые слова: крысы, свинец, нейротоксичность, гипотиреоз, биоэлектрическая активность.

FUNCTIONAL DISORDERS IN THE ALBINO RAT BRAIN DURING THE MODELING EXPOSED LEAD INTOXICATION IN COMBINATION WITH HYPOTHYROIDISM

N.L. YAKIMOVA, A.V. LIZAREV

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 12a distr., 3, Angarsk, 665826, Russia

Abstract. Introduction. Lead, which has neurotoxic properties, remains a priority environmental pollutant. Hypothyroidism is a common disease in the Russian Federation and can cause severe disorders of the nervous system. Hypothyroidism accounts for 9.5% of all endocrine pathology in workers at chemical enterprises. However, little is known about the neurotoxicity of heavy metals combined with the associated hypothyroidism, which is important for developing preventive interventions in risk groups. **The research purpose** was to study the background bioelectrical activity of the brain of rats with lead intoxication in combination with hypothyroidism. **Material and methods.** Lead intoxication modelled in 32 albino adult male rats by introducing lead acetate ($Pb(CH_3COO)_2$) at a dose of 62 mg/kg body weight in combination with hypothyroidism at a dose of 30 mg/kg body weight. After exposure, EEG was performed according to the method adapted for rats using the «Poly-Spectrum-1» device in the parietal (FPI-A1) and occipital (C3-A1) withdrawal of the sensory-motor region of the cortex. They analyzed EEG recording with duration of 60 s. in terms of amplitude, power, frequency, spectral asymmetry. **Results and its discussion.** Under conditions of lead intoxication, burdened by hypothyroidism, in animals, increases in the maximum power of slow-wave θ - rhythm were observed in both ranges, dominant and average frequencies, and decrease in the asymmetry of the amplitude of β 2- rhythms compared with animals after exposure to lead acetate. In these individuals, the maximum power of the fast-wave α - and β 2- rhythms in the occipital lead increased in relation to intact rats. The data obtained indicate a pathological change in the rhythmic activity of the brain after intoxication with a thyreostatic load. **Conclusion.** Lead intoxication, burdened by hypothyroidism, is more pronounced in desynchronization of the bioelectric activity of the sensory-motor region of the brain than in isolated by lead acetate.

Keywords: rats, lead, neurotoxicity, hypothyroidism, bioelectrical activity.

Введение. Свинец остается приоритетным загрязнителем окружающей среды и способствует возникновению экологически обусловленного воздействия [9, 11, 12, 15]. При поступлении свинца в организм наиболее чувствительными к его действию оказываются нервная, выделительная системы и система гемопоэза [7]. В частности, неорганический свинец попадает в детский организм через контакт с некачественными игрушками. Экспозицию детей свинцом обоснованно связывают с неврологическими и когнитивными нарушениями, а в низких дозах свинец может действовать как химическое вещество, нарушающее работу эндокринной системы [13]. Влияние соединений свинца на активность ЦНС хорошо изучено [10, 14]. В то же время, значительные территории Российской Федерации характеризуются эндемическим дефицитом йода, поскольку не обладают стабильными природными его источниками. При этом, мало проводится профилактических программ по снижению дефицита йода в продуктах питания, не выполняется на постоянной основе мониторинг выявляемости гипотиреоза. Вместе с тем, нарушение содержания или метаболизма йодсодержащих гормонов в мозге может быть одной из причин, обуславливающих возникновение когнитивных, двигательных, нейровегетативных, сосудистых, психических и поведенческих расстройств [4]. Более 99% всех случаев гипотиреоза у взрослых приходится на первичный приобретенный гипотиреоз. По данным крупного популяционного исследования *NHANES-III*, распространенность первичного гипотиреоза составила 4,6% (0,3% – явный, 4,3% – субклинический) [3]. Распространенность гипотиреоза от всей эндокринной патологии у работающих на химических предприятиях составляет 9,5%. Потенциальные работники химических производств со скрытым гипотиреозом в дальнейшем могут в своем трудовом пути подвергаться интоксикации тяжелыми металлами. Поскольку в доступной научной литературе нам не встречалось работ по изучению влияния свинца в сочетании с гипотиреозом на биоэлектрическую активность мозга у крыс, данное исследование является важным для дальнейшей разработки превентивных мероприятий, для оценки применения вновь синтезированных биоактивных соединений и лекарственных препаратов для нивелирования негативных нейротоксических эффектов тяжелых металлов в сочетании с гипотиреозом.

Цель исследования – изучение фоновой биоэлектрической активности головного мозга крыс при свинцовой интоксикации в сочетании с гипотиреозом.

Материалы и методы исследования. Работа осуществлена в соответствии с Женевской конвенцией (1990 г.), директивой Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЭС) от 24 ноября 1986 г., Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, № 123 от 18.03.1986) и Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным. Исследования выполнены в соответствии с рекомендациями по гуманному обращению с лабораторными животными, утвержденными Локальным этическим комитетом (Протокол № 32 от 10.09.2019). Одномоментное исследование проведено на 32 половозрелых нелинейных крысах-самцах массой 180-230 г. На протяжении исследования особи находились в стандартных условиях вивария при естественном освещении, влажности 55-60% и температуре воздуха $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Крысы получали гранулированный комбикорм и имели свободный доступ к поилкам с питьевой водой. Особи случайным образом были разделены на 4 группы, по 8 крыс в каждой. 1-я контрольная (интактная) группа - животные, получавшие в течение 21-х суток 1-процентную крахмальную взвесь в объеме 1 мл/100 г массы в течение 21 суток аналогично крысам опытных групп. Животные 2-й группы получали ацетат свинца ($\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) в ежедневной средней дозе 62 мг/кг массы тела животных (в пересчете на чистый металл) в поилках с питьевой водой круглосуточно в течение 30 суток. Этим же крысам для моделирования гипотиреоза с 9-го дня получения раствора свинца ежедневно однократно через зонд в желудок вводили в дозе 30 мг/кг массы тела в объеме 1 мл/100 г массы в течение 21 суток препарат *тирозол (Thyrozol «Merck Serono»*, Германия), подавляющий тиреоидную функцию. Особи 3-й группы получали только $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ в условиях, аналогичных 2-й группе. 4-я группа с 9-го дня эксперимента ежедневно получала тирозол *внутрижелудочно (в/ж)* в 1-процентной крахмальной взвеси в дозе 30 мг/кг массы тела в течение 21 суток. После завершения экспозиции животным выполняли фоновую запись ЭЭГ длительностью 60 с. с помощью прибора «Нейрон-Спектр-1» (ООО «Нейрософт», г. Иваново. Нами была адаптирована методика снятия ЭЭГ, заключающаяся в модификации электрода заземления и способе наложения электродов на животном.) с игольчатых электродов, расположенных в теменном (*FPI-A1*) и затылочном (*C3-A1*) отведениях сомато-сенсорной зоны коры. Референтный электрод размещали за ушной раковиной, заземляющий электрод закрепляли на хвосте животного. Обработку и анализ ЭЭГ выполняли по показателям: амплитуда, мощность, мощность по Ханна, частота, асимметрия спектров, формирование протоколов ЭЭГ проводили с использованием ПО «Нейрон-Спектр-1» одноименного производителя. Результаты исследования обрабатывали с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6 for Windows (StatSoft, Inc., США)*. Результаты статистического анализа с применением критерия Манна-Уитни представлены в виде *медианы (Me)* и *межквартильного интервала (Q25-Q75)*. Проверку отклонения от нормального распределения признаков в выборке выполняли по критерию Шапиро-Уилка. Достигнутым уровнем значимости различий между группами с учетом поправки Бонферрони при сравнении трех и более групп считали уровень при $p < 0,017$.

Результаты и их обсуждение. Изучение параметров фоновой ЭЭГ у крыс с применением прибора «Нейрон-Спектр-1» и модифицированного метода позволило установить изменения ряда параметров биоэлектрической активности (табл. 1).

Таблица 1

Показатели фоновой активности ЭЭГ крыс, $Me(Q25;Q75)$

| Наименование показателей, ед. изм. | Группы животных | | | |
|---|---------------------------------|--|-------------------------------------|-----------------------------|
| | 1-я группа контрольная (n=8) | 2-я группа $Pb(CH_3COO)_2$ и тирозол (n=8) | 3-я группа $Pb(CH_3COO)_2$ (n=8) | 4-я группа тирозол (n=8) |
| Показатели амплитуды спектров в отведении <i>FPI-AI</i> | | | | |
| Максимальная амплитуда (Весь диапазон), мкВ | 7,8 (4,9;7,9) | 9,9 (8,6;12,1)* | 6,6 (5,8;9,1) | 8,3 (7,9;10,7) |
| Средняя частота α - ритм, Гц | 10,8 (10,3;11,0) | 10,5 (10,4;10,6) | 10,3 (9,5;10,2)#° | 10,5 (10,5;10,8) |
| Асимметрия, β -1- ритм, % | 82,0 (68,0;84,0) | 76,0 (68,5;83,0) | 50,5 (41,0;70,0)# | 70,0 (63,0;71,0) |
| Асимметрия, β -2- ритм, % | 60,0 (53,0;70,0) | 81,0 (71,0;85,0) | 49,0 (29,0;56,0)# | 66,0 (47,0;69,0) |
| Асимметрия, θ/β , % | 1,0 (0,9;1,1) | 0,8 (0,8;0,9) | 1,3 (1,2;1,7)# | 0,9 (0,8;0,9) |
| Показатели мощности спектров в отведении <i>FPI-AI</i> (Весь диапазон) | | | | |
| Максимальная мощность по Ханна θ - ритм, мкВ ² | 4,2 (3,8;5,1) | 7,9 (6,4;8,3)* | 4,7 (3,5; 6,1)# | 6,2 (3,8;6,3) |
| Асимметрия, θ/β , % | 1,1 (1,0;1,1) | 0,8 (0,8;0,9) | 1,2 (1,0;1,6)# | 0,9 (0,8;1,0) |
| Показатели амплитуды спектров в отведении <i>C3-AI</i> (Весь диапазон) | | | | |
| Доминирующая частота, Гц | 3,2 (2,7;3,2) | 3,6 (3,2;3,9) | 0,7 (0,7;2,7)# | 3,4 (3,2;3,7) |
| Доминирующая частота по Ханна, Гц | 2,9 (2,7;3,2) | 3,4 (3,2;3,8) | 2,2 (0,7;3,0)# | 3,2 (0,7;3,7) |
| Асимметрия α/θ , % | 0,5 (0,4;0,5) | 0,5 (0,1;0,5) | 0,5 (0,1;5,9)° | 0,5 (-0,6;0) |
| Показатели мощности спектров в отведении <i>C3-AI</i> (Весь диапазон) | | | | |
| Доминирующая частота по Ханна, Гц | 2,7 (1,2;3,2) | 3,4 (3,2;3,8) | 2,7 (0,5;3,0)# | 3,2 (0,7;3,7) |
| Средняя частота по Ханна, Гц | 3,7 (3,2;4,2) | 3,7 (3,4;3,9) | 3,0 (2,0;3,0)# | 3,2 (3,2;3,7) |
| Асимметрия θ - ритм, % | 45,0 (36,0;48,0) | 45,0 (39,0;49,5) | 15,0 (-7,0;20,0) | 18,0 (15,0;24,0) |
| Максимальная мощность спектров в отведении <i>C3-AI</i> (Весь диапазон) | | | | |
| θ - ритм, мкВ ² | 4,9 (3,5;5,1) | 13,8 (13,8;16,1) | 5,8 (1,8;11,2)# | 11,5 (5,8;12,0) |
| по Ханна, мкВ ² | 7,8 (4,9;7,9) | 8,5 (7,3;9,5)* | 5,9 (4,0;8,2) | 5,9 (5,4;7,6) |
| θ - ритм по Ханна, мкВ ² | 3,2 (3,2;3,7) | 6,9 (6,3;7,3)* | 3,6 (1,9;4,9)# | 4,5 (3,5;3,5) |
| α - ритм по Ханна, мкВ ² | 1,8 (1,8;2,7) | 4,2 (2,8;4,6)* | 1,9 (1,2; 3,5) | 2,4 (2,1;2,9) |
| β -2- ритм по Ханна, мкВ ² | 0,7 (0,7;0,8) | 1,2 (0,9;1,6)* | 0,7 (0,5;1,0) | 0,7 (0,4;0,8) |

Примечание: * – различия по сравнению с 1-й группой при $p < 0,017$; # – различия по сравнению со 2-й группой при $p < 0,017$; ° – различия по сравнению с 4-й группой при $p < 0,017$

При анализе всего диапазона фоновой записи ЭЭГ по отведению *FPI-AI* максимальные значения амплитуды спектров являлись более высокими ($p=0,015$) у белых крыс 2-й группы, получавших ацетат

свинца и тирозол, по сравнению с интактными особями. У этих животных средняя частота α - ритма была выше ($p=0,005$) по сравнению с крысами, подвергавшимися изолированному воздействию ацетатом свинца. Также у особей 2-й группы отмечено значительное превышение асимметрии амплитуды β -диапазона: β -1- ритма и β -2- ритма ($p=0,009$ и $p=0,005$, соответственно) относительно данных показателей у животных 3-й группы, экспонированных свинцом. Воздействие тяжелого металла и тиреостатика тирозола у крыс вызывало возрастание максимальной мощности спектров всего диапазона и θ - ритма по сравнению с контрольными значениями ($p=0,015$), а также максимальной мощности θ - ритма по сравнению с показателем крыс 3-й группы, подвергавшихся воздействию свинца ($p=0,013$). У особей 2-й группы в теменном отведении $FP1-A1$ θ/β асимметрия мощности была меньше в процентном отношении ($p=0,003$) по сравнению с 3-й группой. Также у крыс, экспонированных свинцом с нагрузкой гипотиреозом, отмечалось увеличение средней частоты α - диапазона ($p=0,005$) по сравнению с животными, имеющими свинцовую интоксикацию без наличия гипотиреоза. Средняя частота α - диапазона у крыс 4-й группы была выше ($p=0,012$), чем у особей 3-й группы.

У крыс, получавших свинец в сочетании с тиреостатиком, анализ фоновой записи ЭЭГ в затылочной зоне, в отведении $C3-A1$ позволил выявить повышение ($p=0,008$) доминирующей частоты всего диапазона по отношению к животным, имеющим изолированную свинцовую интоксикацию. У особей 2-й группы возрастали доминирующая и средняя частоты мощности всего диапазона относительно данных показателей у 3-й группы ($p=0,008$ и $p=0,007$, соответственно). У этих крыс значительно увеличилась максимальная мощность всего диапазона ($p=0,016$), максимальная мощность θ - ритма ($p=0,004$) по сравнению с контрольными животными. Кроме того, максимальная мощность θ -ритма значимо возросла ($p=0,008$) по сравнению с крысами, получавшими только свинец. У крыс 2-й группы максимальная мощность α - и β -2- ритмов превышала значения у интактных животных 1-й группы ($p=0,013$ и $p=0,007$, соответственно). Также, у этих крыс максимальная мощность α -ритма в виде тенденции ($p=0,045$) была выше по сравнению с параметром у особей 3-й группы.

Ранее установлено, что интоксикация ацетатом свинца на фоне гипотиреоза, вызванного тирозолом, приводила у крыс к угнетению ориентировочно-исследовательских и локомоторных реакций, повышению тревожности, возрастанию частоты встречаемости погибших нейронов, снижению числа клеток астроглии по сравнению с животными после воздействия свинца без наличия гипотиреоза [8]. Полученные нами результаты об увеличении мощности θ - ритма фоновой ЭЭГ в отведениях $FP1-A1$ и $C3-A1$ у крыс 2-й группы по сравнению с 3-й группой согласуются с данными Куделиной О.М. и соавт. (2012) о преобладании низкочастотных δ - и θ -диапазонов на ЭЭГ животных при сформированном депрессивном состоянии [5], при ишемии головного мозга [2]. Другими исследователями установлено, что у животных увеличение медленных θ - и δ -ритмов связано с патологическими проявлениями, заторможенностью, снижением активирующих влияний ствола головного мозга [6]. В исследованиях Апраксиной Н.К. и соавт. (2018) показано, что витальный стресс вызывал у крыс выраженные изменения ЭЭГ, увеличение индекса δ - активности в обеих затылочных и в правой лобной областях [1].

Заключение. Таким образом, с помощью адаптированного метода регистрации ЭЭГ у крыс, установлено, что введение раствора ацетата свинца в течение 30 суток на фоне 21-суточного получения тирозола оказывало значительное негативное влияние на функциональное состояние коры головного мозга. У этих животных в фоновой активности ЭЭГ возрастала амплитуда и мощность как всего диапазона, так и медленноволновых ритмов, увеличивалось представительство θ -ритма, он доминировал в отведениях сенсомоторной коры головного мозга при увеличении асимметрии амплитуды быстроговолнового β -диапазона по сравнению с особями, получавшими только ацетат свинца. Доминирующая частота всего диапазона у крыс в группе, получавшей и ацетат свинца, и тирозол, была выше значения особей группы, подвергавшейся изолированному воздействию ацетата свинца. Данные изменения в фоновой записи ЭЭГ свидетельствуют об усилении дезорганизации корково-подкорковых связей и десинхронизации биоэлектрических процессов, вызванных воздействием нейротоксиканта и тиреостатика относительно отдельной свинцовой интоксикации.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Исследования выполнены в рамках государственного задания*

Литература

1. Апраксина Н.К., Авалиани Т.В., Цикунов С.Г. Динамика ЭКоГ - показателей самок крыс во время и после витального стресса // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 1. С. 14–15.
2. Ганцгорн Е.В., Макляков Ю.С., Хлопонин Д.П., Матухно А.Е., Куделина О.М., Каркищенко Н.Н. Церебропротекторные эффекты пирацетама и его комбинации с мелаксеном при глобальной ишемии головного мозга у крыс // Биомедицина. 2012. № 1. С. 60–66.

