

Обзоры

Жигалова Е.В., Федорова А.И., Асланов Б.И.

Эпидемиологические аспекты синдрома хронической тазовой боли при генитальном эндометриозе (обзор литературы) 6

Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Воевода М.И.

Адаптогенные свойства манжетки обыкновенной (*Alchemilla vulgaris* L.) (обзор литературы) 16

Пронин Н.А.

Дорсальная панкреатическая артерия: частота встречаемости, морфометрия, происхождение, ход, ветви 29

Савченко О.А., Новикова И.И., Плотникова О.В.

О производственных факторах и преждевременном старении (обзор литературы) 41

Сулима А.Н., Кондратюк Д.В., Бабич Т.Ю., Николаева Е.И.

Проблема преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности, осложненной хориоамнионитом 49

Шатыр Ю.А., Назаров Н.О., Глушаков Р.И.

Роль тиреоидных гормонов в реализации адаптационных реакций организма 58

Оригинальные исследования

Анатомия

Гапонов А.А., Уфимцева И.Д., Дмитриева Е.Г., Кузнецов Д.К., Пряхина В.И., Якимов А.А.

Макромикроскопическая анатомия и гистотопография стенок левого ушка сердца плода человека 68

Дадашев А.Ш., Милтых И.С., Зенин О.К., Кафаров Э.С.

Морфометрические особенности структурных компонентов внутриорганный венозного русла селезенки как фрактальной системы 78

Калинин Р.Е., Сучков И.А., Шанаев И.Н., Хашумов Р.М., Пшенникова К.С.

Изучение вариантов анатомии глубокой вены бедра с помощью непрямой КТ-флебографии 86

Калмин О.В., Лукьяненко Д.А.

Изменение морфологического профиля лиц юношеского возраста г. Пензы и Пензенской области за 15 лет 93

Физиология

Афоничева К.В., Смольникова М.В., Шубина М.В., Терещенко С.Ю.

Полиморфизм гена рецептора окситоцина (*OXTR* rs53576) и характеристики поведения у подростков 100

Рязанцев А.И., Гребенников Е.К., Гребенникова И.Н., Сорокин О.В., Суботялов М.А.

Кардиоваскулярная и вегетативная адаптация организма курсантов Института гражданской авиации к разным типам локомоторной двигательной активности 108

Долич В.Н., Комлева Н.Е., Меденцов В.А., Мазилев С.И., Заикина И.В.

Оценка состояния опорно-двигательного аппарата и постурального баланса у лиц юношеского возраста 118

Медико-биологические науки

Абдувосидов Х.А., Шестакова В.Г., Переведенцева А.М., Чекмарева И.А., Чудных С.М.,

Баранчугова Л.М., Алексеев А.Г., Кокоев М.М.

Сравнительный морфологический анализ реакции соединительной ткани на имплантацию полипропиленовых эндопротезов 125

Загребельная А.В., Щелыкина О.В., Болгов А.А.

Морфологические особенности изменений органов-мишеней при фармакологическом монокроталин-индуцированном моделировании легочной гипертензии у крыс в условиях предварительного стимулирования ферментативных систем печени 135

Ситникова Н.А., Бондаренко Н.А., Кушнаренко А.О.

Изучение влияния фитоекстракта на основе шелухи и зародышевой пленки риса, зеленого чая на функциональные свойства клеток, участвующих в метаболизме костной ткани 142

Reviews

Zhigalova E.V., Fedorova A.I., Aslanov B.I. Epidemiological aspects of chronic pelvic pain syndrome in genital endometriosis (literature review)	6
Palchikova N.A., Selyatitskaya V.G., Voevoda M.I. Adaptogenic properties of the Lady's Mantle (<i>Alchemilla vulgaris</i> L.) (literature review)	16
Pronin N.A. Dorsal pancreatic artery: incidence, morphometry, origin, course, branches	29
Savchenko O.A., Novikova I.I., Plotnikova O.V. On occupational factors and premature aging (literature review)	41
Sulima A.N., Kondratyuk D.V., Babich T.Yu., Nikolaeva Ye.I. The problem of preterm rupture of fetal membranes in premature pregnancy complicated by chorioamnionitis	49
Shatyr Yu.A., Nazarov N.O., Glushakov R.I. Role of thyroid hormones in the implementation of adaptive reactions of the organism	58

Research articles

Anatomy

Gaponov A.A., Ufimtseva I.D., Dmitrieva E.G., Kuznetsov D.K., Pryakhina V.I., Iakimov A.A. Mesoscopic anatomy and histotopography of the left atrial appendage walls in human fetal heart	68
Dadashev A.Sh., Milytkh I.S., Zenin O.K., Kafarov E.S. Morphometric features of the venous vasculature in spleen as a fractal system	78
Kalinin R.E., Suchkov I.A., Shanayev I.N., Khashumov R.M., Pshennikova K.S. Study of variations in the anatomy of the deep femoral vein using indirect CT phlebography	86
Kalmin O.V., Lukyanenko D.A. Changes in the morphological profile of adolescents in Penza and Penza region over 15 years	93

Physiology

Afonicheva K.V., Smolnikova M.V., Shubina M.V., Tereshchenko S.Yu. Polymorphic variants of the oxytocin receptor gene (<i>OXTR</i> rs53576) and psychosocial characteristics in adolescent	100
Ryazantsev A.I., Grebennikov E.K., Grebennikova I.N., Sorokin O.V., Subotyalov M.A. Cardiovascular and vegetative adaptation of the body of cadets of the Institute of Civil Aviation to different types of locomotor motion activity	108
Dolich V.N., Komleva N.E., Medentsov V.A., Mazilov S.I., Zaikina I.V. Assessment of the state of the musculoskeletal system and postural balance in adolescents	118

Biomedical sciences

Abduvosidov Kh.A., Shestakova V.G., Perevedentseva A.M., Chekmareva I.A., Chudnykh S.M., Baranchugova L.M., Alekseev A.G., Kokoev M.M. Comparative morphological analysis of connective tissue response to polypropylene endoprosthesis implantation	125
Zagrebelnaya A.V., Shcheblykina O.V., Bolgov A.A. Morphological features of changes in target organs during pharmacological monocrotaline-induced modeling of pulmonary hypertension in rats under conditions of preliminary stimulation of liver enzymatic systems	135
Sitnikova N.A., Bondarenko N.A., Kushnarenko A.O. Study of the effect of phytoextract based on rice husk and germ film, green tea on the functional properties of cells involved in bone tissue metabolism	142

Клиническая медицина

Горбунова А.М., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Медведкина М.С., Максимов В.Н., Николаев Ю.А.

Клинические, нутритивно-антропометрические показатели и частота встречаемости полиморфного локуса Ala16Val (rs4880) гена *MnSOD* при вибрационной болезни, коморбидной с артериальной гипертензией 151

Седых Д.Ю., Баздырев Е.Д., Цыганкова Д.П., Нахратова О.В., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л.

Социально-экономические детерминанты риска ишемических событий: результаты трехлетнего клинико-эпидемиологического наблюдения 161

Шестерня П.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Мастерова А.А., Борисов А.Г.

Субпопуляционный состав фолликулярных Т-хелперов и В-лимфоцитов у пациентов с анкилозирующим спондилитом в зависимости от статуса HLA-B27 173

Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Маянская С.Д., Панкова И.В., Пинхасов Б.Б., Попова А.А., Табдаева Д.Ж., Вихрева А.Д.

Уровень антител к цитомегаловирусу и прогрессирование хронической сердечной недостаточности 183

Организация здравоохранения

Аттаева Л.Ж., Макаров И.В.