3. Гипотиреоз. Клинические рекомендации. Утв. Минздравом России. Москва, 2021. 34 с.
4. Дёмин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор) // Журнал медико-биологических исследований. 2018. № 2. С. 115–127. DOI:10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115.
5. Куделина О.М., Макляков Ю.С., Хлопонин Д.П. Анализ ЭЭГ крыс при введении флуоксетина и его комбинации с мелатонином // Биомедицина. 2012. № 1(1). С. 93–98.
6. Хохлов А.В. Введение в энцефалографию: изменение ЭЭГ покоя вследствие развития патологических процессов // Ветеринарный доктор. 2007. № 2. С. 2–12.
7. Явербаум П.М. Общие вопросы токсического действия свинца. Иркутск: Иркутский гос. ун-т, 2006. 344 с.
8. Якимова Н.Л., Титов Е.А. Изменения поведенческих и морфологических показателей у крыс при свинцовой интоксикации, отягощенной лекарственным гипотиреозом // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2021. № 1. С. 89–96. DOI:10.25016/2541-7487-2021-0-1-89-96.
9. Bosch M.V.D., Meyer-Lindenberg A. Environmental Exposures and Depression: Biological Mechanisms and Epidemiological Evidence // Annual Review of Public Health. 2019. Vol. 40. P. 239–259. DOI:10.1146/annurev-publhealth-040218-044106.
10. Briffa J., Sinagra E., Blundell R. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans // Heliyon. 2020. Vol. 6, № 9. P. e04691. DOI:10.1016/j.heliyon.2020.e04691.
11. Ganz K., Jenni L., Madry M., Kraemer T., Jenny H., Jenny D. Acute and Chronic Lead Exposure in Four Avian Scavenger Species in Switzerland // Arch Environ Contam Toxicol. 2018. Vol. 75(4). P. 566–575. DOI:10.1007/s00244-018-0561-7.
12. Goel A.D., Chowgule R.V. Outbreak investigation of lead neurotoxicity in children from artificial jewelry cottage industry // Environ Health Prev. Med. 2019. №24. P. 30. DOI:10.1186/s12199-019-0777-9.
13. Gore A.C., Crews D., Doan L.L., Merrill M.L., Patisaul H., Zota A. Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs). A Guide for public interest organizations and policy-makers: Endocrine society, December 2014. 69 p. URL: <http://endocrine.org>.
14. Schultheiss N.W., McGlothlan J.L., Guilarte T.R., Allen T.A. Chronic Pb²⁺ exposure causes theta-band hypersynchrony disrupting sensory motor gating and exacerbating absence seizures // bioRxiv. 2020. №06(30). P. 181149. DOI:10.1101/2020.06.30.181149.
15. Tirima S., Bartrem C., Lindern I., Braun M., Lind D., Shehu M.A., Anka M., Abdullahi A. Food contamination as a pathway for lead exposure in children during the 2010-2013 lead poisoning epidemic in Zamfara, Nigeria // Journal of Environmental Sciences. 2018. № 67. P. 260–272. DOI:10.1016/j.jes.2017.09.007.

References

1. Apraksina NK, Avaliani TV, Tsikunov SG. Dinamika ECoG - pokazateley samok krysv vo vremya i posle vital'nogo stressa [Dynamics of ECoG-indices of female rats during and after vital stress]. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2018;16(1):14-5. Russian.
2. Gantsgorn EV, Maklyakov YuS, Khloponin DP, Matukhno AE, Kudelina OM, Karkishchenko NN. Tserebroprotektornyye efekty piratsetama i ego kombinatsii s melaksenom pri global'noy ishemii golovnoy mozga u krysv [Piracetam and piracetam combination with melaxen cerebroprotective effects at global cerebral ischemia in rats]. Journal Biomed. 2012;1(1):93-8. Russian.
3. Gipotireoz. Klinicheskie rekomendatsii. [Hypothyroidism. Clinical guidelines]. Minzdrav Rossii. Moscow, 2021. Russian.
4. Demin DB. Effekty tireoidnykh gormonov v razvitii nervnoy sistemy (obzor) [Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review)]. Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy. 2018;2:115-27. DOI:10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115. Russian.
5. Kudelina OM, Maklyakov YuS, Khloponin DP. Analiz EEG krysv pri vvedenii fluoksetina i ego kombinatsii s melatoninom [EEG-analysis of the rats during fluoxetine and fluoxetine with melatonin combination]. Journal Biomed. 2012;1(1):93-8. Russian.
6. Khokhlov AV. Vvedenie v entsefalografiyu: izmenenie EEG pokoya vsledstvie razvitiya patologicheskikh protsessov [Introduction to encephalography: changes in resting EEG due to the development of pathological processes]. Veterinarnyy doktor. 2007;2:2-12. Russian.
7. Yaverbaum PM. Obshchie voprosy toksicheskogo deystviya svintsa [General questions of the toxic effect of lead]. Irkutsk: Irkutskii gos. un-t; 2006. Russian.
8. Yakimova NL, Titov EA. Izmeneniya povedencheskikh i morfologicheskikh pokazateley u krysv pri svintsovoy intoksikatsii, otyagoshchennoy lekarstvennym gipotireozom [Behavioural and morphological changes in rats with lead poisoning aggravated by medicinal hypothyroidism]. Mediko-biologicheskii i sotsial'no-psikhologicheskii problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh. 2021;1:89-96. DOI:10.25016/2541-7487-2021-0-1-89-96. Russian.

9. Bosch Mvd, Meyer-Lindenberg A. Environmental Exposures and Depression: Biological Mechanisms and Epidemiological Evidence. *Annual Review of Public Health*. 2019;40:239-59. DOI:10.1146/annurev-publhealth-040218-044106.

10. Briffa J, Sinagra E, Blundell R. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. *Heliyon*. 2020;6(9):e04691. DOI:10.1016/j.heliyon.2020.e04691.

11. Ganz K, Jenni L, Madry M, Kraemer T, Jenny H, Jenny D. Acute and Chronic Lead Exposure in Four Avian Scavenger Species in Switzerland. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2018;75(4):566-75. DOI:10.1007/s00244-018-0561-7.

12. Goel AD, Chowgule RV. Outbreak investigation of lead neurotoxicity in children from artificial jewelry cottage industry. *Environ Health Prev Med*. 2019;24:30. DOI:10.1186/s12199-019-0777-9.

13. Gore AC, Crews D, Doan LL, Merrill ML, Patisaul H, Zota A. Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs). A Guide for public interest organizations and policy-makers: Endocrine society; December 2014. URL: <http://endocrine.org>.

14. Schultheiss NW, McGlothlan JL, Guilarte TR, Allen TA. Chronic Pb²⁺ exposure causes theta-band hypersynchrony disrupting sensory motor gating and exacerbating absence seizures. *bioRxiv*. 2020;06(30):181149. DOI:10.1101/2020.06.30.181149.

15. Tirima S, Bartrem C, Lindern I, Braun M, Lind D, Shehu MA, Anka M, Abdullahi A. Food contamination as a pathway for lead exposure in children during the 2010-2013 lead poisoning epidemic in Zamfara, Nigeria. *Journal of Environmental Sciences*. 2018;67:260-72. DOI:10.1016/j.jes.2017.09.007.

Библиографическая ссылка:

Якимова Н.Л., Лизарев А.В. Функциональные нарушения в головном мозге белых крыс при моделировании свинцовой интоксикации в сочетании с гипотиреозом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 3-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-9.pdf> (дата обращения: 07.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-9. EDN EMXRXW*

Bibliographic reference:

Yakimova NL, Lizarev AV. Funkcional'nye narusheniya v golovnom mozge belyh krys pri modelirovanii svincovoy intoksikatsii v sochetanii s gipotireozom [Functional disorders in the albino rat brain during the modeling exposed lead intoxication in combination with hypothyroidism]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2022 [cited 2022 Dec 07];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-9.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-9. EDN EMXRXW

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY



ЗНАЧИМОСТЬ РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ ПАРЕЗАМИ ПРИ ВЕРТЕБРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

И.П. ЯСТРЕБЦЕВА*, Л.Г. АГАСАРОВ*****, В.В. БЕЛОВА*, С.В. БЛЕКЛОВ*, Э.Т. КЮРЮГЛИЕВА*

*ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Шереметевский пр., д.8, г. Иваново, 153012, Россия

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава РФ (Сеченовский университет), Трубецкая ул., 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»
Минздрава РФ, ул. Новый Арбат, д. 32, г. Москва, 121099, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучение результативности использования рефлексотерапии в реабилитации пациентов с периферическими парезами, развившимися на фоне вертебральной патологии. **Материал и методы исследования.** На базе клиники Ивановской государственной медицинской академии в ходе продольного (на протяжении курса лечения) исследования рассмотрен 51 пациент. **Критерии включения** – наличие вялого пареза стопы легкой, умеренной и выраженной степени, сохраняющегося после оперативного вмешательства на поясничном отделе позвоночника в связи с вертебральной патологией у больных в возрасте от 18 до 60 лет. **Критериями исключения** являлось церебральное поражение сосудистого, дегенеративного, неопластического, травматического, инфекционно-воспалительного происхождения с наличием центрального пареза нижней конечности. Больные случайным образом были разделены на две группы: основную, где использовался метод рефлексотерапии (31 человек) и сравнения (20 пациентов). В обеих группах помощь оказывалась согласно стандартам оказания медицинской помощи. Пациентам основной группы дополнительно проводилось 10 процедур инъекционной рефлексотерапии с ипидакрина гидрохлоридом (5 мг/мл). При поступлении и выписке из клиники Ивановской медицинской академии определялись функциональные показатели больных на основании Шкалы комитета медицинских исследований, шкалы баланса Берга и стабилотрии на платформе ST 150 («Биомера», Москва) в позе Ромберга, самоопросника EuroQol-5D, индекса мобильности Ривермид, индекса ходьбы Хаузера и госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии. **Результаты и их обсуждение.** Пациенты основной группы продемонстрировали статистически значимое улучшение относительно группы сравнения по результатам Шкалы Комитета медицинских исследований в стопе, индекса ходьбы Хаузера и самоопросника качества жизни EuroQol. В основной группе изучения к концу курса лечения улучшались показатели Шкалы баланса Берга, коррелирующие с Индексом энергозатрат с закрытыми глазами по данным стадокинезиограммы, самоопросника качества жизни EuroQol. В проведенном исследовании дополнительное применение инъекционной рефлексотерапии с ипидакрина гидрохлоридом позволило статистически улучшить показатели мышечной силы в стопе, устойчивость больных, возможности перемещения и повысить качество жизни у пациентов основной группы. **Заключение.** Применение инъекционной рефлексотерапии в комплексе реабилитационных мероприятий пациентов с периферическими парезами, сохраняющимися после оперативного вмешательства на поясничном отделе позвоночника в связи с вертебральной патологией, улучшает двигательные функции и моторные возможности больных

Ключевые слова: рефлексотерапия, фармакопунктура, инъекционная рефлексотерапия, периферические парезы при вертеброгенных заболеваниях.

THE IMPORTANCE OF REFLEXOTHERAPY IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH PERIPHERAL PARESIS IN VERTEBROGENIC DISEASES

I.P. YASTREBTSEVA*, L.G. AGASAROV*****, V.V. BELOVA*, S.V. BLEKLOV*, E.T. KYURYUGLIEVA*

*FGBOU HE "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia,
Sheremetevsky pr., 8, Ivanovo, 153012, Russia

**First Moscow State Medical University named after I.I. THEM. Sechenov of the Ministry of Health of the
Russian Federation (Sechenov University), Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, 119048, Russia

***FGBU "National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of
the Russian Federation, Novy Arbat str., 32, Moscow, 121099, Russia

Abstract. The aim of the work was to study the effectiveness of the use of reflexotherapy in the rehabilitation of patients with peripheral paresis that developed against the background of vertebral pathology. **Material and methods of research.** On the basis of the clinic of the Ivanovo State Medical Academy, 51 patients were

examined during a longitudinal (during the course of treatment) examination. The inclusion criteria are the presence of mild, moderate and pronounced flaccid paresis of the foot, which persists after surgery on the lumbar spine due to vertebral pathology in patients aged 18 to 60 years. The exclusion criteria were cerebral lesion of vascular, degenerative, neoplastic, traumatic, infectious and inflammatory origin with the presence of a central paresis of the lower limb. Patients were randomly divided into two groups: the main one, where the reflexotherapy method was used (31 people) and comparison (20 patients). In both groups, care was provided according to the standards of medical care. Patients of the main group additionally underwent 10 procedures of injection reflexotherapy with ipidacrine hydrochloride (5 mg/ml). Upon admission and discharge from the clinic of the Ivanovo Medical Academy, functional indicators of patients were determined based on the Scale of the Medical Research Committee, the Berg Balance Scale and stabilometry on the ST 150 platform (Biomera, Moscow) in the Romberg pose, the EuroQol-5D self-questionnaire, the Rivermead mobility index, the Hauser walking index and the hospital anxiety and depression assessment scale. **Results and their discussion.** The patients of the main group showed a statistically significant improvement relative to the comparison group according to the results of the Scale of the Medical Research Committee in the Foot, the Hauser Walking Index and the EuroQol quality of life self-questionnaire. In the main study group, by the end of the course of treatment, the indicators of the Berg Balance Scale were improving, correlating with the Index of energy consumption with closed eyes according to the statokinesiogram, the EuroQol quality of life self-questionnaire. In the study, the additional use of injectable reflexotherapy with ipidacrine hydrochloride allowed to statistically improve the indicators of muscle strength in the foot, the stability of patients, the ability to move and improve the quality of life in patients of the main group. **Conclusion.** The use of injection reflexotherapy in a complex of rehabilitation measures for patients with peripheral paresis that persists after surgery on the lumbar spine due to vertebral pathology improves motor functions and motor capabilities of patients.

Keywords: reflexotherapy, pharmacopuncture, injection reflexotherapy, peripheral paresis in vertebrogenic diseases.

При реабилитации пациентов с патологией периферической нервной системы важно улучшение возможностей в повседневной жизни и повышение качества их существования. Нарушения повседневной жизни обусловлены болью, расстройствами чувствительности, соматической патологией, ухудшением функции тазовых органов и, конечно, развитием двигательных нарушений в виде парезов. Они могут привести к инвалидизации и утрате трудоспособности, что определяет высокую медицинскую и социально-экономическую значимость моторных нарушений при вертебральной патологии. У этих больных нарушается функция суставов, костей и мышц согласно *международной классификации ограничения жизнедеятельности и здоровья* (МКФ). Страдает мобильность, самообслуживание, бытовая жизнь, межличностные взаимодействия, способность к обучению и применению знаний. Нарушается способность к поднятию и переносу объектов, использование кисти и руки, самообслуживание с трудностями одевания, приёма пищи и питья. Возникают бытовые проблемы ведения домашнего хозяйства (приобретение товаров, услуг, продуктов питания, выполнение работы по дому). Нарушается функция ходьбы, представляющая собой сложный двигательный акт, требующий согласованной работы центральных церебральных структур, проводящих путей, периферических нервов, мышц корпуса и конечностей. Собственно для реализации любого двигательного акта необходимо своевременное включение блока инициации движения в виде эмоционального, сенсорного когнитивного обеспечения, блоков программирования и выполнения моторного акта. Поэтому для диагностики двигательных нарушений и их своевременной коррекции требуется комплексный подход. В диагностическом плане недостаточно клинико-неврологического обследования. Его следует дополнять ортопедическим, терапевтическим, ортодонтическим обследованием, 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. При комплексном подходе используются методы рефлексотерапии [3].

Цель исследования – изучение результативности использования рефлексотерапии в реабилитации пациентов с периферическими парезами, развившимися на фоне вертебральной патологии.

Материал и методы исследования. На базе клиники Ивановской государственной медицинской академии в ходе продольного (на протяжении курса лечения) обследования изучены данные 51 пациента: 26 мужчин (51,0%) и 25 женщин (49,0%).

Критериями включения было наличие вялого пареза стопы легкой, умеренной и выраженной степени, сохраняющегося после оперативного вмешательства на поясничном отделе позвоночника в связи с вертебральной патологией у больных в возрасте от 18 до 60 лет.

Критериями исключения являлось церебральное поражение сосудистого, дегенеративного, неопластического, травматического, инфекционно-воспалительного происхождения с наличием центрального пареза нижней конечности.

Больные случайным образом были разделены на две группы: *основную*, где использовался метод рефлексотерапии (31 человек) и *сравнения* (20 пациентов). В обеих группах помощь оказывалась соглас-

но стандартам оказания медицинской помощи. Курс лечения составлял 10-12 дней и включал по показаниям и с учетом противопоказаний – кинезо-, эрго-, физиолечение, массаж, психологическую поддержку, медикаментозную терапию. Пациентам *основной группы* (ОГ) дополнительно проводилось 10 процедур инъекционной рефлексотерапии с *ипидакрина гидрохлоридом* (5 мг/мл). Среди пациентов ОГ (31 человек) в среднем возрасте 43,74 [41,95; 45,30] лет было 14 мужчин (45,2%) и 17 женщин (54,8%), а среди больных *группы сравнения* (ГС) – 20 человек в возрасте 49,75 [42,65; 56,95] лет было 12 мужчин (60%) и 8 женщин (40%). Согласно шкале реабилитационной маршрутизации у пациентов ОГ было 3,30 [2,50; 4,00] балла, как и 2й - 3,30 [2,50; 4,00] балла. Исследуемые группы были сопоставимы по выраженности двигательных расстройств. В ОГ среди пациентов было 14 лево- и 17 правосторонних парезов. В ГС 10 человек имели парез слева, 10 человек – справа.

При поступлении и выписке из клиники Ивановской медицинской академии определялись функциональные показатели больных. Использовалась «Шкала Комитета медицинских исследований» для определения силы мышц поражённой конечности (у включенных в исследование больных функция силы мышц стопы составила от 4 до 2 баллов), шкала баланса Берга и стабилметрия на платформе *ST 150* («Биомера», Москва) в позе Ромберга (в положении стоя с опущенными вниз руками) с открытыми и закрытыми глазами с европейской установкой стоп для выявления способности к поддержанию равновесия, самоопросник *EuroQol-5D* для оценки качества жизни, индекс мобильности Ривермид, индекс ходьбы Хаузера для оценки мобильности и способности к передвижению пациентов и госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии для выявления аффективных нарушений.

Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Исходные показатели тревоги и депрессии согласно Госпитальной шкале были сопоставимы в группах изучения: 6 9,70 [8,00; 12,00] баллов – в ОГ и 11,11 [9,10; 13,00] – в ГС.

Результаты и их обсуждение. Пациенты ОГ продемонстрировали статистически значимое улучшение относительно ГС по результатам «Шкалы Комитета медицинских исследований» в стопе, индекса ходьбы Хаузера и самоопросника качества жизни *EuroQol* (табл.). В ОГ к концу курса лечения улучшались показатели Шкалы баланса Берга, коррелирующие с Индексом энергозатрат с закрытыми глазами по данным статокинезиограммы, самоопросника качества жизни *EuroQol* ($p \leq 0,05$).

Таблица

Результаты функционального тестирования и стабилметрического обследования у пациентов групп изучения (представлен ряд показателей, имеющих статистически значимые различия)

| | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Поступление | Выписка | Поступление | Выписка |
| Шкала Комитета медицинских исследований, баллы | 3,5 [3,0; 3,5] | 4,5 [4,0; 5,0]* | 3,0 [3; 3,5] | 4,5 [3,5; 4,0]* |
| Шкала баланса Берга, баллы | 51,5 [44,0; 57,0] | 55,5 [50,5; 61,0]# | 49,5 [42,0; 57,5] | 52,5 [47,0; 58,5] |
| Скорость перемещения центра давления с открытыми глазами, мм/сек | 13,66 [8,20; 19,10] | 10,38 [5,80; 14,99] | 12,50 [7,10; 19,60] | 12,80 [12,00; 17,20] |
| Скорость перемещения центра давления с закрытыми глазами, мм/сек | 31,07 [6,80; 46,30] | 24,38 [10,80; 31,10] | 25,56 [6,20; 40,40] | 19,12 [16,0; 3,20] |
| Индекс энергозатрат с открытыми глазами, ед | 5,86 [4,15; 5,90] | 2,14 [1,65; 3,20] | 4,31 [3,81; 5,00] | 4,21 [3,05; 5,60] |
| Индекс энергозатрат с закрытыми глазами | 22,30 [19,10; 25,55] | 11,85 [8,20; 14,50]# | 19,38 [17,25; 24,40] | 10,05 [10,25; 19,55] |
| Индекс мобильности Ривермид, баллы | 12,0 [12,0; 13,0] | 14,0 [13,5; 14,5] | 12,0 [12,0; 13,0] | 13,0 [13,25; 14,0] |
| Индекс ходьбы Хаузера, баллы | 2,0 [1,25; 2,75] | 1,0 [1,0; 2,0]* | 2,0 [1,25; 2,75] | 2,0 [1,5; 2,0]* |
| Самоопросник качества жизни <i>EuroQol</i> , баллы | 8,0 [7,5; 8,0] | 5,5 [5,5; 6,0]*# | 8,0 [7,5; 8,0] | 7,5 [7,0; 7,5]* |

Примечание: # – отмечены статистически значимые различия среднегрупповых значений в двух зависимых выборках, * – в двух независимых

Методы рефлексотерапии широко используются в лечении и реабилитации пациентов с двигательными нарушениями при вертебральной патологии. Показана результативность применения иглоукалывания [8, 15], матричной акупунктуры [14], метода Тонгтуо Фу (метод дистальной «разблокировки») выполнялся в дистальной миофасциальной триггерной точке на тыльной стороне предплечья, а затем проводилось воздействие на проксимальные миофасциальные триггерные точки на мышцах шеи) [15] и

т.д., а так же сочетания 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 [2, 12].

Иглоукальвание было эффективным как при острой боли в пояснице, что показано в ходе систематических обзоров и метаанализа [11, 13], а так же при хроническом её характере, что показано в метаанализе байесовской сети [6]. Рефлексотерапия эффективна у пациентов с рефлекторными и компрессионными проявлениями вертебральной патологии [2].

Положительный результат давало применение корпоральной и аурикулярной рефлексотерапии с фармакопунктурой (инъекционной рефлексотерапией) [1, 4, 5, 9, 10], лазеропунктурой [2]. Само воздействие в биологически активную точку показала более высокий результат, чем введение лекарственного препарата внутримышечно [1]. Так, в случае внутримышечного введения препарата со структурно-модифицирующими свойствами суммарно продемонстрировано улучшение в 50% случаев с регрессом болевой симптоматики, а при применении традиционной китайской терапии – в 70% с уменьшением не только боли, но и улучшением психического состояния этих больных [1].

В систематическом обзоре и метаанализе показано, что фармакопунктура оказывает положительное влияние на облегчение боли и функциональное восстановление у пациентов с грыжей межпозвоночного диска поясничного отдела без каких-либо серьезных побочных эффектов [7]. Тем не менее, врачи должны быть осторожны при обобщении результатов, поскольку большинство включенных исследований имеют низкое методологическое качество и высокую гетерогенность между ними.

В нашем исследовании дополнительное применение инъекционной рефлексотерапии с ипидакрином гидрохлоридом (5мг/мл) в реабилитации пациентов с периферическими парезами, развившимися на фоне вертебральной патологии, позволило статистически улучшить показатели мышечной силы в стопе по «Шкале Комитета медицинских исследований», устойчивость больных по Шкале баланса Берга и стабилметрическим данным (Индексу энергозатрат с закрытыми глазами), возможности перемещения по Индексу ходьбы Хаузера и повысить качество жизни согласно самоопроснику *EuroQol* у пациентов основной группы.

Выводы. Применение инъекционной рефлексотерапии в комплексе реабилитационных мероприятий пациентов с периферическими парезами, сохраняющимися после оперативного вмешательства на поясничном отделе позвоночника в связи с вертебральной патологией, улучшает двигательные функции и моторные возможности больных.

Литература

1. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура в терапии пациентов с дорсопатией // Журнал «Лечащий врач». 2018. №7. С. 38–41
2. Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г., Цысляк Е.С. Рефлексотерапия болевых синдромов при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника // Сибирский медицинский журнал. Иркутск. 2013. №3. С. 32–36
3. Тычкова Н.В., Новосельский А.Н., Карманова И.В., Быков А.А., Воробьев А.В. Рефлексотерапия как часть комплексного восстановительного лечения инсульта на стационарном этапе в условиях реабилитационного центра // Вестник Ивановской медицинской академии. 2014. Т. 19, №2. С. 47–50.
4. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия). Германия: Palmarium Academic Publishing, 2012. 512 с.
5. 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.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-5.pdf> (дата обращения 06.02.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16602.
6. 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
7. 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
8. 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
9. Khadartsev A.A., Zilov V.G., Eskov V.M., Ilyashenko L.K. New effect in physiology of human nervous muscle system // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. T. 167, № 4. С. 419–423.
10. 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(1). P. 74
11. Lee J.-H., Choi T.-Y., Lee M.S., Lee H., Shin B.-C., Lee H. Acupuncture for Acute Low Back Pain: A Systematic Review // The Clinical Journal of Pain. 2013. Vol. 29(2). P. 172–185
12. 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(12). P. 1036–1042
13. 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(4). P. 46–49

14. 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(6). P. 544–548
15. Zheng H., Zhang J.-M., Wu X.-T., Xie J. Therapeutic observation on Fu's acupuncture for cervical spondylosis of vertebral artery type based on Tongtuo method // *Zhongguo Zhen Jiu = Chinese Acupuncture & Moxibustion*. 2021. Vol. 41(12). P. 1313–1316

References

1. Agasarov LG. Farmakopunktura v terapii pacientov s dorsopatiej [Pharmacopuncture in the therapy of patients with dorsopathy]. *Zhurnal «Lechashhij vrach»*. 2018;7:38-41. Russian.
2. Verhozina TK, Ippolitova EG, Cysljak ES. Refleksoterapija bolevyh sindromov pri os-teochondroze pojasnichnogo otdela pozvonochnika [Reflexotherapy of pain syndromes in osteochondrosis of the lumbar spine]. *Sibirskij medicinskij zhurnal. Irkutsk*. 2013;3:32-6 Russian.
3. Tychkova NV, Novosel'skij AN, Karmanova IV, Bykov AA, Vorob'ev AV. Refleksoterapija kak chast' kompleksnogo vosstanovitel'nogo lechenija insulta na stacionarnom jetape v uslovijah reabilitacionnogo centra [Reflexotherapy as part of the complex rehabilitation treatment of stroke at the inpatient stage in the conditions of the rehabilitation center]. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2014;19(2):47-50. Russian.
4. Khadartsev AA. Ne medikamentoznye tehnologii (refleksoterapija, girudoterapija, fitoterapija, fizioterapija) [Non-medicinal technologies (reflexology, hirudotherapy, phytotherapy, physiotherapy)]. *Germanija: Palmarium Academic Publishing*; 2012. Russian.
5. Khadartsev AA, Agasarov LG. Nemedikamentoznoe lechenie dorsopatiij (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.
6. 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
7. Byun DY, Kim H, Han SH, Kim KW, Lee JH, Chung WS, Song MY, Cho JH. Pharmacopuncture for lumbar herniated intervertebral disc: A systematic review and meta-analysis. *Elsevier- Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2021;43:101369
8. 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
9. Khadartsev AA, Zilov VG, Eskov VM, Ilyashenko LK. New effect in physiology of human nervous muscle system. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(4):419-23.
10. Kim D, Shin JS, Moon YJ, Ryu G, Shin W, Lee J, Lim S, Jeon HA, Seo JY, Wang W H., Lee JH, 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
11. Lee JH, Choi TY, Lee MS, Lee H, Shin BC, Lee H. Acupuncture for Acute Low Back Pain: A Systematic Review. *The Clinical Journal of Pain*. 2013;29(2):172-85
12. 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
13. 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):46-9
14. Xu YL, Zhang HT, Xu XM, An B, Chen HM. Clinical effects of matrix acupuncture on cervical spondylotic radiculopathy with nuchal ligament calcification. *Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion*. 2022;47(6):544-8
15. Zheng H, Zhang JM, Wu XT, Xie J. Therapeutic observation on Fu's acupuncture for cervical spondylosis of vertebral artery type based on Tongtuo method. *Zhongguo Zhen Jiu = Chinese Acupuncture & Moxibustion*. 2021;41(12):1313-6.

Библиографическая ссылка:

Ястребцева И.П., Агасаров Л.Г., Белова В.В., Блеклов С.В., Кюрюглиева Э.Т. Значимость рефлексотерапии в реабилитации пациентов с периферическими парезами при вертеброгенных заболеваниях // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022. №6. Публикация 3-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-10.pdf> (дата обращения: 19.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-10. EDN DFUGNP*

Bibliographic reference:

Yastrebtseva IP, Agasarov LG, Belova VV, Bleklov SV, Kyuryuglieva ET. Znachimost' refleksoterapii v reabilitacii pacientov s perifericheskimi parezami pri vertebrogennyh zabolevaniyah [The importance of reflexotherapy in the rehabilitation of patients with peripheral paresis in vertebrogenic diseases]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2022 [cited 2022 Dec 19];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-10.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-10. EDN DFUGNP

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY



СТАНДАРТИЗАЦИЯ ИЗМЕРЕНИЙ ПРИ ПОМОЩИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА ВО ВРЕМЯ ПРИЁМА ДОБАВОК КРЕАТИНА

А.В. МЕШТЕЛЬ, А.Б. МИРОШНИКОВ, А.В. СМОЛЕНСКИЙ

ФГБОУ ВО «Российский Университет Спорта «ГЦОЛИФК»,
Сиреневый бул., д. 4, стр. 1, г. Москва, 105122, Россия

Аннотация. Введение. Добавки моногидрата *креатина* регулярно изучаются в исследованиях. В частности, рассматривается влияние этих добавок на состав тела – мышечную, жировую массу, уровень жидкости организма. Нами не было найдено данных о том, как приём *креатина* влияет на показатели биоимпедансного анализа. Были зафиксированы увеличения мышечной массы и уровня жидкости в организме, однако, другие параметры в исследованиях рассматриваются редко. **Цель исследования** – изучение влияния приёма добавок моногидрата *креатина* на показатели биоимпедансного анализа. **Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 8 здоровых мужчин в возрасте от 19 до 30 лет, участники допускались к эксперименту, если они не употребляли *креатин* минимум последний месяц. Они каждые три дня приезжали на обследование в течение 12 дней. Состав тела анализировался на устройстве для биоимпедансного анализа МЕДАСС ABC-01 (Россия), масса тела измерялась на напольных весах *Vitek VT-8078* (Китай). Измерения стандартизировались и проводились через два часа после приёма пищи, во время исследования участники избегали интенсивные физические нагрузки и алкоголь. Во время каждого измерения определялись 12 различных показателей. Были рассчитаны дозировки *креатина* и выданы в индивидуальных порционных пакетах. Участники принимали каждое утро 0,05 г *креатина*. **Результаты, их обсуждение и заключение.** Биоимпедансный анализ – один из наиболее популярных инструментов для оценки состава тела, обладающий высокой чувствительностью, но требует серьезной стандартизации во время исследований. Приём *креатина* может изменять показатели состава тела. Для исключения некорректных данных, на основании полученных результатов, рекомендовано проводить измерение состава тела на 6 день приёма *креатина*, поскольку в этот день показатели состава тела подвергаются наименьшим изменениям. Требуются дополнительные исследования в данной области.

Ключевые слова: биоэлектрический импедансный анализ, добавки *креатина*, показатели состава тела.

STANDARDIZATION OF MEASUREMENTS USING BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS DURING CREATINE SUPPLEMENTATION

A.V. MESHTEL, A.B. MIROSHNIKOV, A.V. SMOLENSKY

Federal State Budgetary Educational Institution Of Higher Education «Russian University Sport «SCOLIPE»,
Lilac Blvd., 4, p. 1, Moscow, 105122, Russia

Abstract. Introduction. Creatine monohydrate supplements are regularly studied in studies. In particular, the effect of these supplements on body composition – muscle, fat mass, body fluid level is considered. We have not found any data on how creatine intake affects bioimpedance analysis indicators. Increases in muscle mass and body fluid levels have been recorded, however, other parameters are rarely considered in studies. **The aim of the study** was to study the effect of taking creatine monohydrate supplements on bioimpedance analysis indicators. **Materials and methods of research.** The study involved 8 healthy men aged 19 to 30 years, participants were admitted to the experiment if they had not consumed creatine for at least the last month. They came for examination every three days for 12 days. Body composition was analyzed on the MEDASS ABC-01 bioimpedance analysis device (Russia), body weight was measured on Vitek VT-8078 floor scales (China). Measurements were standardized and carried out two hours after meals, during the study, participants avoided intense physical activity and alcohol. During each measurement, 12 different indicators were determined. Creatine dosages were calculated and given out in individual portion packs. The participants took 0.05 g of creatine every morning. **Results, their discussion and conclusion.** Bioimpedance analysis is one of the most popular tools for assessing body composition, which has a high sensitivity, but requires serious standardization during research. Taking creatine can change the indicators of body composition. To exclude incorrect data, based on the results obtained, it is recommended to measure body composition on the 6th day of creatine intake, since on this day the body composition indicators undergo the least changes. Additional research in this area is required.

Keywords: bioelectric impedance analysis, creatine supplements, body composition indicators.

Введение. Добавки моногидрата креатина регулярно изучаются в исследованиях. В частности, рассматривается влияние этих добавок на состав тела – мышечную, жировую массу, уровень жидкости организма и т.д., при помощи биоэлектрического импедансного анализа (БИА) [5, 6]. Из-за высокой популярности моногидрата креатина, исследования на спортсменах могут включать участников, принимающих данную добавку во время эксперимента, однако, нами не было найдено данных о том, как приём креатина влияет на показатели БИА. Исследование Kilduff и соавт. 2007 г. – сравнили различные методы оценки состава тела во время приёма добавок креатина, однако, различий в методах найдено не было [9]. Были зафиксированы увеличения мышечной массы и уровня жидкости в организме [1-4], однако, другие параметры в исследованиях рассматриваются редко.

Цель исследования – изучение влияния приёма добавок моногидрата креатина на показатели биоэлектрического импедансного анализа.

Материалы и методы. Исследование проходило на базе Российского Университета Спорта «ГЦОЛИФК», в октябре 2022 г.

Участники исследования. В исследовании приняли участие здоровые мужчины в возрасте от 19 до 30 лет ($n=8$). Участники допускались к эксперименту, если они не употребляли креатин минимум последний месяц.

Оборудование и организация исследования. Участники каждые три дня приезжали на базу исследования для измерения в течение 12 дней. Для оценки состава тела использовался БИА МЕДАСС АВС-01 (Россия), с использованием одноразовых плёночных электродов FIAB 22×34 мм (Италия). Для измерения массы тела использовались напольные весы Vitek VT-8078 (Китай). Измерения стандартизировались в соответствии с руководством к МЕДАСС АВС-01 и проводились минимум через два часа после приёма пищи; на протяжении всего исследования участники воздерживались от интенсивных физических нагрузок и алкоголя.

Во время каждого измерения, фиксировались 12 показателей: масса тела (МТ), общая жидкость (ОЖ), внутриклеточная жидкость (ВКЖ), внеклеточная жидкость (ВНЖ), скелетно-мышечная масса (СММ), процент жировой ткани (ПЖТ), активная клеточная масса (АКМ), тощая масса тела (ТМТ), общая минеральная масса (ОММ), минеральная масса мягких тканей (МММТ), минеральная масса костей (ММК), фазовый угол (ФУ).

Диета и приём креатина. В ходе эксперимента участники придерживались изокалорийной диеты. Расчеты участники вели самостоятельно, при помощи программного обеспечения FatSecret (США). После первичных замеров, были рассчитаны дозировки креатина и выданы в индивидуальных порционных пакетах. Участники принимали каждое утро 0,05 г креатина (R-Line Nutrition, Россия) на 1 кг массы тела, что составляло примерно 5 г креатина в сутки, смешанного с 300 мл воды.

Статистический анализ. Статистическая значимость различий в группе была проверена с помощью T-теста Уилкоксона. Все расчеты проводились с помощью пакета Statistica 10 (StatSoft, США). Уровень достоверности $P<0,05$ был признан статистически значимым.

Результаты и их обсуждение. Первичные измерения и данные участников представлены в табл. 1.

Таблица 1

Первичные данные участников исследования

| | | | |
|----------------|--------------------|----------|-------------------|
| Возраст, лет | 24,5 [22,3; 27,3] | СММ, кг | 35,7 [34,5; 37,7] |
| Длина тела, см | 181,5 [178,5; 191] | ПЖТ, % | 19,6 [15,6; 22,8] |
| ОТ, см | 84,5 [77; 89,9] | ТМТ, кг | 65,6 [61,9; 70,3] |
| ОБ, см | 104,5 [96; 108] | АКМ, кг | 39 [36,7; 41,4] |
| МТ, кг | 82,4 [71,6; 90,7] | ОММ, кг | 3,47 [3,18; 3,73] |
| ОЖ, л | 48 [45,3; 51,5] | МММТ, кг | 0,65 [0,61; 0,7] |
| ВКЖ, л | 29,2 [27,7; 31,1] | ММК, кг | 2,85 [2,56; 2,98] |
| ВНЖ, л | 19 [17,5; 20,4] | ФУ, ° | 7,14 [6,51; 8,11] |

Примечание: ОТ – Обхват Талии, ОБ – Обхват Бёдер, МТ – Масса Тела, ОЖ – Общая Жидкость, ВКЖ – Внутриклеточная Жидкость, ВНЖ – Внеклеточная Жидкость, СММ – Скелетно-Мышечная Масса, ПЖТ – Процент Жировой Ткани, ТМТ – Тощая Масса Тела, АКМ – Активная Клеточная Масса, ОММ – Общая Минеральная масса, МММТ – Минеральная Масса Мягких Тканей, ММК – Минеральная Масса Костей, ФУ – Фазовый Угол. Средние значения представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль]

Данные, полученные в результате эксперимента, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты влияния креатина на показатели измерения биоэлектрического импеданса

| Показатели | День 3 | День 6 | День 9 | День 12 |
|------------|---------------------|-------------------|----------------------|---------------------|
| МТ, кг | 83,1 [71,9; 91,6] | 84 [72,2; 92,7] | 83,2 [73; 92,9] | 83,3 [71,9; 92,2] |
| ОЖ, л | 48,8 [47; 54,6] * | 49,1 [46,4; 55,2] | 50,1 [46,03; 54,6] * | 48,4 [46,3; 53,6] * |
| ВКЖ, л | 29,7 [28,6; 33,4] | 30 [28,2; 33,5] | 30,1 [28,3; 33,2] | 29,4 [28,7; 32,2] |
| ВНЖ, л | 19,4 [18,6; 21,3] * | 19,5 [18,3; 21,5] | 20 [18; 21,4] * | 19,1 [18,1; 20,9] |
| СММ, кг | 37 [35,4; 40] | 37,5 [34,6; 40,9] | 37,7 [34,2; 40,1] * | 36,4 [34,8; 38,8] |
| ПЖТ, % | 19,1 [15,3; 21,9] | 19,7 [14,3; 21,3] | 17,7 [13,5; 22,6] | 20,5 [14,8; 22,2] |
| ТМТ, кг | 66,7 [64,2; 74,6] | 67,1 [63,4; 75,4] | 68,4 [62,8; 74,5] * | 66,1 [63,7; 72,7] |
| АКМ, кг | 39,4 [36,6; 45,8] | 39,4 [38,1; 44,7] | 39,9 [38,2; 44,7] | 39,3 [38,1; 41,8] |
| ОММ, кг | 3,6 [3,43; 3,88] | 3,55 [3,32; 3,91] | 3,65 [3,25; 3,89] | 3,5 [3,28; 3,87] |
| МММТ, кг | 0,66 [0,64; 0,75] | 0,67 [0,63; 0,75] | 0,68 [0,63; 0,74] * | 0,69 [0,64; 0,72] * |
| ММК, кг | 2,85 [2,74; 3,13] | 2,87 [2,7; 3,16] | 2,95 [2,64; 3,16] * | 2,82 [2,65; 3,14] |
| ФУ, ° | 7,29 [6,67; 7,79] | 7,41 [7,25; 7,64] | 7,55 [6,95; 7,71] | 7,22 [6,9; 7,79] |

Примечание: МТ – Масса Тела, ОЖ – Общая Жидкость, ВКЖ – Внутриклеточная Жидкость, ВНЖ – Внеклеточная Жидкость, СММ – Скелетно-Мышечная Масса, ПЖТ – Процент Жировой Ткани, ТМТ – Тощая Масса Тела, АКМ – Активная Клеточная Масса, ОММ – Общая Минеральная Масса, МММТ – Минеральная Масса Мягких Тканей, ММК – Минеральная Масса Костей, ФУ – Фазовый Угол, * – Достоверные различия с первичными измерениями (при $P < 0,05$). Средние значения представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль]

Наше исследование показало, что добавки *креатина* могут влиять на показатели БИА в большей или меньшей степени, в зависимости от исследуемого параметра. Это наталкивает на мысль о том, что приём добавок необходимо учитывать при анализе состава тела данным методом для улучшения стандартизации измерений в исследованиях.

Масса тела. Несмотря на данные, указывающие на изменение массы тела в связи с приёмом *креатина* [7, 10], уровень массы тела в нашем исследовании достоверно не изменялся (рис. 1). Это может быть связано с относительно небольшой дозировкой (~4-5 г в сутки), и с небольшим сроком эксперимента (12 дней). Причина, кроме того, может быть в перерывах между измерениями. Вероятно, изменение показателей (ОЖ, ВНЖ, ММТ и т.д.) носит волнообразный характер, что будет видно ниже, и дни мониторинга состава тела приходились именно на момент снижения массы тела.

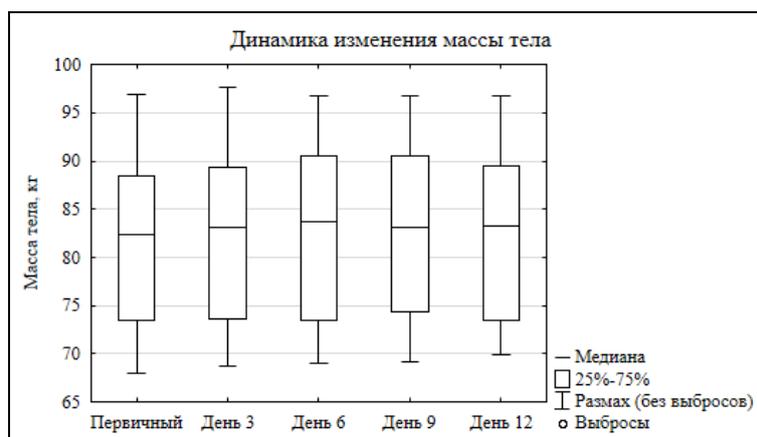


Рис. 1. Динамика изменения массы тела

Уровень жидкости в организме. Влияние *креатина* на уровень жидкости в организме изучалось [5, 8], и продолжает изучаться до сих пор. Многие исследования отмечали влияние добавок *креатина моногидрата* на уровень гидратации организма и увеличение жидкости в мышцах и тканях. Согласно

данным нашего исследования, *креатин* способствует увеличению общей жидкости на 3 ($P=0,049$), 9 ($P=0,036$) и 12 дни ($P=0,036$), на 6 день наблюдается спад жидкости, что придаёт динамике волнообразный характер (рис. 2). ВНЖ достоверно изменялась на 3 день ($P=0,049$) и на 9 день ($P=0,035$). В другие дни достоверных различий с первичными измерениями обнаружено не было (рис. 3). Динамика изменения ВКЖ не отразила достоверных изменений на протяжении всего эксперимента (рис. 4).

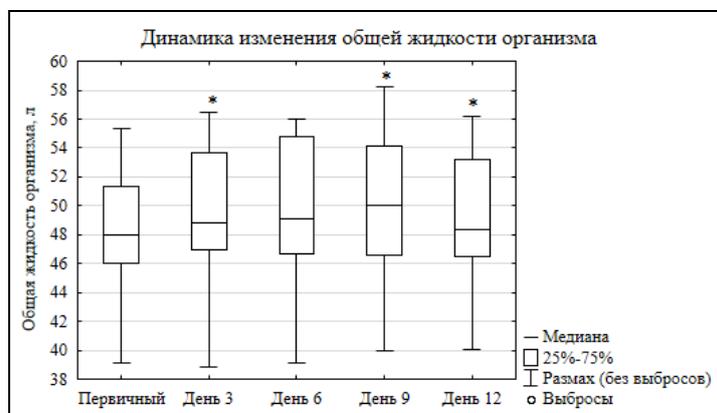


Рис. 2. Динамика изменения общей жидкости организма

Примечание: * – Достоверные различия с первичными измерениями (при $P<0,05$)

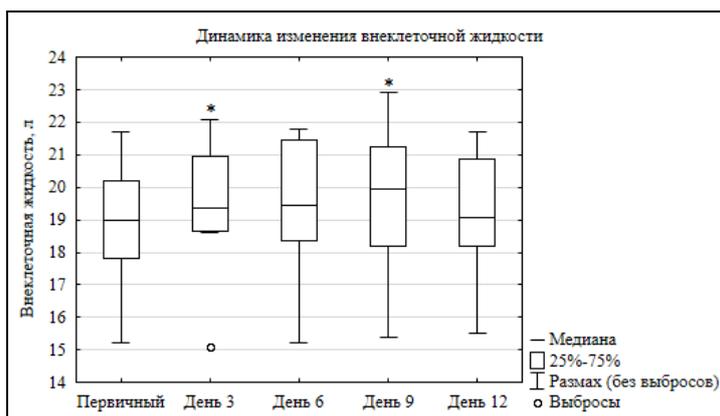


Рис. 3. Динамика изменения внеклеточной жидкости организма

Примечание: * – Достоверные различия с первичными измерениями (при $P<0,05$)

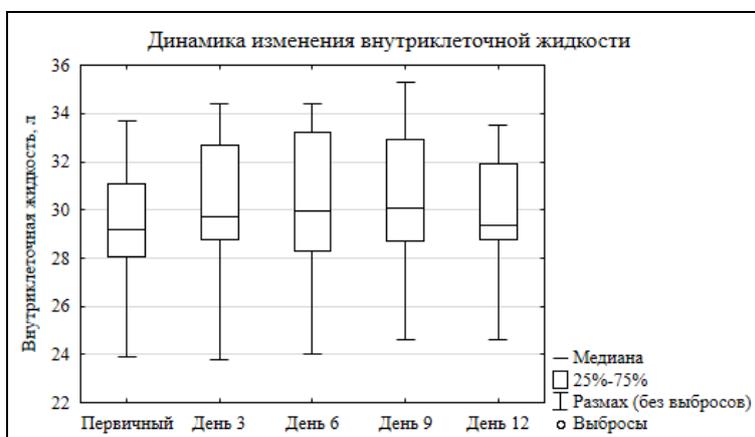


Рис. 4. Динамика изменения внутриклеточной жидкости организма

Показатели мышечной и жировой массы. Как правило, исследования не указывают на влияние креатина на уровень жировой массы, если приём креатина не совмещен с дефицитом калорий. По результатам оценки динамики жировой массы, при изокалорийной диете, показатель процента жировой массы тела достоверно не изменялся на протяжении всего времени эксперимента не изменялся (рис. 5).

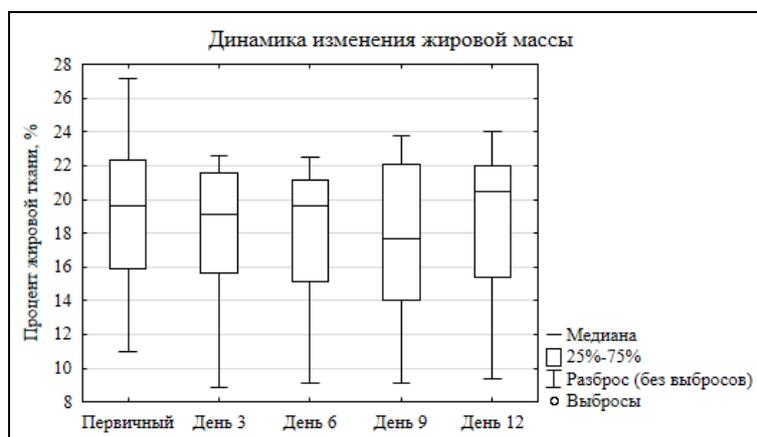


Рис. 5. Динамика изменения жировой массы

Что касается мускулатуры, нами было обнаружено резкое увеличение значений скелетно-мышечной массы на 9 день ($P=0,043$) приёма добавок креатина (рис. 6). Вероятно, это могло быть связано с увеличением ВКЖ, что было неразличимо для БИА, и отразилось в виде увеличения СММ. Вместе с увеличением СММ, наблюдаемым во время измерения, также на 9 день ($P=0,035$) было увеличение ТМТ (рис. 7).

Активная клеточная масса. Значения АКМ в группе участников не изменялись достоверно на протяжении всех 12 дней эксперимента, что показывает, что креатин не влияет на данные показатели биоэлектрического импеданса (рис. 8).

Фазовый угол. Как и в случае с АКМ, показатели значения ФУ не подверглись достоверным изменениям на протяжении всего эксперимента, однако, график отображает резкие изменения в динамике (рис. 9), поэтому результаты следует интерпретировать с осторожностью.

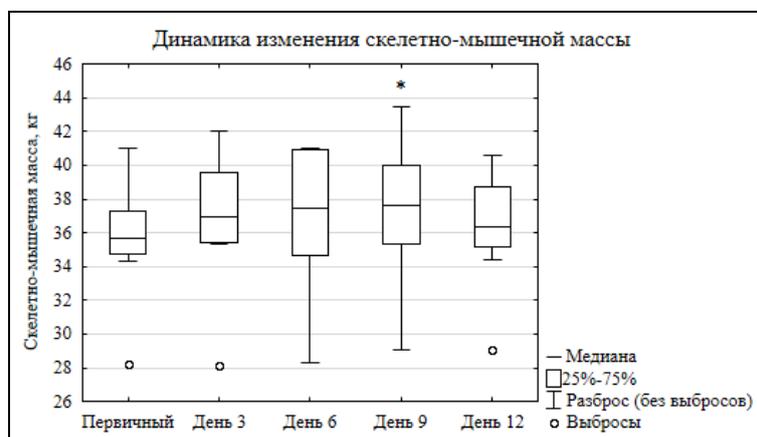


Рис. 6. Динамика изменения скелетно-мышечной массы

Примечание: * – Достоверные различия с первичными измерениями (при $P<0,05$)

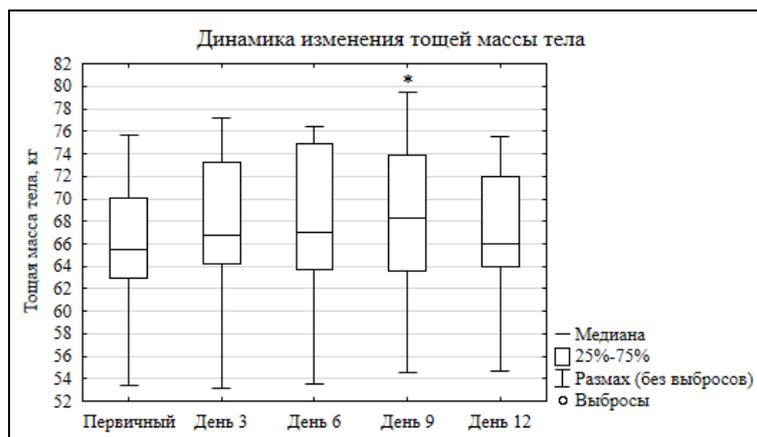


Рис. 7. Динамика изменения тощей массы тела

Примечание: * – Достоверные различия с первичными измерениями (при $P < 0,05$)

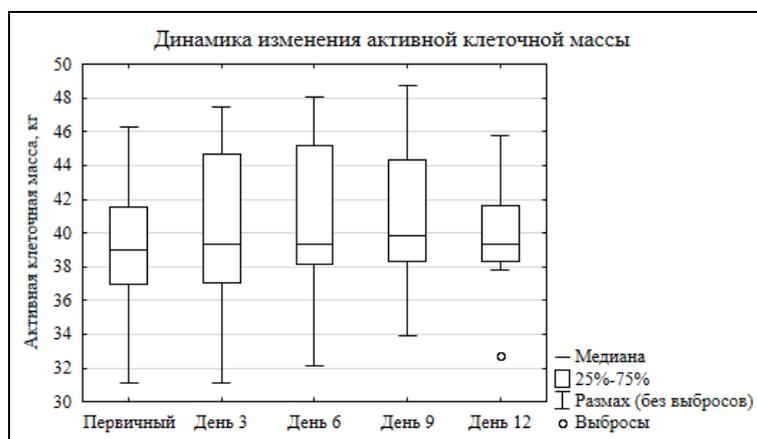


Рис. 8. Динамика изменения активной клеточной массы

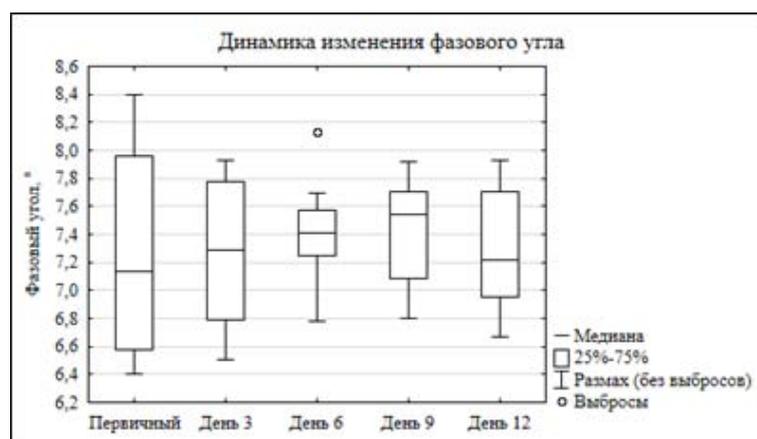


Рис. 9. Динамика изменения фазового угла

Минеральная масса организма. Показатели минеральной массы организма в исследованиях добавок креатина фигурируют крайне редко, однако, их рассмотрение в контексте влияния креатина на показатели биоэлектрического импеданса позволяет дать более комплексную оценку. Так, в результате эксперимента, ОММ достоверно не изменялось на протяжении всего периода приёма креатина (рис. 10). Но, с другой стороны, показатель МММТ (рис. 11) достоверно вырос на 9 ($P=0,042$) и на 12 ($P=0,034$) дни. Это может быть следствием, с одной стороны, увеличения уровня жидкости в миоцитах, что делает концентрацию минеральных солей выше, а с другой стороны – это может быть ошибкой измерения, к

которой привела сама добавка креатина. Показатели ММК (рис. 12) также достоверно выросли на 9 день приема креатина ($P=0,042$). На данный момент, влияние креатина на уровень МММТ и ММК требует более глубокого изучения в дальнейших исследованиях, так как, в настоящее время, данных по этому вопросу недостаточно.