Региональные особенности частоты и динамики распространенности шизофрении, шизотипического расстройства и аутизма у детей и подростков в России (статистические данные за 2021–2022 гг.) 191

Сагинбаев У.Р., Люцко В.В., Ахмедов Т.А., Рукавишников С.А.

Анализ эпидемиологических особенностей возраст-ассоциированных заболеваний (на примере болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, и сахарного диабета 2 типа) в 2011–2021 гг.: федеральный, окружной и региональный уровень 199

Юбилей

Казначеев Влаиль Петрович (к 100-летию со дня рождения) 206

Clinical medicine

Gorbunova A.M., Gerasimenko O.N., Shpagin I.S., Medvedkina M.S., Maksimov V.N., Nikolaev Yu.A.

Clinical, nutritional, anthropometric indicators and frequency of occurrence of Ala16Val (rs4880) polymorphic locus of the *MnSOD* gene in vibration disease comorbid with arterial hypertension 151

Sedykh D.Yu., Bazdyrev E.D., Tsygankova D.P., Nakhratova O.V., Indukaeva E.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L

Socio-economic determinants of risk of ischemic events: results of three-year clinical and epidemiological surveillance 161

Shesternya P.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Masterova A.A., Borisov A.G.

The subset composition of follicular T helpers and B lymphocytes in patients with ankylosing spondylitis depending on HLA-B27 status 173

Shilov S.N., Berezikova E.N., Mayanskaya S.D., Pankova I.V., Pinkhasov B.B., Popova A.A., Tabdaeva D.Zh., Vikhreva A.D.

Cytomegalovirus antibody level and progression of chronic heart failure 183

Public health

Attaeva L.Zh., Makarov I.V.

Regional features of the frequency and dynamics of the prevalence of schizophrenia, schizotypal disorder and autism in children and adolescents in Russia (statistical data for 2021–2022) 191

Saginbaev U.R., Lyutsko V.V., Akhmedov T.A., Rukavishnikova S.A.

Analysis of epidemiological characteristics of age-associated diseases (hypertensive diseases and type 2 diabetes) in 2011–2021: federal, district and regional level 199

Anniversaries

Kaznacheev Vlail Petrovich (on the 100th anniversary) 206

Эпидемиологические аспекты синдрома хронической тазовой боли при генитальном эндометриозе (обзор литературы)

Е.В. Жигалова, А.И. Федорова, Б.И. Асланов

*Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
Минздрава России
195067, г. Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, 47*

Резюме

Эндометриоз относится к числу распространенных и малоизученных заболеваний женщин во всем мире. Более чем столетняя история изучения эндометриоза не дает в настоящее время однозначных ответов о причинах, факторах риска, этиологии и методах его лечения. Хроническая тазовая боль как один из основных симптомов эндометриоза является причиной не только физических страданий, но и негативного изменения психического статуса женщин, ухудшения качества их жизни. Соматоориентированные методики лечения болевого синдрома при данном заболевании часто оказываются малоэффективными. Взаимосвязь психосоматических компонентов (депрессия, тревога, невротизм) и хронической тазовой боли, несмотря на очевидность, остается недооцененной и не всегда учитывается в медицинской теории и практике. В настоящем литературном обзоре отражены основные эпидемиологические характеристики хронического болевого синдрома при генитальном эндометриозе у женщин, с эпидемиологической точки зрения рассмотрены основные подходы современной медицинской науки к определению факторов риска его возникновения и развития, показана перспективная роль междисциплинарного (био психосоциального) подхода в диагностике и лечении таких пациенток, необходимость дальнейшего исследования и применения на практике комплексных методов лечения хронического болевого синдрома при генитальном эндометриозе.

Ключевые слова: эпидемиология, хроническая тазовая боль, генитальный эндометриоз, психогенные факторы риска, биопсихосоциальный подход.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Жигалова Е.В., e-mail: zhigalova1979@gmail.com

Для цитирования: Жигалова Е.В., Федорова А.И., Асланов Б.И. Эпидемиологические аспекты синдрома хронической тазовой боли при генитальном эндометриозе (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):6–15. doi: 10.18699/SSMJ20240301

Epidemiological aspects of chronic pelvic pain syndrome in genital endometriosis (review article)

E.V. Zhigalova, A.I. Fedorova, B.I. Aslanov

*I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University of Minzdrav of Russia
195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky ave., 47*

Abstract

Endometriosis is one of the most common and understudied diseases in women all over the world. The more than a century-old history of endometriosis research does not currently provide unambiguous answers about the causes, risk factors, etiology and methods of its treatment. Chronic pelvic pain as one of the main symptoms of endometriosis is the cause of not only physical suffering, but also a negative change in the mental status of women, deterioration of their quality of life. Body-oriented methods of treating the disease often turn out to be ineffective. The relationship between psychosomatic components (depression, anxiety, neuroticism) and chronic pelvic pain, despite the evidence, remains underestimated and is not always considered in medical theory and practice. This review article reflects the main epidemiological characteristics of chronic pain syndrome in genital endometriosis in women, from an epidemiological point of view, the main approaches of modern medical science to determining risk factors for its occurrence and

development are considered. The promising role of an interdisciplinary (biopsychosocial) approach in the diagnosis and treatment of such patients, the need for further research and practical application of complex methods of treatment of chronic pain syndrome in genital endometriosis are shown.

Key words: epidemiology, chronic pelvic pain, genital endometriosis, psychogenic risk factors, biopsychosocial approach.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Zhigalova E.V., e-mail: zhigalova1979@gmail.com

Citation: Zhigalova E.V., Fedorova A.I., Aslanov B.I. Epidemiological aspects of chronic pelvic pain syndrome in genital endometriosis (review article). *Sibirskiy nauchnyy medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):6–15. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240301

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) является одной из актуальных проблем современной медицины в связи с его высокой распространенностью и значительным влиянием на качество жизни женщин. В среднем в мире по данным ВОЗ СХТБ наблюдают у 15 % женщин репродуктивного возраста [1]. В различных странах распространенность СХТБ варьирует от 14 до 32 % [2], в Российской Федерации она составляет от 4 до 25 % [3].

В литературе последних десятилетий значительное внимание в различных областях медицинской науки (акушерство и гинекология, психиатрия, сексология, урология, неврология и др.) уделяется исследованию СХТБ. До настоящего времени из-за сложной этиологии болевого синдрома среди исследователей не сложилось единого мнения, в чем же заключается сущность СХТБ. Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) с 2019 г. определяет ее как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или потенциальным повреждением тканей или схожее с таковым переживание» [4].

В МКБ-10 выделена отдельная категория «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом» (Класс XIV, N94), включающая боли в середине менструального цикла, дисменорею, диспареунию, синдром предменструального напряжения, вагинизм, другие уточненные и неуточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом [5]. Отдельной категории СХТБ нет, данное состояние может шифроваться как «Другие уточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом» (N94.8).