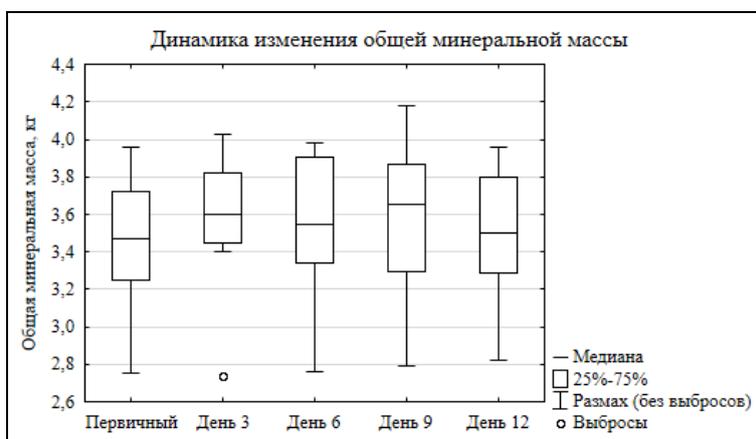


Рис. 10. Динамика изменения общей минеральной массы

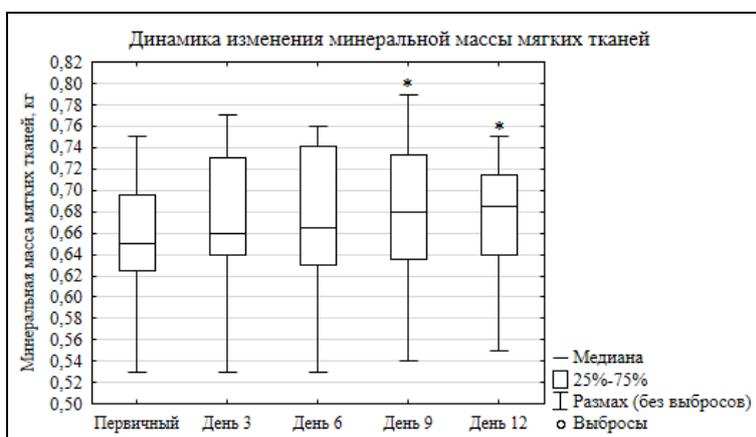


Рис. 11. Динамика изменения минеральной массы мягких тканей

Примечание: * – Достоверные различия с первичными измерениями (при $P<0,05$)

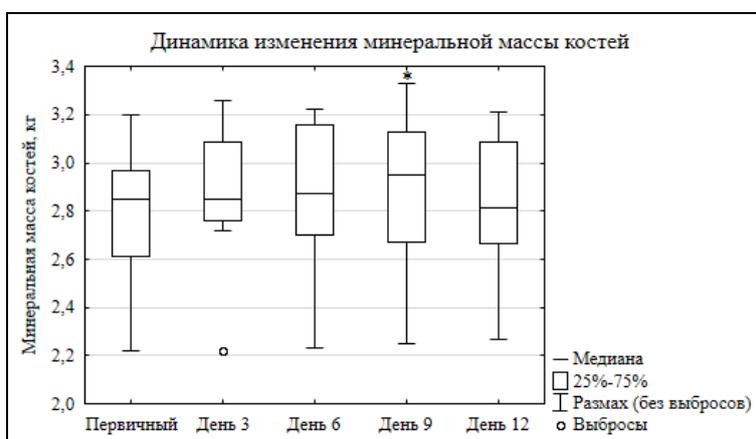


Рис. 12. Динамика изменения минеральной массы костей

Примечание: * – Достоверные различия с первичными измерениями (при $P<0,05$)

Недостатки исследования. Главным недостатком данного исследования является использование только одного аппарата БИА «рука-нога». Также, необходимо провести исследование с большей выборкой и привлечением контрольной группой, чтобы получить более убедительные доказательства. Другим недостатком является отсутствие непрерывного мониторинга, так как анализ один раз в три дня не отображает полную динамику изменения наблюдаемых показателей.

Заключение. БИА – один из наиболее популярных инструментов для оценки состава тела, который обладает высокой чувствительностью, и требует серьезной стандартизации во время проведения исследований. Наше исследование показало, что приём *креатина* может изменять показатели состава тела.

Для избежания некорректных данных, на основании полученных результатов, рекомендуется проводить измерение состава тела при помощи БИА «рука-нога» на 6 день приёма *креатина*, так как в этот день показатели состава тела подвергаются наименьшим изменениям. Такие показатели как ПЖТ, АКМ, ФУ, ОММ не подвергались изменениям на протяжении всего эксперимента, однако, эту информацию следует использовать с осторожностью. Требуются дополнительные исследования в данной области.

Литература

1. Almeida D., Colombini A., Machado M. Creatine supplementation improves performance, but is it safe? Double-blind placebo-controlled study // J Sports Med Phys Fitness. 2020. №60(7). P. 1034–1039. DOI: 10.23736/S0022-4707.20.10437-7
2. Andre T.L., Gann J.J., McKinley-Barnard S.K., Willoughby D.S. Effects of five weeks of resistance training and relatively-dosed creatine monohydrate supplementation on body composition and muscle strength, and whole-body creatine metabolism in resistance-trained males. International Journal of Kinesiology & Sports Science. 2020. №4 (2). P. 27–35. DOI: 10.7575/aiac.ijkss.v.4n.2p.27
3. Antonio J., Candow D.G., Forbes S.C., Gualano B., Jagim A.R., Kreider R.B., Rawson E.S., Smith-Ryan A.E., VanDusseldorp T.A., Willoughby D.S., Ziegenfuss T.N. Common questions and misconceptions about creatine supplementation: what does the scientific evidence really show? // J Int Soc Sports Nutr. 2021. №18(1). P. 13. DOI: 10.1186/s12970-021-00412-w
4. Backx E.M.P., Hangelbroek R., Snijders T., Verscheijden M.L., Verdijk L.B., de Groot L.C.P.G.M., van Loon L.J.C. Creatine Loading Does Not Preserve Muscle Mass or Strength During Leg Immobilization in Healthy, Young Males: A Randomized Controlled Trial // Sports Med. 2017. №47(8). P. 1661–1671. DOI: 10.1007/s40279-016-0670-2
5. Deminice R., Rosa F.T., Pfrimer K., Ferrioli E., Jordao A.A., Freitas E. Creatine Supplementation Increases Total Body Water in Soccer Players: a Deuterium Oxide Dilution Study // Int J Sports Med. 2016. №37(2). P. 149–153. DOI: 10.1055/s-0035-1559690
6. Eliot K.A., Knehans A.W., Bemben D.A., Witten M.S., Carter J., Bemben M.G. The effects of creatine and whey protein supplementation on body composition in men aged 48 to 72 years during resistance training // J Nutr Health Aging. 2008. №12(3). P. 208–212. DOI: 10.1007/BF02982622
7. Izquierdo M., Ibañez J., González-Badillo J.J., Gorostiaga E.M. Effects of creatine supplementation on muscle power, endurance, and sprint performance // Med Sci Sports Exerc. 2002. №34(2). P. 332–343. DOI: 10.1097/00005768-200202000-00023
8. Jurado-Castro J.M., Campos-Pérez J., Vilches-Redondo M.Á., Mata F., Navarrete-Pérez A., Ranchal-Sanchez A. Morning versus Evening Intake of Creatine in Elite Female Handball Players // Int J Environ Res Public Health. 2021. №19(1). P. 393. DOI: 10.3390/ijerph19010393
9. Kilduff L.P., Lewis S., Kingsley M.I., Owen N.J., Dietz R.E. Reliability and detecting change following short-term creatine supplementation: comparison of two-component body composition methods // J Strength Cond Res. 2007. №21(2). P. 378–384. DOI: 10.1519/R-19245.1
10. Wang C.C., Fang C.C., Lee Y.H., Yang M.T., Chan K.H. Effects of 4-Week Creatine Supplementation Combined with Complex Training on Muscle Damage and Sport Performance // Nutrients. 2018. №10(11). P. 1640. DOI: 10.3390/nu10111640.

References

1. Almeida D, Colombini A, Machado M. Creatine supplementation improves performance, but is it safe? Double-blind placebo-controlled study. J Sports Med Phys Fitness. 2020;60(7):1034-9. DOI: 10.23736/S0022-4707.20.10437-7
2. Andre TL, Gann JJ, McKinley-Barnard SK & Willoughby DS. Effects of five weeks of resistance training and relatively-dosed creatine monohydrate supplementation on body composition and muscle strength, and whole-body creatine metabolism in resistance-trained males. International Journal of Kinesiology & Sports Science. 2020;4 (2):27-35. DOI: 10.7575/aiac.ijkss.v.4n.2p.27
3. Antonio J, Candow DG, Forbes SC, Gualano B, Jagim AR, Kreider RB, Rawson ES, Smith-Ryan AE, VanDusseldorp TA, Willoughby DS, Ziegenfuss TN. Common questions and misconceptions about creatine

supplementation: what does the scientific evidence really show? *J Int Soc Sports Nutr.* 2021;18(1):13. DOI: 10.1186/s12970-021-00412-w

4. Backx EMP., Hangelbroek R, Snijders T, Verscheijden ML, Verdijk LB, de Groot LCPGM, van Loon LJC. Creatine Loading Does Not Preserve Muscle Mass or Strength During Leg Immobilization in Healthy, Young Males: A Randomized Controlled Trial. *Sports Med.* 2017;47(8):1661-71. DOI: 10.1007/s40279-016-0670-2

5. Deminice R, Rosa FT, Pfrimer K, Ferrioli E, Jordao AA, Freitas E. Creatine Supplementation Increases Total Body Water in Soccer Players: a Deuterium Oxide Dilution Study. *Int J Sports Med.* 2016;37(2):149-53. DOI: 10.1055/s-0035-1559690

6. Eliot KA, Knehans AW, Bembem DA, Witten MS, Carter J, Bembem MG. The effects of creatine and whey protein supplementation on body composition in men aged 48 to 72 years during resistance training. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(3):208-12. DOI: 10.1007/BF02982622

7. Izquierdo M, Ibañez J, González-Badillo JJ, Gorostiaga EM. Effects of creatine supplementation on muscle power, endurance, and sprint performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(2):332-43. DOI: 10.1097/00005768-200202000-00023

8. Jurado-Castro JM, Campos-Pérez J, Vilches-Redondo MÁ, Mata F, Navarrete-Pérez A, Ranchal-Sanchez A. Morning versus Evening Intake of Creatine in Elite Female Handball Players. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;19(1):393. DOI: 10.3390/ijerph19010393

9. Kilduff LP, Lewis S, Kingsley MI, Owen NJ, Dietzig RE. Reliability and detecting change following short-term creatine supplementation: comparison of two-component body composition methods. *J Strength Cond Res.* 2007;21(2):378-84. DOI: 10.1519/R-19245.1

10. Wang CC, Fang CC, Lee YH, Yang MT, Chan KH. Effects of 4-Week Creatine Supplementation Combined with Complex Training on Muscle Damage and Sport Performance. *Nutrients.* 2018;10(11):1640. DOI: 10.3390/nu10111640.

Библиографическая ссылка:

Мештель А.В., Мирошников А.Б., Смоленский А.В. Стандартизация измерений при помощи биоэлектрического импедансного анализа во время приёма добавок креатина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 3-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-11.pdf> (дата обращения: 20.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-11. EDN TXZBLE*

Bibliographic reference:

Meshtel AV, Miroshnikov AB, Smolensky AV. Standartizacija izmerenij pri pomoshhi biojelektricheskogo impedansnogo analiza vo vremja prijoma dobavok kreatina [Standardization of measurements using bioelectrical impedance analysis during creatine supplementation]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2022 [cited 2022 Dec 20];6 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-11.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-11. EDN TXZBLE

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY



БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СЕРТОНИНА
(обзорная статья)

М.Д. КАРКУСОВА^{*,**}

^{*}ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова»,
ул. Ватутина д.44-46, г. Владикавказ, 362025, Россия

^{**}ГБОУ «Республиканский физико-математический лицей-интернат»,
ул. Минина, д.15, г. Владикавказ, 362021, Россия, e-mail: meghi.96@mail.ru

Аннотация. Сложный и многофакторный характер действия серотонина имеет мультиорганный физиологический механизм. Комплексность продемонстрирована тем, что серотонин и серотониновые рецепторы выполняют критически важные функции во многих системах органов человека за пределами центральной нервной системы, включая регуляцию эндокринных и метаболических процессов, желудочно-кишечного тракта и легочной физиологии, сердечно-сосудистой системы и гемостаза. Это означает, что разработчикам новых серотониновых препаратов необходимо учитывать роль серотонина и его рецепторов в физиологии систем организма. *Целью данной статьи* являлся обзор последних данных зарубежной и отечественной литературы о широком спектре биологического действия серотонина в физиологии и патофизиологии. Показан обмен серотонина в организме как гормона в желудочно-кишечном тракте и как нейромедиатора в головном мозге. Отмечено его участие в регуляции моторики тонкого кишечника, действие на сердечнососудистую систему. Сообщается о роли серотонинергических рецепторов, а также об их гетерогенном воздействии на физиологические и биохимические процессы организма. Представлены результаты о воздействии серотонина на центральную нервную систему, в особенности, на передний мозг, мозжечок и ствол мозга. Представлены основные механизмы воздействия серотонинергических препаратов при психопатологических расстройствах. Серотониновая система выделяется как основная перспективная мишень терапевтического воздействия при неврологических и психологических расстройствах. Таким образом, большой спектр биологической значимости серотонина в патофизиологии, обозначает этот энтерамин актуальным лекарственным средством в терапии для восполнения серотониновой недостаточности.

Ключевые слова: серотонин, нейромедиатор, рецепторы, желудочно-кишечный тракт, депрессия.

BIOLOGICAL EFFECTS OF SEROTONIN
(review article)

M.D. KARKUSOVA^{*,**}

^{*}Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North Ossetian State University named after K.L. Khetagurova, st. Vatutina d.44-46, 362025, Vladikavkaz, Russia

^{**}GBOU "Republican Physics and Mathematics Lyceum-Boarding",
st. Minina 15, 362021, Vladikavkaz, Russia, e-mail: meghi.96@mail.ru

Abstract. The complex and multifactorial nature of the action of serotonin has a multi-organ physiological mechanism. The complexity is demonstrated by the fact that serotonin and serotonin receptors perform critical functions in many human organ systems outside the central nervous system, including the regulation of endocrine and metabolic processes, gastrointestinal tract and pulmonary physiology, cardiovascular system and hemostasis. This means that the developers of new serotonin drugs need to take into account the role of serotonin and its receptors in the physiology of body systems. *The purpose of this article* was to review the latest data from foreign and domestic literature on a wide range of biological effects of serotonin in physiology and pathophysiology. The exchange of serotonin in the body as a hormone in the gastrointestinal tract and as a neurotransmitter in the brain is shown. Its participation in the regulation of the motility of the small intestine, the effect on the cardiovascular system was noted. The role of serotonergic receptors is reported, as well as their heterogeneous effect on the physiological and biochemical processes of the body. Results are presented on the effects of serotonin on the central nervous system, in particular on the forebrain, cerebellum and brainstem. The main mechanisms of action of serotonergic drugs in psychopathological disorders are presented. The serotonin system stands out as the main promising target for therapeutic intervention in neurological and psychological disorders. Thus, the wide range of biological significance of serotonin in pathophysiology makes this enteramine a topical drug in therapy to compensate for serotonin deficiency.

Key words: serotonin, neurotransmitter, receptors, gastrointestinal, depression.

Введение. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) является биогенным амином и выступает в роли медиатора нервной системы. Другая функция данной молекулы заключается в том, что он выполняет функцию гормона. В головном мозге позвоночных тела серотонинергических нейронов найдены в стенке третьего желудочка и в древней стволовой части, где входят в состав т.н. ядер шва; их отростки иннервируют обширные области *центральной нервной системы* (ЦНС). Серотонинергические нейроны ядер шва участвуют в регуляции многих форм поведения, процессов сна, терморегуляции и др. Как гормон, 5-НТ регулирует моторику желудочно-кишечного тракта, выделение слизи, препятствует кровопотере (вызывая спазм поврежденного сосуда) и выполняет др. функции [3].

Впервые 5-НТ был выделен итальянским химиком и фармакологом В. Эрспамером в 1935 году из слизистой оболочки кишечника кролика и получил изначальное название «энтерамин». Тогда же было установлено, что выделенное вещество способствует сокращению гладкой мускулатуры. В 1948 году М. Раппорт, А. Грин и И. Пейдж публикуют работу о том, что они выделили соединение из бычьей слюны, имеющее сосудосуживающее свойство, и авторы дают ему свое название – серотонин [23]. В последующие годы исследователями из компании «Upjohn Pharmaceuticals» было установлено, что оба выделенных соединения имеют одну и ту же химическую структуру и являются 5-гидрокситриптамином. В 1953 году Б. Твэрег и И. Пейдж показали, что этот амин также является нейромедиатором и локализуется в головном мозге млекопитающих.

При изучении серотониновой системы исследователями изначально не предполагалось, что серотонин участвует в большом числе физиологических процессов организма млекопитающих. Позже было выявлено его воздействие на пищевое поведение, терморегуляцию, перистальтику кишечника, моторику гладких мышц (бронхи, матка), работу симпатической и парасимпатической нервной системы, состояние (тонус) сосудов сердца и опосредует выраженность психических проявлений, таких как беспокойство, депрессия и ряд других [16].

Обмен серотонина. Синтез серотонина протекает на тканевом уровне в аргентаффиновых и *энтерохромаффиновых клетках* (ЕС) стенок ЖКТ и ЦНС (головной и спинной мозг).

В качестве *гормона* серотонин синтезируется преимущественно в ЕС желудочно-кишечного тракта (до 90% от общего уровня 5-НТ) [12], играя центральную роль в регуляции моторики тонкого кишечника, секреции соляной кислоты, обмене анионов (в первую очередь – хлора и бикарбонатов) [9, 23]. Под воздействием кислотно-пептических факторов в ЕС клетках двенадцатиперстной кишки происходит усиленная выработка серотонина, что обеспечивает острый секретогенный эффект и способствует увеличению амплитуды сокращений желудка и дуоденума [9, 29].

Одну из основ этиопатогенеза заболеваний ЖКТ составляет нарушение обмена серотонина. На фоне приема серотонина или его прекурсора – триптофана у пациентов с болезнью Крона значительно снижается острота патологии и быстрее достигается период ремиссии [27].

В экспериментах показано [20], что при введении серотонина животным, значительным образом нормализуется *микробиом кишечника*. Это открывает новые перспективы в лечении воспалительных заболеваний кишечника, которые только в экономически развитых странах составляют 1398 случаев на 100 000 населения [9, 25].

Высвобождение серотонина из энтерохромаффиновых клеток в систему portalного кровообращения сопровождается его быстрой абсорбцией тромбоцитами; остаточные количества подвергаются метаболизму в печени до 5-гидроксииндолуксусной кислоты [12]. Неметаболизированный в печени серотонин попадает в легкие, где оказывает регулирующее воздействие на легочное сосудистое сопротивление, что особенно важно на этапе рождения детей [17]. Биологическая функция гормона, включенного в кровяные пластинки, заключается, прежде всего, в вазодилатирующем эффекте (за счет усиления продукции оксида азота) и в вазоконстрикции – при повреждении капилляров и образовании тромбов [19]. Сосудистая сеть испытывает регулирующее влияние циркулирующего свободного 5-НТ, уровень которого в значительной степени контролируется тромбоцитами. Синтез серотонина организмом протекает во время активации тромбоцитов, что влияет на их агрегацию. Из-за отсутствия ферментов в тромбоцитах они не могут интрацеллюлярно синтезировать 5-НТ, но способны к его активной абсорбции из кровотока. При этом селективные ингибиторы обратного захвата серотонина ингибируют поглощение серотонина тромбоцитами, что может замедлить реакцию их агрегации. Исследователями было выявлено, что процессы синтеза, метаболизма и высвобождения серотонина протекают с помощью сосудистой системы, включая артерии и вены, вне зависимости от расположения рецепторов. Таким образом, сосудистая сеть имеет самую тесную связь с 5-НТ [9, 10, 30], что в свете ведущей этиологии заболеваний сердечно-сосудистой системы в общей структуре болезней человечества требует самого тщательного изучения.

По мнению исследователей, комплексное воздействие серотонина и серотонинергической системы на процессы кровообращения остаются мало изученными, что дает повод к выдвижению гипотез о вовлеченности различных уровней организации организма и лежащих в их основе сложных механизмов в этом разделе гомеостаза.

Как *нейромедиатор*, серотонин синтезируется и депонируется в пресинаптических нейронах – серотонинергических нейронах, шишковидной железе и катехоламинергических нейронах головного мозга. Серотонин присутствует в девяти группах клеток, изолированных от моста и среднего мозга [16]. Локализация серотонинергических ядер, в основном, наблюдается в ядрах шва, содержащих восходящие и нисходящие серотонинергические волокна; незначительное количество серотонинергических ядер находится в ретикулярной формации с волокнами, которые локализуются внутри продолговатого мозга.

В общем, процесс синтеза серотонина в ЦНС протекает при помощи различных независимых систем организма. Например, при деполяризации нейронов происходит выброс предварительно наработанного в клетке серотонина. Он может связываться либо с постсинаптическими рецепторами (рецепторы 5-НТ), либо с пресинаптическими серотониновыми ауторецепторами. Связывание серотонина с ауторецептором действует как отрицательная обратная связь против дальнейшего высвобождения серотонина в синаптическую щель. Высокоселективный транспортер серотонина *SERT*, который расположен на пресинаптической мембране, используется для выведения серотонина из синаптической щели. После транспортировки в пресинаптический нейрон серотонин возвращается обратно в пресинаптические везикулы, где он защищен от химических трансформаций. Метаболизм нейротрансмиттера осуществляется моноаминоксидазой и протекает в цитозоле нейрона. Альтернативный путь для модификации серотонина существует в шишковидной железе, где он превращается в мелатонин [16]. Синтез мелатонина происходит в эпифизе, содержащем все ферменты, необходимые для синтеза серотонина из триптофана, а также два дополнительных фермента, необходимых для превращения серотонина в мелатонин. Фермент, ограничивающий скорость указанного процесса, серотонин-*N*-ацетилтрансфераза или арилалкиламин-*N*-ацетилтрансфераза, превращает серотонин в *N*-ацетилсеротонин; этот продукт переходит в мелатонин под воздействием фермента 5-гидроксииндол-*O*-метилтрансферазы, который использует *S*-аденозилметионин в качестве донора метила. Уникальной особенностью биохимии шишковидной железы является то, что на синтез и секрецию мелатонина заметно влияет цикл смены дня и ночи, действующий через мультисинаптический путь, который передается в верхних шейных ганглиях симпатической нервной системы. В дневное время синтез и секреция мелатонина снижаются, как и ток импульса по симпатическим нервам, иннервирующим шишковидную железу. С наступлением темноты происходит активация этих нервных путей и повышенное высвобождение норадреналина, в результате чего активируются β -адренорецепторы шишковидной железы, увеличивается образование цАМФ – внутриклеточного мессенджера. Было установлено, что активация $\alpha 1$ -адренорецепторов еще больше усиливает ответ. Этот вторичный посредник вызывает активацию арилалкиламин-*N*-ацетилтрансферазы, и, как следствие, приводит к росту объемов синтеза мелатонина [31].

На молекулярном уровне суммарно процесс синтеза 5-НТ протекает в два этапа и выглядит следующим образом: на первом этапе *L*-триптофан (*L*-Тгр) гидроксилируется до *5*-гидроксириптофана (5-НТР) триптофангидроксилазой (ТРН); на втором этапе, 5-НТР подвергается декарбоксилированию декарбоксилазой ароматических аминокислот с образованием 5-НТ.

В результате экспериментальных исследований было установлено, что в организме присутствует семь подтипов рецепторов серотонина. Большинство из них проявляют гетерогенность и подразделяются на 5-НТ1А, 5-НТ2, 5-НТ3 и т.д. Шесть из этих подтипов включают рецепторы, связанные с *G*-белком. Рецептор 5-НТ уникален тем, что он включает лиганд-зависимый ионный Na^+ / K^+ канал, подобный гамма-аминомасляной кислоте и *N*-метил-*d*-аспарагиновой кислоте. Рецепторы 5-НТ1 типа сопряжены с *Gi*-белком и при активации ингибируют аденилатциклазу – фермент, катализирующий превращение АТФ в цАМФ, что является сигналом для активации цАМФ-зависимых протеинкиназ, которые, в свою очередь, активируют различные белки (в том числе факторы транскрипции). Кроме того, активация 5-НТ1 рецепторов приводит к открытию K^+ -каналов и гиперполяризации мембраны. Имеются данные о том [13, 18, 21, 31], что активация рецептора 1А подтипа в культурах клеток может приводить к активации фосфолипазы *C*.

Биологические функции серотонина. Серотонин и серотониновые рецепторы участвуют в регуляции многих процессов ЦНС и ЖКТ, а также в работе сердечнососудистой системы, регулируют эндокринные и метаболические процессы. В настоящее время существуют препараты, оказывающие регулирующей эффект на серотониновую нейротрансмиссию. В основе развития множества психических и неврологических заболеваний лежит нарушение регуляции серотонинергических связей, что приводит к нарушению передачи нервного импульса в клетках головного мозга.

Выделяют ряд важных функций, в которых серотонин играет ключевую роль: регуляция мозгового кровообращения, а при участии серотонинергических связей – возможность ингибирования центра норадренергической системы и вентральной области, которые являются важнейшими дофаминергическими и адренергическими ядрами. Наблюдается также их участие в регуляции болевой перцепции и чувствительности соматосенсорной и нейромышечной дуг рефлексов. Известно, что при активации секретиции норадреналина снижается уровень серотонина, что говорит об антагонистических эффектах серотонинергической и адренергической систем [4, 5, 7, 31].

Функции серотонина в ЦНС очень широки и связаны с действием серотонинергической системы на передний мозг, ствол мозга и мозжечок. Рецепторы из роstralных ядер этой системы способствуют регуляции температуры, аппетита, циклов сна / бодрствования, влияют на рвотные центры и способны изменять сексуальное поведение, а также участвуют в ноцицепции и двигательном тоне мышечной системы. Например, лиганды к 5-НТ1А-рецепторам замедляют приближение фазы сна, а 5-НТ2А – ингибируют эту фазу. Существуют предположения о регуляции циркадных ритмов серотонинергическими нейронами [31]. Ранние исследования показали влияние 5-НТ2А-рецептора на восстановительные процессы сна, в связи с чем назначают терапию при нарушениях биологических ритмов, препаратами, содержащими соединения триптофана [5]. Наиболее социально значимым аспектом является роль серотонина в психологических расстройствах у людей. Эволюция теорий, касающихся роли биогенных аминов в патофизиологии психических расстройств, привела к общему мнению о том, что депрессия, мания и тревожные состояния связаны со снижением биодоступности серотонина в ЦНС [15].

Установлено, что один и тот же рецептор серотонинергической системы синтезируется в разных областях мозга, одновременно он может модулировать несколько поведенческих процессов. При этом поведение выступает в качестве сложного комплекса одновременной регуляции сразу нескольких рецепторов данной системы. Так, например, регуляция тревожного состояния осуществляется 5-НТ1А- и 5-НТ2С рецепторами, однако рецептор 5-НТ2С влияет дополнительно на аппетит, энергетическое равновесие и двигательную активность [13, 14, 29]. Это является научным основанием для объяснения широкого спектра применения препаратов, нацеленных на работу специфических рецепторов серотонинергической системы.

Серотонин модулирует восприятие боли и ноцицептивную обработку на нескольких уровнях в центральной и периферической нервной системе. В участках воспаления ткани высвобождение серотонина повышает чувствительность периферических нервных волокон, которые передают ноцицептивную информацию в ЦНС. Серотониновые нейроны ствола мозга посылают нисходящие проекции в спинной мозг, которые модулируют поступающую болевую реакцию [14]. Наконец, серотониновые нейроны ствола мозга опосредуют восходящие проекции в кору и лимбические области, которые могут модулировать уже психологическое восприятие боли.

Сообщалось о серотонинергических нарушениях у пациентов с расстройствами настроения [21, 30], и измененная серотонинергическая модуляция обработки боли на этих множественных уровнях может объяснить повышенное восприятие боли у этих пациентов. Многочисленные иерархические уровни, на которых серотонин модулирует ноцицептивную обработку и восприятие боли, также могут объяснить эффективность серотонинергических препаратов при лечении болевых расстройств. Например, считается, что триптановые препараты облегчают симптомы мигрени путем активации таламических 5-НТ 1В и 5-НТ 1D рецепторов, в то время как трициклические антидепрессанты и комбинированные ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина, такие как дулоксетин, могут действовать посредством серотонинергической модуляции входящего ноцицептивного сигнала информации в спинном мозге.

Серотониновая система также играет важную роль в реакции на анестезию. Ингаляционные анестетики могут частично подавлять высвобождение серотонина, и пациентам, принимающим серотонинергические антидепрессанты, может потребоваться увеличение дозы этих препаратов [14, 21, 22].

Пациенты, принимающие серотонинергические антидепрессанты, также подвержены повышенному риску развития серотонинового синдрома, включающего измененное психическое состояние, вегетативную нестабильность и нервно-мышечную ригидность. Риски развития данной патологии значительно возрастают при одновременном применении нескольких препаратов, что практикуется в условиях стационаров [1, 2, 10, 22].

Искусственное изменение уровня серотонина в головном мозге, например, с помощью психотропных средств – ЛСД или экстази, сопровождается повышением аппетита, усилением полового влечения, эйфорией и даже галлюцинациями [28]. Применение психотропных и наркотических препаратов ведет к психопатологическим расстройствам – биполярному расстройству (смена депрессивных и маниакальных фаз), вспышкам агрессии, скрытой депрессии. О социальной важности депрессии свидетельствуют статистические исследования, представленные ВОЗ, согласно которым распространение заболевания во всем мире составляет 3,8% населения, в том числе 5% взрослых и 5,7% лиц старше 60 лет. В целом, эта цифра достигает 280 миллионов человек [32]. Это психическое расстройство коренным образом отличается от обычных перепадов настроения или кратковременных эмоциональных реакций на трудные ситуации в повседневной жизни. Депрессивное изменение настроения может быть серьезным заболеванием, особенно если она периодически повторяется и протекает в умеренной или тяжелой форме. В таких случаях депрессия приводит к большим страданиям, снижению работоспособности или школьной успеваемости и трудностям в семейной жизни. В самых тяжелых случаях депрессия может привести к самоубийству. Каждый год в мире более 700 000 человек кончают жизнь самоубийством. Самоубийство занимает четвертое место среди основных причин смерти молодых людей в возрасте 15-29 лет.

Серотонинергическая система является основной мишенью терапевтического воздействия при различных психических и неврологических расстройствах, таких как, психопатологическое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, нервная булимия, обсессивно-компульсивное расстройство, тревоги, агрессивное поведение, предменструальное дистрофическое расстройство, панические расстройства, социальная фобия, биполярное расстройство, атипичная депрессия, мигрень и ряд

других [11, 13, 24]. Научным обоснованием к проведению терапевтических воздействий, направленных на нормализацию обмена серотонина, является экспериментально доказанный факт о достоверном снижении уровня 5-НТ в ЦНС и плазме на фоне указанных патологий, а его коррекция приводит к значительному улучшению клинической картины у леченых пациентов [1, 8, 15]. Нарушение нормальной экспрессии гена, ответственного за синтез рецепторов *постсинаптического связывания серотонина типа 1А* (5-НТ1А), приводит к дисбалансу физиологической нормы нейромедиатора в тканях головного мозга и сопровождается развитием биполярного аффективного расстройства [29, 31]. Одной из главных стратегий лечения указанной патологии является нормализация работы малого серотонинового цикла за счет нормотимических препаратов, восстанавливающих обратный захват серотонина и электрохимическую передачу нервного импульса в нейронах.

Заключение. Широкий спектр биологического действия, оказываемого серотонином, позиционирует его в качестве перспективного лекарственного средства не только при нарушении моторики желудочно-кишечного тракта, тромбоцитопении и геморрагическом васкулите, но и в качестве корректора функций коры головного мозга. В этой связи усилия исследователей и фармакологов могут быть направлены на создание лекарственной формы, способной к переходу через гематоэнцефалический барьер для восполнения серотониновой недостаточности, свойственной множеству психических заболеваний, что позволит значительным образом снизить остроту медико-социальных проблем современного общества.

Литература

1. Атлас Е.Е., Киреев С.С., Купеев В.Г. Лазерофорез серотонина и транскраниальная электростимуляция при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-13.pdf> (дата обращения 17.05.2017)
2. Анисимов А.А., Белов А.В., Новикова Т.В., Сергеев Т.В., Суворов Н.Б., Шабров А.В. Комплекс инструментальных средств для регистрации показателей сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем при поструральных воздействиях // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 67–71. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-67-71.
3. Биологический энциклопедический словарь / Гл. ред. Гиляров М.С.; Ред. кол.: Бабаев А.А., Винберг Г.Г., Заварзин Г.А. [др.] 2-е изд., исправл. М.: Сов. Энциклопедия, 1986. 136 с.
4. Борисова О.Н., Купеев В.Г., Токарев А.Р. Транскраниальная электростимуляция и электрофорез серотонина в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №2. С. 97–104. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16067.
5. Ковальзон В.М. Современный взгляд на серотониновую теорию депрессии // Российский неврологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 101–102.
6. Свешников Д.С., Кучук А.В., Смирнов В.М., Черепанова Г.В. Серотонинергические механизмы регуляции просвета сосудов большого круга кровообращения // Казанский медицинский журнал. 2016. Т. 97, №1. С. 89–94.
7. Симоненков А.П. Почему на лечение больных COVID-19 положительно влияет серотонин адипинат (письмо в редакцию) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 103–104.
8. Токарев А.Р., Токарева С.В., Абрамов М.А. Аппаратно-программный метод оценки нарушений функционального состояния организма у больных, перенесших COVID-19 и их коррекция серотонином адипинатом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №2. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-6.pdf> (дата обращения 05.04.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-6
9. Токарева С.В., Хадарцев А.А. Энтеросорбция, как метод лечения интоксикации и серотониновой недостаточности (краткий обзор отечественной литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-1.pdf> (дата обращения 14.05.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-1
10. Токарева С.В., Токарев А.Р. Тяжелое течение COVID-19 при ожирении. Возможности реабилитации транскраниальной электростимуляцией и серотонином (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №1. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-8.pdf> (дата обращения 19.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-8
11. Albert P.R., Benkelfat C. The neurobiology of depression-revisiting the serotonin hypothesis. II. Genetic, epigenetic and clinical studies // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013. Vol. 368, №1615. P. 20120535. DOI:10.1098/rstb.2012.0535.
12. Bakshi A., Tadi P. Biochemistry, Serotonin. [Updated 2021 Jul 31]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560856/>
13. Bamanan O.A., AlKhalili Y. Physiology, Serotonin // [Updated 2021 Mar 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545168/>
14. Carhart-Harris R.L., Nutt D.J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors // J Psychopharmacol. 2017. №31(9). P. 1091–1120. DOI: 10.1177/0269881117725915
15. Cowen P.J., Browning M. What has serotonin to do with depression? // World Psychiatry. 2015. Vol.2, № 14. P. 158–160. DOI:10.1002/wps.20229.
16. David D.J., Gardier A.M. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive // The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response. 2016. Vol. 42(3). P. 255–263. DOI: 10.1016/j.encep.2016.03.012.