В МКБ-11 (официально вступила в силу с 01.01.2022) тазовой боли уделено значительно больше внимания. Она фигурирует как «Женская тазовая боль» (GA34.2) в разделе «Болезни женской половой системы». Также в МКБ-11 выделена новая самостоятельная нозология «Хрони-

ческий болевой синдром» (MG30) с уточняющим диагнозом «Хроническая нейропатическая боль» (MG30.5). Под термином «хроническая нейропатическая боль» понимают хроническую боль, вызванную поражением или заболеванием соматосенсорной нервной системы. Отмечается, что боль может быть спонтанной или вызванной как усиленная реакция на болевой раздражитель (гипералгезия), болезненная реакция на обычно безболезненный раздражитель (аллодиния). Введение данной нозологии отражает понимание того, что хронические болевые синдромы, в том числе СХТБ, имеют многофакторный патогенез и могут быть не связаны непосредственно с ноцицептивными сигналами от «болящего» органа или области. МКБ-11 вводит такие параметры, как оценка тяжести боли, ее временные характеристики, сопутствующие состояния, психические и социальные факторы, участвующие в ее развитии [6].

ХТБ является наиболее частым проявлением генитального эндометриоза (ГЭ), который, в свою очередь, давно признан основным гинекологическим фактором СХТБ. Так, частота встречаемости тазовой боли при ГЭ составляет от 65 до 80 % [7]. Актуальность проблемы ГЭ (а также связанного с ним СХТБ) в значительной степени определяется широкой распространенностью заболевания и тенденцией роста в последние десятилетия. По данным ВОЗ, ГЭ наблюдается более чем у 190 млн женщин по всему миру (10 % женщин репродуктивного возраста) [8], будучи вторым по распространенности гинекологическим заболеванием, частота его встречаемости постоянно увеличивается. Эпидемиологические оценки роста ежегодной заболеваемости ГЭ до сих пор остаются дискуссионными в связи с отсутствием точной статистики; согласно популяционным исследованиям последних лет он составляет 0,1–0,3 % [9]. В соответствии с официальной статистикой, за период с 1999 по 2009 г. заболеваемость ГЭ в России увеличилась на 72,9 % [10]. В 2013–2017 гг. прирост заболеваемости ГЭ составил по федеральным округам: в Центральном – 5,44 %, в Северо-Западном – 84,42 %, в

Южном – 19,68 %, в Северо-Кавказском – 0,92 %, в Приволжском – 3,6 %, в Уральском – 28,6 %, в Сибирском – 6,5 %, в Дальневосточном – 8,9 % [11].

Достоверная оценка частоты встречаемости ГЭ затруднена из-за частого отсутствия симптомов заболевания и разнообразия мнений исследователей. В разных исследованиях данные о распространенности ГЭ отличаются в 30–40 раз [12]. По мнению ряда авторов, частота ГЭ у женщин репродуктивного возраста составляет от 10 до 15 %, у женщин с тазовой болью и/или бесплодием – 35–50 %. [13]. Другие исследования оценивают распространенность этого заболевания в 18 % во всем мире, 17 % в Европе, 19 % в Америке, 26 % в Африке и 36 % в Азии [14].

90–99 % больных ГЭ составляют женщины репродуктивного возраста (25–45 лет) [15, 16]. Согласно данным Международной ассоциации эндометриоза, происходит процесс омоложения заболевания. Примерно 50 % пациенток испытывали симптомы ГЭ в возрасте 24 лет, 21 % – до 15 лет, 17 % – между 15-ю и 19-ю годами [17]. ГЭ в настоящее время является актуальной проблемой общественного здоровья. При своей широкой распространенности и тенденции к росту частоты встречаемости он затрагивает практически все сферы жизнедеятельности женщины: экономическую, социальную, семейную, сексуальную. Результатом является значительное снижение качества жизни, являющегося неотъемлемой частью современного понимания здоровья.

В последнее время наблюдается увеличение интереса исследователей к термину «качество жизни» и рост числа публикаций о качестве жизни пациенток с различными формами ГЭ [18–22]. В исследовании Л.В. Адамян и соавт. выявлены принципиально важные аспекты влияния заболевания на социальные параметры: трудовую деятельность, образование, трудоспособность, отношения с окружающими, семейные отношения, которые являются составляющими качества жизни. Авторы показали, что женщины с болевой формой ГЭ чаще, чем женщины с безболевым ГЭ, отмечали «снижение социальной активности, ухудшение семейных взаимоотношений и заниженную самооценку. Недовольство трудовой и профессиональной деятельностью испытывали 44,9 % женщин. На изменения семейных взаимоотношений с отрицательной динамикой указывали 59,4 % женщин. Значительные изменения в сторону негативного восприятия окружающего мира на фоне появления и прогрессирования болевого синдрома при ГЭ отмечали 47,8 % женщин» [23].

ХТБ пациенток с ГЭ зачастую связана с когнитивными, эмоциональными, психосоциальными и поведенческими негативными факторами, что неизбежно приводит к существенному снижению качества жизни, социальной активности, работоспособности, нарушению естественного благополучия женщин и значительному снижению репродуктивного поведения. В этой связи лечение СХТБ при ГЭ все более осознается обществом не только как серьезная медицинская, но и как социальная проблема, от решения которой зависит его демографическое благополучие.

ГЭ определяется как патологический процесс, «при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию» [24]. Он имеет сложный и до настоящего времени не до конца раскрытый этиопатогенез. Происхождение ГЭ пытаются объяснить более 10 теорий, однако ни одна из них не отражает в полной мере всех сложных процессов в его развитии и прогрессировании. [25]. Еще больше сложностей и неясностей возникает при выяснении этиопатогенеза СХТБ при ГЭ. Согласно современным представлениям, хроническая боль любой этиологии является результатом активного взаимодействия биологических, психических и социальных факторов. В определении хронической боли в соответствии с формулировкой Международной ассоциации по изучению боли позиционируется важность психоэмоциональных факторов не только в ее поддержании, прогрессировании, но и в развитии. В связи с этим важно рассмотреть комплекс факторов, влияющих на развитие и хронизацию СХТБ при ГЭ. Их знание необходимо для проведения терапевтических и профилактических мероприятий.

Несмотря на высокую распространенность ГЭ среди женщин репродуктивного возраста, большое число исследований, факторы риска его развития и развития СХТБ остаются недостаточно изученными и нечетко сформулированными. По мнению большинства исследователей, причины развития СХТБ при ГЭ условно можно разделить на гинекологические и внегинекологические (как соматические, неврологические, так и психические).

Среди основных гинекологических причин СХТБ, имеющих значение при ГЭ, многочисленные авторы выделяют воспалительные и рубцово-спаечные процессы, поражение структуры нервов вследствие глубокой инвазии эндометриоидных имплантатов, развитием собственной их иннервации, возрастание уровня провоспалительных медиаторов – простагландинов, цитокинов и фак-

торов роста нервов [26–28]. Помимо этого указывают на роль длительных и нерегулярных менструальных кровотечений, предменструального синдрома, дисменореи [27]. Эпидемиологическое исследование ВОЗ о распространенности СХТБ в мире по результатам 40 исследований с репрезентативными группами участниц показало, что частота дисменореи в различных странах составляла от 16,8 до 81 %, диспареунии – от 8 до 21,8 %, нециклической тазовой боли – от 2,1 до 24 % [25]. L.C. Ben-Meir et al. отмечают, что 90 % пациенток с ГЭ предъявляют жалобы на дисменорею [7]. ГЭ признан заболеванием, часто сочетающимся с бесплодием. На сегодняшний день отсутствует тенденция к снижению распространенности эндометриоз-ассоциированного бесплодия. По одним из последних данных, 25–50 % женщин с бесплодием имеют ГЭ, а 30–50 % женщин с ГЭ бесплодны [29]; комбинация СХТБ и бесплодия в 84 % случаев обусловлены эндометриозом [30].

Исследователи также выделяют ряд соматических причин, связанных с СХТБ, не имеющих непосредственного отношения к гинекологической сфере, но, возможно, существующих на фоне ГЭ и отягощающих болевой синдром или являющихся его непосредственной причиной: рецидивирующий интерстициальный цистит, синдром раздраженной толстой кишки, хроническое воспалительное заболевание кишечника, варикозное расширение вен малого таза, синдром миофасциальных болей [26]. В гинекологической практике акцент делается на соматических факторах ГЭ, определяющих развитие хронической боли, при этом психосоматический фактор болей практически не исследуется. Однако доказано, что ГЭ имеет существенную зависимость от психосоматических и социальных факторов, что требует дополнительных исследований для понимания взаимозависимости различных факторов, участвующих в его развитии.

Ряд авторов утверждает, что ГЭ является системным заболеванием, поскольку у страдающих им пациенток кроме гинекологических проблем наблюдается высокая распространенность психических особенностей, а само «заболевание создает самоподдерживающиеся механизмы прогрессирования заболевания, которые взаимодействуют друг с другом, частично приводя к симптомам, которые сохраняются даже после обширного удаления ткани эндометрия» [31].

В последнее время большое внимание уделяют рассмотрению СХТБ как хронической нейропатической боли, которая выделена в МКБ-11 в качестве новой самостоятельной нозологии. Указывается, что она обусловлена не столько ноцицептивными стимулами от органов малого таза,

сколько поражением соматосенсорной нервной системы на всем ее протяжении с нарушением мозговой обработки стимулов. Многочисленные авторы пишут о частом несоответствии интенсивности СХТБ клиническим проявлениям ГЭ. Он может быть выражен при минимально распространенном поверхностном наружном ГЭ и отсутствовать при его глубокой инфильтративной форме. Также исследования показывают, что даже после хирургического иссечения очагов у значительного числа пациенток боли либо не прекращаются, либо довольно быстро возвращаются без каких-либо морфологических изменений и даже на фоне стандартной терапии гестагенами и агонистами гонадолиберина (а это стандартная терапия, направленная на болевой синдром, входящая в клинические рекомендации). Систематический обзор 2020 г. (38 исследований, оценивающих результаты хирургического лечения эндометриоза) сообщает о сохранении боли, ее рецидиве или необходимости в дальнейшем хирургическом вмешательстве приблизительно у 1/3 больных [32].

Все эти данные определили усиленное внимание исследователей к состоянию нервной системы пациенток с СХТБ, их психическому и психологическому состоянию. Соотношение соматических и психических факторов, участвующих в формировании СХТБ при ГЭ, стало активно изучаться относительно недавно. Анализ 3549 публикаций по проблематике взаимосвязи СХТБ и ГЭ за последние пять лет (по электронным ресурсам eLIBRARY, Cyberleninka, PubMed и др.) показал небольшое количество статей, посвященных факторам риска СХТБ при ГЭ (263 публикации); в 57 работах охарактеризованы психические факторы СХТБ при ГЭ.

На наш взгляд, с точки зрения методологии анализа данной проблемы все исследования условно можно разделить на моно- и междисциплинарные (биопсихосоциальные). Большинство исследователей в области психиатрии сходятся во мнении о том, что СХТБ имеет взаимосвязь с психическими расстройствами [33, 34]. Так, у 20–40 % пациентов, которые обращаются к психиатрам, выявляются хронические болевые патологии [35], а частота депрессии и тревожных расстройств среди женщин с СХТБ, в том числе при ГЭ, находится в диапазоне от 40 до 90 % [36–39]. Следует заметить, что в настоящее время роль психосоматических компонентов в возникновении и хронизации СХТБ не определена. С одной стороны, известно, что депрессия и тревога являются факторами риска развития ХТБ и что СХТБ способствует развитию депрессии и тревоги. Современные теории указывают на общие механизмы мозга, которые могли бы объяснить

двунаправленную связь между СХТБ, тревогой и депрессией [34]. С другой стороны, психопатологические реакции при ГЭ, ассоциированном с СХТБ, по большей части трактуются исследователями как вторичные, усугубляющие субъективное ощущение боли, сопровождающиеся вегетативной дисфункцией и приводящие к социальной и семейной дизадаптации пациенток [40].

Важность интрапсихических (внутриличностных) причин и психогенных механизмов в возникновении СХТБ при различных вариантах эндометриоза отмечают И.Р. Айриянц и соавт. К интрапсихическим причинам боли они относят психозы, депрессию, тревожные особенности (черты) личности, а «психогенными факторами могут быть физический ущерб, такой как физическое или сексуальное насилие, эмоциональная депривация, например, у детей из детских домов или имеющих матерей с тяжелой депрессией». Особое внимание исследователи уделяют взаимосвязи хронической боли со стилем родительского воспитания: «раннее “отлучение от матери”» (воспитание в яслях с 7–8 месяцев), раннее отделение от родителей с воспитанием и проживанием у бабушки и других родственников (52 %), с формированием амбивалентного отношения к родителям, при высоком уровне зависимости от матерей». Задержки полового созревания авторы выявили у 48 % женщин с СХТБ [41]. По данным V.M. Siqueira-Campos et al. [42], женщины с СХТБ чаще воспитывались в условиях низкого уровня материнской заботы (60,7 %), который был связан у них с более высокой тревожностью (79,7 %) и депрессией (73,2 %). Авторы также выявили у женщин связь СХТБ с неблагоприятными детскими переживаниями, такими как физическое и эмоциональное насилие.

По мнению некоторых исследователей, особенности течения СХТБ, а также отношение к лечению в значительной степени определяются личностными особенностями пациенток. Большинство авторов утверждают, что женщины с болевой формой ГЭ характеризуются психологическим напряжением в характере, связанным с болезнью и невозможностью реализовать себя как личность, эмоциональной неустойчивостью, низкой самооценкой, высокой личностной тревожностью, искаженной или незрелой полоролевой идентичностью. Оценивая стиль межличностных отношений и поведения, они отмечали преобладание черт пассивности, зависимости, альтруистичности и ответственности [43]. В восприятии болевого синдрома основной акцент ставился на выраженности и аффективной стороне боли, а интенсивность болевого синдрома коррелировала с заниженной самооценкой, уменьше-

нием социабельности, социальной закрытостью, социальным избеганием [43, 44]. В данной группе заслуживают внимания работы по созданию психологического профиля женщин с ХТБ [40, 45]. Наиболее изученной чертой личности при хронической боли является невротизм, при различных типах СХТБ его уровень зачастую повышен. Другие исследования предполагают, что невротизм может быть причинным фактором хронической боли и модератором болевых ощущений. Так, в работе J. Soriano et al. [46] отмечается, что невротизм, экстраверсия и, в меньшей степени, добросовестность являются основными аспектами с точки зрения прогнозирования ХТБ пациенток, определяющими качество их жизни.

В ряде исследований последних лет предпринимаются попытки анализа психосоматических компонентов СХТБ с позиций мультидисциплинарности. Так, О.И. Загорулько и соавт. разделили предикторы СХТБ на несколько категорий: немодифицируемые характеристики, индивидуальные психические особенности, социальные факторы, сопутствующие заболевания. К немодифицируемым факторам, повышающим риск СХТБ, отнесли женский пол и возраст 30–50 лет. При анализе психических особенностей авторы обнаружили корреляцию СХТБ с эмоциональной лабильностью, тревогой, депрессией и катастрофизацией боли. При исследовании социальных факторов оказалось затруднительным выделить достоверные взаимосвязи, но показано, что большинство из них влияют на восприятие и хронизацию боли опосредованно и во взаимосвязи с другими факторами. Среди сопутствующих болевых синдромов особенно значимыми предикторами СХТБ явились синдром раздраженного кишечника, первичная дисменорея и интерстициальный цистит [47, 48].

Многочисленные авторы указывают на высокую частоту сочетания СХТБ с различными сексуальными расстройствами; так, сексуальные дисфункции наблюдаются у 48 % женщин, страдающих СХТБ, а в общей популяции встречаются только в 6,5 % случаев [49]. И.Ю. Щеглова [50] отмечает различные сексуальные расстройства у 68 % пациенток с СХТБ, в том числе коиталгии (44 %), снижение генитальной реакции (52 %), гипобибидемию (сниженное половое влечение) (38 %). Интересно заметить, что в 35 % случаев сексуальные нарушения у пациенток с СХТБ предшествовали развитию тазовых болей. Эти данные позволяют предположить, что сексуальные расстройства могут быть не только следствием СХТБ, но и ее предикторами.

Диспареуния, наиболее частая сексуальная дисфункция при СХТБ, отмечается у 76 % паци-

енток с ГЭ [7]. А.И. Федорова, предлагая концептуальную модель патогенетических механизмов развития психосоматической формы глубокой диспареунии на основе биопсихосоциального подхода, описывает как биологические, так и социально-психологические предрасполагающие факторы, включающиеся в патогенез болевого синдрома. Среди биологических факторов автор отмечает «длительную стойкость либо устойчивую периодичность болей, возможность структурных изменений гениталий, трактуемых как следствие дистрофических и застойных процессов, характерную динамику развития диспареунии с изначальным преобладанием астеновегетативных расстройств и постепенным увеличением соматического компонента расстройства болевого синдрома». К социально-психологическим предикторам относит «эмоционально отстраненные и неоднозначные отношения в родительской семье, материнское эмоционально отвергающее воспитание или, наоборот, гиперопекающее, чрезмерно ограничивающее, формирующее так называемую «психосоматическую структуру личности», сенситивные и психастенические черты личности, алекситимию, насыщенный болевой анамнез жизни, связанный с половой сферой». А.И. Федорова также указывает, что боли, связанные с половой жизнью, в значительной степени могут быть обусловлены нарушениями психосоматического развития (задержками и асинхрониями), закрытостью семейной атмосферы для сексуальных аспектов жизни, конституциональной уязвимостью сексуального функционирования. При психосоматической диспареунии в 68,3 % случаев просматривалась связь развития болей со стрессовыми ситуациями и психотравмирующими переживаниями [51–53].

В литературе нередко встречаются указания на связь психотравмирующих переживаний с развитием СХТБ и сексуальными дисфункциями, в первую очередь диспареунией. Особое место среди психотравм занимают пережитые попытки или реализованное сексуальное насилие [33, 41]. И.Р. Айрянц и соавт. [41] отмечали его у 12,5 % женщин с СХТБ. Авторы также относят к психотравмам перенесенные заболевания, передающиеся половым путем (у 25 %).

Анализ литературных данных свидетельствует, что СХТБ при ГЭ широко распространен и приводит к значительному снижению качества жизни женщин, их общего самочувствия, активности и настроения. Нарушения психоэмоционального статуса связаны с постоянным дискомфортом и чрезмерным вниманием к боли, что становится доминантой в жизни женщин с болевой формой ГЭ, также как и их неспособность решать обыч-

ные семейные, профессиональные и связанные с социумом задачи.

Большинство исследований свидетельствует о тесной взаимосвязи СХТБ с психической патологией (депрессивными, соматоформными, ипохондрическими расстройствами), психологическими личностными особенностями и социальными факторами. Многофакторный генез и полиморфная клиническая картина СХТБ при ГЭ делают необходимым биопсихосоциальный подход к его рассмотрению. Он предусматривает восприятие организма человека в качестве единого целого, все функциональные системы которого находятся между собой в тесной органической взаимосвязи.

Повышение эффективности терапии, сокращение сроков лечения, восстановление качества жизни, трудоспособности и семейного благополучия женщин с СХТБ при ГЭ требуют внедрения и оптимизации междисциплинарных подходов и взаимодействий [54, 55]. Эффективные междисциплинарные программы лечения СХТБ при ГЭ должны включать сочетание хирургических, медикаментозных, психофармакологических и психотерапевтических лечебных стратегий. Ни один отдельно применяющийся метод не сравним по эффективности с междисциплинарным, комплексным подходом. Такая форма оказания помощи доказала свою медицинскую состоятельность в нашей стране и в большинстве развитых стран мира.

Психосоматические механизмы развития заболевания диктуют необходимость консультаций и лечения у команды специалистов, включающей гинеколога, психотерапевта (психиатра), сексолога, невролога и психолога. Данный подход связан с определенными трудностями. Не решен целый ряд организационных вопросов. Как создать команду? Как обеспечить эффективное взаимодействие между специалистами с различной профессиональной подготовкой? Оптимальным могло бы быть создание специализированных психосоматических отделений или центров лечения СХТБ. Психосоматическая помощь должна быть интегрирована в биомедицинское диагностирование и терапию ГЭ.

Список литературы / References

1. Abstracts from the International Pelvic Pain Society annual scientific meeting on pelvic pain 2021. *Pain Rep.* 2022;7(3):e1002. doi: 10.1097/PR9.0000000000001002
2. Lamvu G., Carrillo J., Ouyang C., Rapkin A.. Chronic pelvic pain in women: a review. *JAMA.* 2021;325(23):2381–2391. doi: 10.1001/jama.2021.2631

3. Гинекология: национальное руководство. Ред. Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, В.Е. Радзинский, И.Б. Манухин. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2020. 1008 с.
Gynecology: National leadership. Eds. G.M. Savel'eva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinskii, I.B. Manukhin. Moscow: GOETAR-Media, 2020. 1008 p. [In Russian].
4. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., Finnerup N.B., Flor H., Gibson S., Keefe F.J., Mogil J.S., Ringkamp M., Sluka K.A., ... Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939
5. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems 10th Revision. (1990). Available at: <https://www.icd.who.int/browse10/2019/en>.
6. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems 11th Revision. (2019). Available at: <https://www.icd.who.int/browse11/l-m/en>.
7. Cohen Ben-Meir L., Soriano D., Zajicek M., Yulzari V., Bouaziz J., Beer-Gabel M., Eisenberg V.H. The association between gastrointestinal symptoms and transvaginal ultrasound findings in women referred for endometriosis evaluation: a prospective pilot study. *Ultraschall Med*. 2022;43(5): e81–e89. doi: 10.1055/a-1300-1887
8. World Health Organization. Endometriosis. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
9. Kristjansdottir A., Rafnsson V., Geirsson R.T. Comprehensive evaluation of the incidence and prevalence of surgically diagnosed pelvic endometriosis in a complete population. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2023;102(10):1329–1337. doi: 10.1111/aogs.14556
10. Кузнецова Д.Е. Оптимизация лечения синдрома хронической тазовой боли у женщин с наружным генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2019.
Kuznetsova D.E. Optimization of chronic pelvic pain syndrome treatment in women with external genital endometriosis: abstract of thesis ... cand. med. sciences. Krasnoyarsk, 2019. [In Russian].
11. Шишкина А.А., Шитова М.С., Чагаева Н.В. Сравнительный анализ заболеваемости эндометриозом в отдельных субъектах Российской Федерации за 2013–2017 гг. *Психология. Спорт. Здравоохранение*: сб. ст. Междунар. науч. конф., Санкт-Петербург, 29 декабря 2019 г. СПб.: Нацразвитие, 2020. С. 29–30.
Shishkina A.A., Shitova M.S., Chagaeva N.V. Comparative analysis of the incidence of endometriosis in selected regions of the Russian Federation for 2013–2017. *Psychology. Sport. Healthcare*: coll. articles Intern. scientific conf., Saint-Petersburg, December 29, 2019. Saint-Petersburg: National Development, 2020. P. 29–30. [In Russian].
12. Герасимов А.М., Малышкина А.И., Кулигина М.В., Красильникова А.К., Полумисков Д.М., Абдуллаева Л.Х., Фадеева Е.В., Двойнова И.Ю. Частота встречаемости и структура наружного генитального эндометриоза у госпитализированных больных. *Гинекология*. 2021;23(2):184–189. doi: 10.26442/20795696.2021.2.200783
Gerasimov A.M., Malysheva A.I., Kuligina M.V., Krasil'nikova A.K., Polumiskov D.M., Abdullaeva L.Kh., Fadeeva E.V., Dvoynova I.Yu. Incidence rate and structure of external genital endometriosis in hospital patients. *Ginekologiya = Gynecology*. 2021;23(2):184–189. [In Russian]. doi: 10.26442/20795696.2021.2.200783
13. Smolarz B., Szyłło K., Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(19):10554. doi: 10.3390/ijms221910554
14. Moradi Y., Shams-Beyranvand M., Khateri S., Gharahjeh S., Tehrani S., Varse F., Tiyyuri A., Najmi Z. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J. Med. Res*. 2021;154(3):446–454. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_817_18
15. Сахаутдинова И.В., Хамадьянова А.У., Гимазетдинова Л.Р., Баширова Э.Р., Фаткуллин Б.С., Хамидуллина Р.Р. Патофизиологические аспекты болевого синдрома при эндометриозе. *Гинекология*. 2022;24(1):18–23. doi: 10.26442/20795696.2022.1.201361
Sakhautdinova I.V., Khamad'yanova A.U., Gimazetdinova L.R., Bashirova E.R., Fatkullin B.S., Khamidullina R.R. Pathophysiological aspects of pain syndrome in endometriosis: a review. *Ginekologiya = Gynecology*. 2022;24(1):18–23. [In Russian]. doi: 10.26442/20795696.2022.1.201361
16. Eisenberg V.H., Weil C., Chodick G., Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG*. 2018;125(1):55–62. doi: 10.1111/1471-0528.14711
17. Маржевская А.М., Рищук С.В., Гусев С.Н., Татарова Н.А. Репродуктивные нарушения у больных эндометриозом: этиология, патогенез, возможности коррекции. *Бюл. Оренбург. науч. центра УрО РАН*. 2014;(3):1.
Marzhevskaya A.M., Rishchuk S.V., Gusev S.N., Tatarova N.A. Reproductive disorders in patients endometriosis: etiology, pathogenesis, the possibility of correction. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2014;(3):1. [In Russian].
18. Бегович Е., Солопова А.Г., Хлопкова С.В., Сон Е.А., Идрисова Л.Э. Качество жизни и особенности психоэмоционального статуса больных наружным генитальным эндометриозом. *Аку-*

- шерство, гинекол. и репрод. 2022;16(2):122–133. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.283
- Begovich E., Solopova A.G., Khlopkova S.V., Son E.A., Idrisova L.E. Quality of life and features of psychoemotional status of patients with external genital endometriosis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):122–133. [In Russian]. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.283
19. Кузнецова Д.Е., Прокопенко С.В., Макаренко Т.А. Особенности вегетативного статуса и качество жизни женщин с наружным генитальным эндометриозом и синдромом хронической тазовой боли. *Ж. акушерства и жен. болезней*. 2019;68(4):5–12. doi: 10.17816/JOWD6845-12
- Kuznetsova D.E., Prokopenko S.V., Makarenko T.A. Features of vegetative status and quality of life in patients with external genital endometriosis and chronic pelvic pain syndrome. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(4):5–12. [In Russian]. doi: 10.17816/JOWD6845-12
20. Bieñ A., Rzoñca E., Zarajczyk M., Wilkosz K., Wdowiak A., Iwanowicz-Palus G. Quality of life in women with endometriosis: a cross-sectional survey. *Qual. Life Res*. 2020;29(10):2669–2677. doi: 10.1007/s11136-020-02515-4
21. Olliges E., Bobinger A., Weber A., Hoffmann V., Schmitz T., Popovici R.M., Meissner K. The physical, psychological, and social day-to-day experience of women living with endometriosis compared to healthy age-matched controls—a mixed-methods study. *Front. Glob. Womens Health*. 2021;2:767114. doi: 10.3389/fgwh.2021.767114
22. Thammasiri C., Amnatbuddee S., Sothornwit J., Temtanakitpaisan T., Buppasiri P. A cross-sectional study on the quality of life in women with endometrioma. *Int. J. Womens Health*. 2022;14:9–14. doi: 10.2147/IJWH.S341603
23. Адамян Л.В., Гарданова Ж.Р., Яроцкая Е.Л., Овакимян А.С., Козаченко И.Ф. Особенности болевого синдрома, психоэмоционального состояния и качества жизни женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Пробл. репродукции*. 2016;22(3):77–83. doi: 10.17116/repro201622377-83
- Adamyan L.V., Gardanova Zh.R., Yarotskaya E.L., Ovakiymyan A.S., Kozachenko I.F. The characteristics of pain syndrome and the women's psycho-emotional status as well as life quality in women with external genital endometriosis. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(3):77–83. [In Russian]. doi: 10.17116/repro201622377-83
24. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины. *Пробл. репродукции*. 2022;28(1):54–64. doi: 10.17116/repro20222801154
- Adamyan L.V., Andreeva E.N. Endometriosis and its global impact on a woman's body. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):54–64. [In Russian]. doi: 10.17116/repro20222801154
25. Lamceva J., Uljanovs R., Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(5):4254. doi: 10.3390/ijms24054254
26. Morotti M., Vincent K., Becker C.M. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2017;209:8–13. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.497
27. Хроническая тазовая боль. Версии, контраверсии и перспективы. Ред. В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов. М.: Медиабюро Статус Презенс, 2022. 120 с.
- Chronic pelvic pain. Versions, counterversions and perspectives. Eds. V.E. Radzinskii, M.R. Orazov. Moscow: Media Bureau Status Presence, 2022. 120 p. [In Russian].
28. Федорова А.И., Выходцев С.В., Трегубенко И.А. Патогенетические особенности психосоматических расстройств урогенитальной сферы мужчин и женщин. *Психиатрия*. 2022;20(S3):112–113.
- Fedorova A.I., Vykhodtsev S.V., Tregubenko I.A. Pathogenetic features of psychosomatic disorders of the urogenital sphere of men and women. *Psikhiatriya = Psychiatry*. 2022;20(S3):112–113. [In Russian].
29. Tomassetti C., Bafort C., Meuleman C., Welkenhuysen M., Fieuws S., d'Hooghe T. Reproducibility of the endometriosis fertility index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. *BJOG: BJOG*. 2020;127(1):107–114. doi: 10.1111/1471-0528.15880
30. Кузнецова И.В. Хроническая тазовая боль – женская проблема. *Гинекология*. 2017;19(3):62–67.
- Kuznetsova I.V. Chronic pelvic pain as a female problem. *Ginekologiya = Gynecology*. 2017;19(3):62–67. [In Russian].
31. van Stein K., Schubert K., Ditzen B., Weise C. Understanding psychological symptoms of endometriosis from a research domain criteria perspective. *J. Clin. Med*. 2023;12(12):4056. doi: 10.3390/jcm12124056
32. Singh S.S., Gude K., Perdeaux E., Gattrell W.T., Becker C.M. Surgical outcomes in patients with endometriosis: a systematic review. *J. Obstet. Gynaecol. Can*. 2020;42(7):881–888.e11. doi: 10.1016/j.jogc.2019.08.004
33. Speer L.M., Mushkbar S., Erbele T. Chronic pelvic pain in women. *Am. Fam. Physician*. 2016;93(5):380–387.
34. Hooten W.M. Chronic pain and mental health disorders: shared neural mechanisms, epidemiology, and treatment. *Mayo Clin. Proc*. 2016;91(7):955–970. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.04.029
35. Benjamin S. Psychological treatment of chronic pain: a selective review. *J. Psychosom. Res*. 1989;33(2):121–131. doi: 10.1016/0022-3999(89)90039-1

36. Былым Г.В., Носкова О.В., Литвинова Е.В. Психологические аспекты тазовой боли в гинекологии. *Вестн. гигиены и эпидемиол.* 2022;26(3):249–252.

Bylym G.V., Noskova O.V., Litvinova E.V. Psychological aspects of pelvic pain in gynecology. *Vestnik gigieny i epidemiologii = Bulletin of Hygiene and Epidemiology.* 2022;26(3):249–252. [In Russian].

37. Адамян Л.В., Гарданова Ж.Р., Яроцкая Е.Л., Овакимян А.С., Козаченко И.Ф. Эффективность комплексного подхода к лечению болевого синдрома и психоэмоциональных нарушений у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Пробл. репродукции.* 2016;22(2):85–93. doi: 10.17116/repro201622285-93

Adamyan L.V., Gardanova Zh.R., Yarotskaya E.L., Ovakimyan A.S., Kozachenko I.F. Effectiveness of an integrated approach to the treatment of pain syndrome and psychoemotional disorders in women with external genital endometriosis. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction.* 2016;22(2):85–93. [In Russian]. doi: 10.17116/repro201622285-93

38. Brasil D.L., Montagna E., Trevisan C.M., La Rosa V.L., Laganà A.S., Barbosa C.P., Bianco B., Zaia V. Psychological stress levels in women with endometriosis: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Minerva Med.* 2020;111(1):90–102. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06350-X

39. Sullivan-Myers C., Sherman K.A., Beath A.P., Cooper M.J.W., Duckworth T.J. Body image, self-compassion, and sexual distress in individuals living with endometriosis. *J. Psychosom. Res.* 2023;167:111197. doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111197

40. Magariños López M., Lobato Rodríguez M.J., Menéndez García Á., García-Cid S., Royuela A., Pereira A. Psychological profile in women with chronic pelvic pain. *J. Clin. Med.* 2022;11(21):6345. doi: 10.3390/jcm11216345

41. Айриянц И.Р., Ягубов М.И. Клинико-психопатологические особенности и терапия диспареунии у женщин. *Лечащий врач.* 2015;(10):30–35.

Airiyants I.R., Yagubov M.I. Clinical and psychopathological features and therapy of dyspareunia in women. *Lechashchiy vrach = Therapist.* 2015;(10):30–35. [In Russian].

42. Siqueira-Campos V.M., Fernandes L.J.H., de Deus J.M., Conde D.M. Parenting styles, mental health, and catastrophizing in women with chronic pelvic pain: a case-control study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(20):13347. doi: 10.3390/ijerph192013347

43. Петрова Е.А., Череповская В.А., Пахомова Ф.В., Круглов С.Ю., Белоногова В.В., Исаева Е.Р., Беженарь В.Ф. Эмоциональные и личностные особенности восприятия боли у женщин при эндометриозе. *Учен. зап. Первого СПбГМУ.* 2019;26(2):62–68. doi: 10.24884/1607-4181-2019-26-2-62-68

Petrova E.A., Cherepovskaya V.A., Pakhomova F.V., Kruglov S.Yu., Belonogova V.V., Isaeva E.R., Bezhenar' V.F. Emotional and personal traits of perception of pain in women in endometriosis. *Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University.* 2019;26(2):62–68. [In Russian]. doi: 10.24884/1607-4181-2019-26-2-62-68

44. Кочарян А.С., Макаренко А.А., Дин Шiao Цзе. Психологические особенности женщин с гинекологической патологией. *Перспект. науки образ.* 2015;(5):88–92.

Kocharyan A.S., Makarenko A.A., Din Shao Tsze. Psychological features of women with gynecological pathology. *Perspektivy nauki i obrazovaniya = Perspectives of science and education.* 2015;(5): 88–92. [In Russian].

45. Bryant C., Cockburn R., Plante A.F., Chia A. The psychological profile of women presenting to a multidisciplinary clinic for chronic pelvic pain: high levels of psychological dysfunction and implications for practice. *J. Pain. Res.* 2016;9:1049–1056. doi: 10.2147/JPR.S115065

46. Soriano J., Monsalve V., Gómez-Carretero P., Ibañez E. Vulnerable personality profile in patients with chronic pain: relationship with coping, quality of life and adaptation to disease. *Int. J. Psychol. Res.* 2012;5(1):42–51. doi: 10.21500/20112084.748

47. Загоруйко О.И., Медведева Л.А., Кукушкин М.Л. Междисциплинарный подход в изучении и лечении боли. *Рос. ж. боли.* 2021;19(2):42–46. doi: 10.17116/pain20211902142

Zagorul'ko O.I., Medvedeva L.A., Kukushkin M.L. Interdisciplinary approach in the study and treatment of pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2021;19(2):42–46. [In Russian]. doi: 10.17116/pain20211902142

48. Загоруйко О.И., Медведева Л.А., Дракина О.В., Логинова О.И. Предикторы формирования хронической тазовой боли в женской популяции. *Рос. ж. боли.* 2023;21(2):58–65. doi: 10.17116/pain20232102158

Zagorul'ko O.I., Medvedeva L.A., Drakina O.V., Loginova O.I. Predictors of chronic pelvic pain in female population. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2023;21(2):58–65. [In Russian]. doi: 10.17116/pain20232102158

49. Dix C. Acute and chronic pelvic pain. In: *OB/GYN Secrets*. Eds. H.L. Frederickson, L. Wilkins-Haug. Philadelphia: Hanley&Belfus, 1997. P. 67–71.

50. Щеглова И.Ю. Пограничные психические расстройства у пациенток с хронической тазовой болью: клиника, диагностика и лечение: автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2005.

Shcheglova I.Yu. Borderline mental disorders in patients with chronic pelvic pain: clinic, diagnosis and

treatment: abstract of thesis... doct. med. sci. Saint-Petersburg, 2005. [In Russian].

51. Федорова А.И. Диспарейния: патогенез, диагностика, лечение: автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2007.

Fedorova A.I. Dysparania: pathogenesis, diagnosis, treatment: abstract of thesis... doct. med. sci. Saint-Petersburg, 2007. [In Russian].

52. Федорова А.И. Клинико-патогенетические варианты психогенной диспарейнии: теоретическое обоснование. (Сообщение II). *Обозрение психиатрии и мед. психол.* 2007;(4):18–23.

Fedorova A.I. Clinical and pathogenetic variants of psychogenic dysparia: theoretical justification. (Message II). *Obozreniye psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2007;(4):18–23. [In Russian].

53. Федорова А.И., Новиков Е.И. Диспарейния: этиопатогенетический подход к диагностике. *Ж. акушерства и жен. болезней.* 2007;56(2):48–54.

Fedorova A.I., Novikov E.I. Dysparnia: etiopathogenetic approach to diagnosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2007;56(2):48–54. [In Russian].

54. Siqueira-Campos V.M., de Deus M.S.C., Polli-Neto O.B., Rosa-E-Silva J.C., de Deus J.M., Conde D.M. Current challenges in the management of chronic pelvic pain in women: from bench to bedside. *Int. J. Womens Health.* 2022;14:225–244. doi: 10.2147/IJWH.S224891

55. Singh M.K. Chronic pelvic pain in women. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/258334-overview?form=fpf#showall>

Сведения об авторах:

Жигалова Елена Владимировна, ORCID: 0009-0003-9552-7787, e-mail: zhigalova1979@gmail.com

Федорова Анна Игоревна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8657-5002, e-mail: feanna@inbox.ru

Асланов Батырбек Исмелович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6890-8096, e-mail: batyra@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Zhigalova, ORCID: 0009-0003-9552-7787, e-mail: zhigalova1979@gmail.com

Anna I. Fedorova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8657-5002, e-mail: feanna@inbox.ru

Batyrbek I. Aslanov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6890-8096, e-mail: batyra@mail.ru

Поступила в редакцию 28.11.2023

После доработки 22.01.2024

Принята к публикации 27.02.2024

Received 28.11.2023

Revision received 22.01.2024

Accepted 27.02.2024

Адаптогенные свойства манжетки обыкновенной (*Alchemilla vulgaris* L.) (обзор литературы)

Н.А. Пальчикова, В.Г. Селятицкая, М.И. Воевода

ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Адаптогены представляют собой категорию растительных лекарственных продуктов, способствующих повышению адаптивных резервов организма, устойчивости к действию экстремальных факторов и выживанию в условиях стресса. Адаптогенные свойства выявлены у десятков растений, в частности, препараты на основе сырья из манжетки обыкновенной (*Alchemilla vulgaris* L.), многолетнего травянистого растения из семейства розоцветных, обладают широким спектром биологической активности, включая антиоксидантную, противовоспалительную, нейропротекторную, противораковую и др., что позволяет использовать их для профилактики и поддерживающей терапии при лечении многих патологических процессов. Результаты собственных исследований авторов и ряд данных литературы обосновывают наличие адаптогенных свойств у этого растения. В обзоре анализируются сведения научной литературы о химическом составе соединений, входящих в состав препаратов на основе сырья *A. vulgaris*, современная трактовка понятия «адаптоген» и критерии оценки адаптогенных свойств растений, а также обсуждаются возможные молекулярно-клеточные механизмы, обеспечивающие наличие таких свойств у манжетки обыкновенной.

Ключевые слова: манжетка обыкновенная, *Alchemilla vulgaris* L., адаптогенные свойства, молекулярно-клеточные механизмы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Пальчикова Н.А., e-mail: labend@mail.ru

Для цитирования: Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Воевода М.И. Адаптогенные свойства манжетки обыкновенной (*Alchemilla vulgaris* L.) (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):16–28. doi: 10.18699/SSMJ20240302

Adaptogenic properties of the Lady's Mantle (*Alchemilla vulgaris* L.) (literature review)

N.A. Palchikova, V.G. Selyatitskaya, M.I. Voevoda

Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

Abstract

Adaptogens are a category of herbal medicinal products that enhance the adaptive reserves of the body, resistance to extreme factors and survival under stress. Adaptogenic properties have been revealed in dozens of plants, in particular, preparations based on raw materials from the Lady's Mantle (*Alchemilla vulgaris* L.), a perennial herbaceous plant from the family Rosaceae, have a wide range of biological activity, including antioxidant, antiinflammatory, neuroprotective, anticancer and other, which allows them to be used for prevention and supportive therapy in the treatment of many pathological processes. The results of the authors' own research and a number of literature data substantiate the presence of adaptogenic properties in this plant. The review analyzes the information in the scientific literature on the chemical composition of compounds included in preparations based on *A. vulgaris* raw materials, the modern interpretation of the concept of "adaptogen" and criteria for evaluating the adaptogenic properties of plants, and discusses possible molecular and cellular mechanisms that ensure the presence of such properties in the Lady's Mantle.

Key words: Lady's Mantle, *Alchemilla vulgaris* L., adaptogenic properties, molecular and cellular mechanisms.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Palchikova N.A., e-mail: labend@mail.ru

Citation: Palchikova N.A., Selyatitskaya V.G., Voevoda M.I. Adaptogenic properties of the Lady's Mantle (*Alchemilla vulgaris* L.) (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):16–28. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240302

Введение

Стремительный прогресс цивилизации обеспечил, с одной стороны, улучшение социальных и экономических условий жизни общества, увеличение ожидаемой продолжительности жизни людей, с другой – появление новых факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на здоровье человека. К важнейшим особенностям современной патологии человека относится преобладание хронических заболеваний, генез которых имеет преимущественно мультифакториальный характер, а также распространение коморбидных состояний, следствием чего является полипрагмазия [1–3]. Кроме того, в последние десятилетия одним из преморбидных факторов развития «болезней цивилизации» рассматривается стресс, при котором усиление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой активности негативно сказывается на функционировании мозга дополнительно к его возраст-зависимым изменениям [4].

На этом фоне возрастает популярность использования фитопрепаратов благодаря их уникальным свойствам, таким как низкая токсичность при достаточно высокой эффективности, широкий спектр терапевтического действия, комплексный органопротекторный эффект, гармонизирующее воздействие на все органы и системы организма, минимум побочных эффектов [5–7]. Фитотерапия нашла применение при первичной и вторичной профилактике различных заболеваний, а также как мера по оздоровлению и реабилитации широких слоев населения в условиях воздействия негативных факторов окружающей среды, в качестве средства, повышающего адаптационные резервы здорового организма, в спортивной медицине. На основании результатов современных исследований складывается представление о том, что разностороннее влияние компонентов растений на организм человека объясняется их информационно-регулирующей активностью. Показано, что целый ряд лекарственных растений представляют интерес как перспективные компоненты адаптогенных, ноотропных, анксиолитических, иммуномодулирующих, гепатопротекторных, антиоксидантных, антидепрессантных, тонизирующих препаратов [5].

Травянистые многолетние растения рода *Alchemilla* (манжетка, Lady's Mantle), который относится к семейству розоцветных и насчитыва-

ет более 300 видов, широко распространены во многих странах и издавна используются в качестве лекарственных растений в отечественной, европейской, арабской и исламской народной медицине для лечения воспаления, кровотечений, экземы, кожной сыпи, диареи, гинекологических и желудочно-кишечных заболеваний, при гипертонии и диабете, для заживления ран и как средство, улучшающее обмен веществ [8–14].

В базе данных PubMed первая работа, соответствующая ключевым словам «*Alchemilla*» и «*Lady's Mantle*», датируется 1950 годом [15]. В этой статье *Alchemilla vulgaris* упоминается как составляющая часть чая «от высокого артериального давления». Единичные работы встречаются за 80–90-е годы XX в., а начиная с 90-х годов и по настоящее время их число постоянно увеличивается. В оригинальных и обзорных статьях приводится описание результатов экспериментальных исследований и клинических наблюдений влияния на живые организмы препаратов, приготовленных на основе сырья из манжетки, анализируется связь полученных эффектов с химическим составом действующих веществ, с учетом способа их извлечения (варианты экстракции, настои