17. Delaney C., Gien J., Grover T.R. Pulmonary vascular effects of serotonin and selective serotonin reuptake inhibitors in the late-gestation ovine fetus // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011. Vol. 301, № 6. P. L937–44. DOI: 10.1152/ajplung.00198.2011.
18. Deurwaerdere D.P., Giovanni D.G. Serotonin in Health and Disease // *Int J Mol Sci*. 2020. №21(10). P. 3500. DOI: 10.3390/ijms21103500
19. Ivetic N., Arnold D.M., Smith J.W. A platelet viability assay (PVA) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia // *Platelets*. 2019. Vol. 30, №8. P. 1017–1021.
20. Kwon Y.H., Wang H., Denou E. Modulation of Gut Microbiota Composition by Serotonin Signaling Influences Intestinal Immune Response and Susceptibility to Colitis // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019. Vol. 7, №4. P. 709–728. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.01.004.
21. Lauren A. Jones, Emily W. Sun, Alyce M. Martin, Damien J. Keating. The ever-changing roles of serotonin // *Int J Biochem Cell Biol*. 2020. №125. P. 105776. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105776.
22. Leslie V. Simon; Michael Keenaghan. Serotonin Syndrome. StatPearls Publishing; 2022.
23. Mawe G.M., Hoffman J.M. Serotonin signalling in the gut: functions, dysfunctions and therapeutic targets // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 10, №8. P. 473–486. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105.
24. Nautiyal K.M., Hena R. Serotonin receptors in depression: from A to B // *Version 1. F1000Res*. 2017. №6. P. 123. DOI: 10.12688/f1000research.9736.1
25. Pasvol T.J., Horsfall L., Bloom S. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: a population-based cohort study // *BMJ Open*. 2020. Vol. 10, №7. P. e036584. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036584.
26. Scotton W.J., Hill L.J., Williams A.C., Barnes N.M. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions // *International Journal of Tryptophan Research*. 2019. Vol. 12. P. 1–14. DOI: 10.1177/1178646919873925
27. Stein A., Hinz M., Uncini T. Amino acid-responsive Crohn's disease: a case study // *Clin Exp Gastroenterol*. 2010. №3. P. 171–177. DOI: 10.2147/CEG.S15340.
28. Sivolap Y.P. Antidepressants: the goals and possibilities of therapy // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S SKorsakova*. 2018. Vol. 118, №12. P. 120–124. DOI: 10.17116/jnevro2018118121120.
29. Terry N., Margolis K.G. Serotonergic Mechanisms Regulating the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance // *Handb Exp Pharmacol*. 2017. № 239. P. 319–342. DOI: 10.1007/164_2016_103.
30. Trisha A. Jenkins, Jason C.D. Nguyen, Kate E. Polglaze, Paul P. Bertrand. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis // *Nutrients*. 2016. №8(1). P. 56. DOI: 10.3390/nu8010056
31. Francescangeli J., Karamchandani K., Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice // *Int J Mol Sci*. 2019. №20(9). P. 2288. DOI: 10.3390/ijms20092288
32. URL: <https://www.who.int/> (Электронный официальный сайт ВОЗ) (по состоянию на 1 мая 2021 г.).

References

1. Atlas EE, Kireev SS, Kupeev VG. Lazerofores serotoninina i transkraniálnaja jelektrostimuljacija pri psihodjemoacional'nom stresse (kratkoe soobshhenie). *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jeletkronnoe izdanie*. 2017 [cited 2017 May 17];2 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-13.pdf>.
2. Anisimov AA, Belov AV, Novikova TV, Sergeev TV, Suvorov NB, Shabrov AV. Kompleks instrumental'nyh sredstv dlja registracii pokazatelej serdečno-sosudistoj, nervnoj i dyhatel'noj sistem pri postural'nyh vozdejstvijah. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2022;1:67-71. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-67-71. Russian.
3. *Biologičeskij jenciklopedičeskij slovar'*. Gl. red. Giljarov MS; Red kol.: Babaev AA, Vinberg GG, Zavarzin GA. . 2-e izd., ispravl. Moscow: Sov. Jenciklopedija; 1986. Russian.
4. Borisova ON, Kupeev VG, Tokarev AR. Transkraniálnaja jelektrostimuljacija i jelektrofores serotoninina v kompleksnom lečenii hroničeskoj obstruktivnoj bolezni legkih. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2018;2:97-104. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16067. Russian.
5. Koval'zon VM. Sovremennyy vzgljad na serotoninovuju teoriju depressii. *Rossijskij nevrologičeskij zhurnal*. 2020;25(3):101-2. Russian.
6. Sveshnikov DS, Kuchuk AV, Smirnov VM, Cherepanova GV. Serotoninergičeskie mehanizmy reguljaccii prosveta sosudov bol'shogo kruga krovoobrašhenija. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2016;97(1):89-94. Russian.
7. Simonenkov AP. Počemu na lečenie bol'nyh COVID-19 položitel'no vlijaet serotonin adipinat (pis'mo v redakciju). *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2020;3:103-4. Russian.
8. Tokarev AR, Tokareva SV, Abramov MA. Apparatno-programmnyj metod ocenki narušenij funkcional'nogo sostojanija organizma u bol'nyh, perenessih COVID-19 i ih korrekcija serotoninom adipinatom. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jeletkronnoe izdanie*. 2022 [cited 2022 Apr 05];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-6
9. Tokareva SV, Hadarcev AA. Jenterosorbicija, kak metod lečenija intoksikacii i serotoninovoj nedostatočnosti (kratkij obzor otečestvennoj literatury). *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jeletkronnoe izdanie*. 2021 [cited 2021 May 14];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-1

10. Tokareva SV, Tokarev AR. Tjazheloe techenie COVID-19 pri ozhirenii. Vozmozhnosti reabilitacii transkranial'noj jelektrostimuljaciej i serotoninom (obzornaja literatura). Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2021 [cited 2021 Feb 19];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-8
11. Albert PR, Benkelfat C. The neurobiology of depression-revisiting the serotonin hypothesis. II. Genetic, epigenetic and clinical studies. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013;368(1615):20120535. DOI:10.1098/rstb.2012.0535.
12. Bakshi A, Tadi P. Biochemistry, Serotonin. [Updated 2021 Jul 31]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560856/>
13. Bamalan OA, AlKhalili Y. Physiology, Serotonin // [Updated 2021 Mar 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545168/>
14. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. J Psychopharmacol. 2017;31(9):1091-120. DOI: 10.1177/0269881117725915
15. Cowen PJ, Browning M. What has serotonin to do with depression? World Psychiatry. 2015;2(14):158-60. DOI:10.1002/wps.20229.
16. David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response. 2016;42(3):255-63. DOI: 10.1016/j.encep.2016.03.012.
17. Delaney C, Gien J, Grover TR. Pulmonary vascular effects of serotonin and selective serotonin reuptake inhibitors in the late-gestation ovine fetus. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2011;301(6):L937-44. DOI: 10.1152/ajplung.00198.2011.
18. Deurwaerdere DP, Giovanni DG. Serotonin in Health and Disease. Int J Mol Sci. 2020;21(10):3500. DOI: 10.3390/ijms21103500
19. Ivetic N, Arnold DM, Smith JW. A platelet viability assay (PVA) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Platelets. 2019;30(8):1017-21.
20. Kwon YH, Wang H, Denou E. Modulation of Gut Microbiota Composition by Serotonin Signaling Influences Intestinal Immune Response and Susceptibility to Colitis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2019;7(4):709-28. DOI:10.1016/j.jcmgh.2019.01.004.
21. Lauren A. Jones, Emily W. Sun, Alyce M. Martin, Damien J. Keating. The ever-changing roles of serotonin. Int J Biochem Cell Biol. 2020;125:105776. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105776.
22. Leslie V. Simon; Michael Keenaghan. Serotonin Syndrome. StatPearls Publishing; 2022.
23. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut-functions, dysfunctions and therapeutic targets. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(8):473-86. DOI:10.1038/nrgastro.2013.105.
24. Nautiyal KM, Hena R. Serotonin receptors in depression: from A to B. Version 1. F1000Res. 2017;6:123. DOI: 10.12688/f1000research.9736.1
25. Pasvol TJ, Horsfall L, Bloom S. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: a population-based cohort study. BMJ Open. 2020;10(7):e036584. DOI:10.1136/bmjopen-2019-036584.
26. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. International Journal of Tryptophan Research. 2019;12:1-14. DOI: 10.1177/1178646919873925
27. Stein A, Hinz M, Uncini T. Amino acid-responsive Crohn's disease: a case study. Clin Exp Gastroenterol. 2010;3:171-7. DOI: 10.2147/CEG.S15340.
28. Sivolap YP. Antidepressants: the goals and possibilities of therapy. Zh Nevrol Psikhiatr Im S SKorsakova. 2018;118(12):120-4. DOI: 10.17116/jnevro2018118121120.
29. Terry N, Margolis KG. Serotonergic Mechanisms Regulating the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. Handb Exp Pharmacol. 2017;239:319-42. DOI: 10.1007/164_2016_103.
30. Trisha A. Jenkins, Jason CD. Nguyen, Kate E. Polglaze, Paul P. Bertrand. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. Nutrients. 2016;8(1):56. DOI: 10.3390/nu8010056
31. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2288. DOI: 10.3390/ijms20092288
32. Available from: <https://www.who.int/> (Jelektronnyj oficial'nyj sajt VOZ) (po sostojaniju na 1 maja 2021 g.).

Библиографическая ссылка:

Каркусова М.Д. Биологические эффекты серотонина (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 3-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-12.pdf> (дата обращения: 22.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-12. EDN GCJVIO*

Bibliographic reference:

Karkusova MD. Biologicheskie jeffekty serotoninina (obzornaja stat'ja) [Biological effects of serotonin (review article)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Dec 22];6 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-12.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-12. EDN GCJVIO

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 611.81: 616-001.28/29

DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-13

EDN PXFEOU **



ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ МОЗЖЕЧКА ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В.П. ФЕДОРОВ*, О.П. ГУНДАРОВА**, А.Г. КВАРАЦХЕЛИЯ**

*ФГБОУ ВО «Воронежская государственная академия спорта» Минспорта России,
ул. Карла Маркса, д. 59, г. Воронеж, 394000, Россия

**ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: fedor.vp@mail.ru

Аннотация. Состояние энергетического, белкового и сопряженного с ними нуклеинового обмена, отличающихся высокой реактивностью к патогенным воздействиям, изучено недостаточно для корректной оценки изменений головного мозга после малых радиационных воздействий. **Цель работы** – исследование изменений содержания в клетках Пуркинье мозжечка общего белка, нуклеиновых кислот и активности основных дегидрогеназ после общего γ -облучения в суммарных дозах до 1,0 Гр. **Материалы и методы исследования.** Эксперимент проведен на 300 половозрелых белых крысах, которые подвергались острому и хроническому γ -облучению в суммарных дозах 0,1; 0,2; 0,5 и 1 Гр. Кору мозжечка забирали на протяжении всей жизни животных и с помощью стандартных гистохимических методик выявляли содержание в нейронах коры мозжечка суммарного белка, нуклеиновых кислот и активность основных дегидрогеназ. **Результаты и их обсуждение.** На протяжении всего эксперимента происходили фазные изменения состояния исследуемых метаболитов и окислительно-восстановительных ферментов. В ряде случаев индуцированные радиацией изменения приобретали пограничный характер, но уровень их значимости имел отклонения от соответствующих контрольных значений в функционально незначимых диапазонах. При этом на изменение содержания суммарного белка в клетках Пуркинье большее влияние оказывало γ -облучение, а нуклеиновых кислот – время восстановительного периода. **Заключение.** Статистически значимых изменений ферментов и метаболитов в клетках Пуркинье как при остром, так и хроническом γ -облучении не выявлено.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, острое и хроническое воздействие, мозжечок, реакция нейронов на облучение.

HISTOCHEMICAL CHANGES IN CEREBELLAR NEURONS AFTER VARIOUS REGIMES OF RADIATION EXPOSURE

V.P. FEDOROV*, O.P. GUNDAROVA**, A.G. QUARATSKHELIA**

*Voronezh State Academy of Sports of the Ministry of Sports of Russia,
st. Karl Marx, 59, Voronezh, 394000, Russia

**Voronezh State Medical University named after V.I. N.N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia,
st. Studencheskaya, 10, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: fedor.vp@mail.ru

Abstract. The state of energy, protein and nucleic metabolism associated with them, which are highly reactive to pathogenic effects, has not been studied enough to correctly assess changes in the brain after small radiation exposures. Purpose of the work: to study changes in the content of total protein, nucleic acids and the activity of basic dehydrogenases in Purkinje cells of the cerebellum after total irradiation in total doses up to 1.0 Gy. **Materials and methods of research:** The experiment was carried out on 300 mature white rats, which were exposed to acute and chronic irradiation in total doses of 0.1; 0.2; 0.5 and 1 Gr. The cerebellar cortex was taken throughout the life of the animals and, using standard histochemical methods, the content of protein and nucleic acids in the neurons of the cortex, and the activity of the main dehydrogenases were detected. **Results and discussion:** Throughout the experiment, there were phase changes in the state of the studied metabolites and redox enzymes. The detected changes, as a rule, had a borderline character, and the level of their significance fluctuated around the corresponding indicators of age control in functionally insignificant ranges. At the same time, gamma irradiation had a greater influence on the change in the protein content in Purkinje cells of the cerebellum, and on the change in nucleic acids, the observation time. **Conclusion:** In general, there were no statistically significant changes in enzymes and metabolites in Purkinje cells under both acute and chronic gamma irradiation.

Key words: Ionizing radiation, acute and chronic exposure, cerebellum, neuronal response to radiation.

Актуальность. В предшествующих работах показано, что нейроморфологические изменения в головном мозге после различных режимов γ -облучения в суммарных дозах до 1 Гр на всем протяжении жизни не имели функционально значимого характера [3, 7, 8]. Однако состояние белкового и сопряженных с ним нуклеинового и энергетического обмена, отличающихся в центральной нервной системе чрезвычайно высокой реактивностью к патологическим воздействиям, исследовано недостаточно [1, 2, 6, 11]. При этом есть данные, что из всех отделов головного мозга изменения данных метаболитов и ферментов при действии различных патогенных факторов больше выражены в клетках Пуркинье (КП) коры червя мозжечка [3, 5, 7, 8]. Количество таких исследований даже с трудом поддается учету, анализу и интерпретации. «пожалуй нет ни одного отдела головного мозга, к которому внимание исследователей было привлечено со столь давних пор, как к мозжечку и в то же время, несмотря на огромное количество публикаций о данной структуре, по сей день неизвестно, что она делает или как она это делает» [3]. Доказано, что мозжечок участвует в регуляции движений, поддерживает мышечный тонус, а также обеспечивает координацию позных и целенаправленных двигательных актов [4]. Установлено участие мозжечка в регуляции вегетативных процессов, а также высших психических функций [3]. Так у пациентов с поражениями мозжечка наблюдается нарушение абстрактного мышления, рабочей памяти, переключения внимания и зрительно-пространственной памяти [9, 10, 12, 13]. Все это определило выбор мозжечка в качестве объекта исследования при малых радиационных воздействиях.

Цель работы – исследование радиационно-индуцированных изменений содержания белка, нуклеиновых кислот и активности основных окислительно-восстановительных ферментов (СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ) в клетках Пуркинье мозжечка после острого и хронического воздействия ионизирующего излучения в дозах от 0,1 до 1,0 Гр.

Материал и методы исследования. Радиобиологический эксперимент выполнен с соблюдением правил биоэтики на 320 крысах линии Вистар, имеющих к началу эксперимента массу 210 ± 10 г и подвергнутых как острому, так и хроническому (равными порциями в течение рабочей недели) γ -облучению в дозах 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 Гр и исследованных через 1 сут. и далее на протяжении всей их жизни. Контрольных животных подвергали мнимому γ -облучению и исследовали вместе с экспериментальными. Гистохимические исследования мозжечка, проводимые по общепринятым методикам, включали выявление на парафиновых срезах в нейронах суммарного белка, нуклеиновых кислот (ядрышковая и цитоплазматическая РНК, ядерную ДНК) и на криостатных срезах – активность основных дегидрогеназ (СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ). Оценку конечных продуктов гистохимических реакций проводили с помощью компьютерной программы «Image J». Для обработки результатов измерений использовали пакет программ Statistica 6.1, MS Excel при уровне значимости 95%. Так как в хроническом эксперименте на полную продолжительность жизни изменения нейронов зависят не только от радиационного фактора, но и от прошедшего после облучения времени (возраста животных) [3, 12], то вклад каждого воздействующего фактора в конечный результат оценивали с помощью регрессионного анализа. Математическую модель изменений состояния нейронов представляли в виде уравнения регрессии в котором ОЦП – оцениваемый критерий состояния КП, x – доза γ -облучения; y – время снятия показаний после облучения; x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 – взаимные влияния аргументов и нелинейное влияние каждого из них (x, y); a_0, a_1, a_2 и т.д. – коэффициенты регрессии при $x, y, x_1, x_2, x_3, x_4, x_5$. Уравнение регрессии выглядит следующим образом:

$$ОЦП = a_0 + a_1x + a_2y + a_3xy + a_4x^2 + a_5y^2$$

Результаты и обсуждения. По ранее опубликованным нами данным, размеры клеток Пуркинье (КП) у контрольных животных с возрастом снижаются ($p < 0,47$) [3, 7, 11]. После острого облучения в исследуемых дозах нейроны по отношению к контролю достоверно уменьшались в размерах ($p < 0,05$), через 6 мес. наблюдения соответствовали ему, а в последующие сроки при облучении в дозах 0,2 Гр и 0,5 Гр не изменялись и при дозах 0,1 Гр и 1,0 Гр достоверно уменьшались ($p < 0,042$). После хронического облучения размеры КП уменьшались ($p < 0,037$), а после 12 мес. эксперимента соответствовали возрастному контролю. На этом фоне содержание белка в клетка Пуркинье при остром γ -облучении в дозе 1,0 Гр повышалось ($p < 0,031$), при дозах воздействия 0,2 и 0,5 Гр снижалось ($p < 0,046$), а после облучения в дозе 0,1 Гр соответствовало контролю. Через 6 мес. после начала эксперимента содержание белка в нейронах при всех дозах γ -облучения снижалось ($p < 0,036$). При хроническом γ -облучении в клетках Пуркинье содержание белка при воздействии в дозе 1,0 Гр не изменялось, при дозе 0,1 Гр повышалось, а при дозах 0,2 и 0,5 Гр – снижалось. При всех дозах радиационного воздействия через 6 мес. восстановительного периода содержание общего белка в нейронах не отличалось от такового у контрольных животных, однако в последующие сроки восстановительного периода его содержание в клетках Пуркинье снижалось ($p < 0,41$). При этом содержание белка в нейронах в отдельные сроки наблюдения не коррелировало с изменениями их размеров и, видимо, было связано не с морфометрическими показателями, а с радиационно-индуцированными изменениями самого белкового метаболизма [3, 4]. Регрессионный анализ показал, что приоритет большего влияния на динамику изменений содержания в нейронах белка независимо от режима воздействия принадлежит аргументу «доза γ -облучения». Уравнения регрессии динамики изменений белка в КП при различных режимах радиационного воздействия имеют вид: $СБ = 0,7572 - 1,263x -$

$0,554y-0,1751xy+2,7884x^2+1,564y^2-1,473x^3-1,082y^3$ для острого и соответственно для хронического: $CB=0,7649-0,8883x-0,2175y+0,8357x^2+0,25422y^2$. При этом коэффициент детерминации моделей средний ($R^2=0,659$ и $R^2=0,654$), а корреляция рассматриваемого показателя с воздействующими факторами умеренная ($r=0,436$ и $r=0,424$). Вместе с тем время, прошедшее после облучения, нивелировало индуцированные γ -облучением изменения белка и показатель его содержания в нервных клетках экспериментальных животных практически соответствовал возрастному контролю. Визуальная оценка математических моделей изменений содержания общего белка в клетках Пуркинье мозжечка после острого и хронического облучения в дозах от 0,1 до 1,0 Гр представлена на графике (рис. 1).

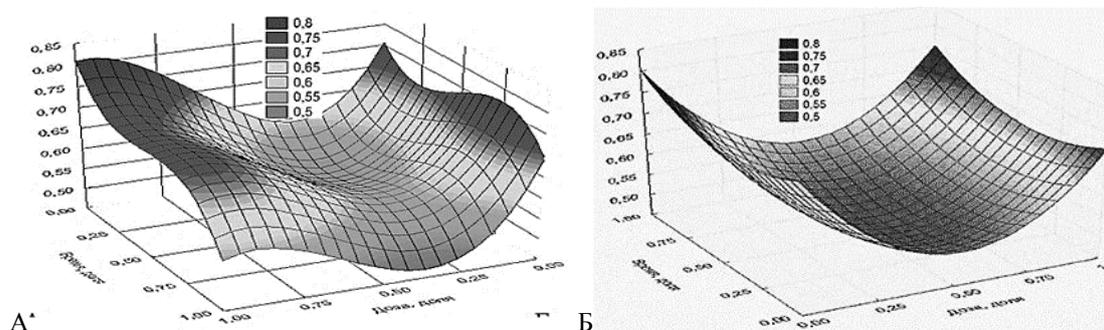


Рис. 1. Зависимость динамики изменений суммарного белка клеток Пуркинье от дозы γ -облучения и времени восстановительного периода. Примечание: по оси x – нормированное значение дозы γ -облучения, по оси y – время восстановительного периода, а по оси z нормированные значения содержания суммарного белка в клетках Пуркинье мозжечка.
 А – острое воздействие, Б – хроническое воздействие

После острого γ -облучения площадь сечения ядер КП снижалась, в последующие сроки восстановительного периода (6 и 12 мес.) была меньше возрастного контроля ($p<0,039$). К окончанию восстановительного периода при дозах облучения 0,1; 0,2 и 1,0 Гр размер ядер статистически значимо превышал контроль, но при дозе 0,5 Гр линейная зависимость изменений рассматриваемого показателя нарушалась, так как размер ядер оставался меньше возрастного контроля ($p<0,039$). При этом содержание ДНК в ядрах клеток Пуркинье при дозах облучения 0,2 и 1,0 Гр снижалось ($p<0,047$), а при дозах 0,1 и 0,5 Гр не изменялось. Через 6 мес. после начала эксперимента содержание ядерной ДНК в КП не зависимо от дозы γ -облучения соответствовало контролю, но через 12 мес. восстановительного периода при дозах облучения 0,1 и 0,5 Гр рассматриваемый показатель снижался ($p<0,033$). В последующие сроки наблюдения изменения содержания ДНК в ядрах КП были не однонаправленными: при дозах γ -облучения 0,1 и 0,2 Гр показатель соответствовал, при дозе 0,5 Гр был меньше, а при дозе воздействия 1,0 Гр превышал возрастной контроль. В конце эксперимента независимо от дозы γ -облучения содержание ядерной ДНК в клетках Пуркинье по отношению к контролю снижалось ($p<0,025$). Уравнение регрессии, описывающее динамику изменений содержания ДНК в ядрах КП при остром γ -облучении имеет вид:

$$ДНК_{ядер} = 0,8719 - 0,1789x - 1,993y + 4,9789y^2 + 0,1494x^3 - 3,244y^3$$

Коэффициент детерминации математической модели достаточно высокий ($R^2=0,736$), при средней корреляции аргументов ($r=0,548$). Из уравнения следует, что изменений данного оценочного критерия зависела и от дозы γ -облучения, и от времени, прошедшего до снятия показаний, но приоритетное влияние на динамику изменений ядерной ДНК в клетках Пуркинье оказывало время восстановительного периода.

После хронического γ -облучения в дозах 0,5 и 1,0 Гр содержание ДНК в ядрах клеток Пуркинье статистически значимо снижалось ($p<0,029$), а при меньших дозах оставалось на уровне контроля. Через 6 мес. после начал эксперимента содержание ядерной ДНК в КП при всех дозах радиационного воздействия соответствовало контролю, через 18 мес. наблюдения снижалось, а в конце восстановительного периода статистически значимо не отличалось от контроля. Содержание ДНК в ядрах КП зависело от дозы γ -облучения и от времени снятия показаний, но большее влияние на динамику изменений рассматриваемого показателя, как и при остром воздействии оказывало время восстановительного периода. Коэффициент детерминации модели и корреляция аргументов высокие ($R^2=0,867$ и $r=0,764$). Уравнение имеет вид:

$$ДНК_{ядер} = 0,8411 - 0,2278x - 0,8582y + 0,1567xy + 0,115x^2 + 0,8137y^2$$

После острого радиационного воздействия содержание РНК в цитоплазме КП имело тенденцию к снижению. Через 6 мес. после начала эксперимента при дозах γ -облучения 0,5 и 1,0 рассматриваемый показатель не изменялся, а при меньших дозах воздействия статистически значимо превышал возрастной контроль. Через 12 мес. восстановительного периода при всех дозах радиационного воздействия содер-

жание цитоплазматической РНК в КП снижалось ($p < 0,048$), через 18 мес. превышало контроль, а к окончанию эксперимента вновь снижалось ($p < 0,031$). Для рассматриваемого показателя при данном режиме радиационного воздействия уравнение регрессии не получено, так как динамика содержания цитоплазматической РНК достоверно зависела только от времени восстановительного периода. Доза γ -облучения на протяжении всего эксперимента оказывала на динамику изменений цитоплазматической РНК нелинейное стохастическое влияние.

После хронического γ -облучения в этих же суммарных дозах содержание цитоплазматической РНК в клетках Пуркинне снижалось ($p < 0,0433$), через 6 мес. наблюдения статистически значимо не отличалось от контроля, а через 12 мес. восстановительного периода вновь снижалось ($p < 0,037$). В последующие сроки эксперимента содержание РНК в цитоплазме КП повышалось, но при дозе воздействия 0,5 Гр рассматриваемый показатель соответствовал контролю. Уравнение регрессии имеет вид:

$$РНК = 0,844 - 0,1527x - 1,0863y + 0,1434x^2 + 1,0746y^2$$

Из уравнения следует, что динамика изменений содержания цитоплазматической РНК зависело как от дозы γ -облучения, так и времени до снятия показаний, но время оказывало большее влияние на рассматриваемый показатель. При этом диагностическая значимость модели и корреляция аргументов высокие ($R^2 = 0,911$ и $r = 0,843$).

Содержание ядрышковой РНК в клетках Пуркинне после острого γ -облучения в дозах до 0,5 Гр снижалось ($p < 0,0228$), а при дозе воздействия 1,0 Гр оставалось на уровне контроля. В последующие сроки наблюдения содержание ядрышковой РНК при всех дозах облучения статистически значимо превышало контроль, через 12 мес. снижалось, через 18 мес. имело существенных различий с контролем, а в конце эксперимента вновь статистически значимо снижалось. В первые 6 мес. после хронического радиационного воздействия содержание ядрышковой РНК в клетках Пуркинне не отличалось от возрастного контроля, а через 12 мес. наблюдения имело тенденцию к снижению причем при дозах γ -облучения 0,2 и 0,5 Гр снижение было статистически значимым. Через 18 мес. восстановительного периода рассматриваемый показатель превышал возрастной контроль, а в конце эксперимента соответствовал ему. Как при остром, так и хроническом γ -облучении уравнения регрессии для динамики изменений содержания РНК в ядрышках не получены так как рассматриваемый показатель зависел только от времени восстановительного периода.

Выявлении активности основных окислительно-восстановительных ферментов (СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ) у контрольных животных показало, что через 12 мес. эксперимента наблюдалась тенденция к повышению их активности, но после 18 мес. наблюдения она соответствовала исходным значениям. Через сутки после острого γ -облучения активность СДГ в КП значимо снижалась, через 1 мес. повышалась, а в последующие сроки не отличалась от контроля. Через 6 мес. после начала эксперимента наблюдалась тенденция к повышению активности ЛДГ, но в другие сроки наблюдения ее активность, как и активность Г-6-ФДГ, соответствовала возрастному контролю. При хроническом радиационном воздействии состоящие исследованных окислительно-восстановительных ферментов в клетках Пуркинне мозжечка во все сроки восстановительного периода не имели значимых различий с таковыми у контрольных животных.

Заключение. На протяжении всего восстановительного периода как у облученных, так и контрольных животных наблюдались фазные стохастические изменения морфометрических показателей клеток Пуркинне мозжечка и содержания в них белка, нуклеиновых кислот и в меньшей степени активности основных окислительно-восстановительных ферментов. При этом доза γ -облучения оказывала более сильное влияние на динамику изменений белкового обмена, но время восстановительного периода способствовало репарации индуцированных радиацией изменений и конечный эффект не имел существенных различий с контролем. В тоже время динамика изменений как РНК, так и ДНК больше зависели от времени восстановления чем от дозы γ -облучения. При этом изменения, индуцированные рассматриваемыми факторами (доза γ -облучения, время восстановления) как правило имели пограничный между нормой и патологией характер, но уровень их значимости колебался вокруг соответствующих показателей у контрольных животных в статистически не значимых интервалах. В целом функционально значимых изменений исследуемых ферментов и метаболитов в клетках Пуркинне мозжечка при рассмотренных режимах радиационного воздействия не выявлено. Это подтверждает более ранние наблюдения о достаточно высокой резистентности нейронов головного мозга, в том числе и мозжечка, к малым дозам ионизирующего излучения [3, 7, 8, 11].

Литература

1. Гундарова О.П., Двурекова Е.А., Федоров В.П. Радиационно-индуцированные изменения нуклеиновых кислот нейронов мозжечка // Журнал анатомии и гистопатологии. 2019. Т.8, №3. С. 26–34.
2. Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г., Маслов Н.В. Радиационно-индуцированные изменения содержания белка в нейронах головного мозга // Журнал анатомии и гистопатологии. 2020. Т.9, №3. С. 17–25.

3. Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г. Мозжечок и радиация. Москва: Научная книга, 2021. 312 с.
4. Камкин А.Г., Каменский А.А. Фундаментальная и клиническая физиология. М.: Академия, 2004. 1073 с.
5. Колесникова И.А., Буденная Н.Н., Северюхин Ю.С., Ляхова К.Н., Утина Д.Н. Анализ состояния структур головного мозга экспериментальных животных при облучении протонами в отдаленный период // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, № 3. С. 177–181.
6. Насонова Н.А., Алексеева Н.Т., Соколов Д.А., Кварацхелия А.Г., Анохина Ж.А. Функциональные изменения дегидрогеназ неостриатума при воздействии однократного и фракционированного ионизирующего излучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/2-1.pdf> (дата обращения: 20.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-2-1.
7. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Малые радиационные воздействия и мозг. Воронеж: Научная книга, 2015. 536 с.
8. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Нейроморфологические корреляты пролонгированных радиационных воздействий // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 3. С. 86–97.
9. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Воздействие факторов Чернобыльской аварии на психоневрологический статус ликвидаторов-вертолетчиков // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2018. Т.63, №4. С. 22–32.
10. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационные риски вертолетчиков при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: ранние и отдаленные нарушения здоровья // Медицина катастроф. 2021. №3. С. 52–57
11. Федоров В.П., Ушаков И.Б., Федоров Н.В. Церебральные эффекты у ликвидаторов Чернобыльской аварии. Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2016. 390 с.
12. Leggio M.G., Tedesco A.M., Chiricozzi F.R. Cognitive sequencing impairment in patients with focal or atrophic cerebellar damage // Brain. 2008. V. 131, №5. P. 1332–1343.
13. Molinari M., Leggio M.G. Cerebellar information processing and visuospatial functions. Cerebellum. 2007. V. 6, № 3. P. 214–220.

References

1. Gundarova OP, Dvurekova EA, Fedorov VP. Radiacionno-inducirovannye izmeneniya nukleinovykh kislot nejronov mozzhechka [Radiation-induced changes in nucleic acids of cerebellar neurons]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2019;8(3):26-34. Russian.
2. Gundarova OP, Fedorov VP, Kvarachelija AG, Maslov NV. Radiacionno-inducirovannye izmeneniya sodержaniya belka v nejronah golovnogogo mozga [Radiation-induced changes in protein content in brain neurons]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2020;9(2):17-25. Russian.
3. Gundarova OP, Fedorov VP, Kvarackheliya AG. Mozzhechok i radiaciya [The cerebellum and radiation]. Moscow: Nauchnaya kniga; 2021. Russian.
4. Kamkin AG, Kamenskij AA. Fundamental'naya i klinicheskaya fiziologiya [Fundamental and Clinical Physiology]. Moscow: Akademiya; 2004. Russian.
5. Kolesnikova IA, Budennaya NN, Severyukhin YUS., Lyakhova KN, Utina DN. Analiz sostoyaniya struktur golovnogogo mozga ehksperimental'nykh zhiivotnykh pri obluchenii protonami v otdalennyj period [Analysis of the State of the Brain Structures of Experimental Animals Under Proton Irradiation in the Remote Period]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2018;25(3):177-81. Russian.
6. Nasonova N, Alekseeva NT, Sokolov DA, Kvarackheliya A, Anokhina ZHA. Funkcional'nye izmeneniya degidrogenaz neostriatuma pri vozdejstvii odnokratnogo i frakcionirovannogo ioniziruyushchego izlucheniya [Functional changes in neostriatum dehydrogenases under exposure to single and fractionated ionizing radiation]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. Ehlektronnoe periodicheskoe izdanie. 2021 [cited 2021 Feb 20];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/2-1.pdf>.
7. Ushakov IB, Fedorov VP. Malye radiacionnye vozdejstviya i mozg [Small radiation exposures and the brain]. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2015. Russian.
8. Ushakov IB, Fedorov VP. Nejromorfologicheskie korrelyaty prolongirovannykh radiacionnykh vozdejstvij [Neuromorphological correlates of prolonged radiation exposures]. Mediko-biologicheskie i social'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnykh situacijakh. 2018;(3): 86-97. Russian.
9. Ushakov IB, Fedorov VP. Vozdejstvie faktorov Chernobyl'skoj avarii na psikhonevrologicheskij status likvidatorov-vertoletchikov [The impact of the factors of the Chernobyl accident on the psycho-neurological status of liquidators-helicopter pilots]. Med. radiologiya i radiac. bezopasnost'. 2018; 63(4): 22-32. Russian.

10. Ushakov IB, Fedorov VP. Radiacionnye riski vertoletchikov pri likvidacii posledstvij avarii na Chernobyl'skoj AEHS: rannie i otdalennye narusheniya zdorov'ya [Radiation risks of helicopter pilots during liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: early and long-term health disorders]. *Medicina katastrof*. 2021;(3):52-7. Russian.

11. 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.

12. Leggio MG, Tedesco AM, Chiricozzi FR. Cognitive sequencing impairment in patients with focal or atrophic cerebellar damage. *Brain*. 2008; 131(5):1332-43.

13. Molinari M, Leggio MG. Cerebellar information processing and visuospatial functions. *Cerebellum*. 2007; 6(3): 214-20.

Библиографическая ссылка:

Федоров В.П., Гундарова О.П., Кварацхелия А.Г. Гистохимические изменения нейронов мозжечка после различных режимов радиационного воздействия // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 3-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-13.pdf> (дата обращения: 23.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-13. EDN PXFEOU*

Bibliographic reference:

Fedorov VP, Gundarova OP, Quaratskhelia AG. Gistohimicheskie izmenenija nejronov mozzhechka posle razlichnyh rezhimov radiacionnogo vozdejstviya [Histochemical changes in cerebellar neurons after various regimes of radiation exposure]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2022 [cited 2022 Dec 23];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-13.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-13. EDN PXFEOU

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY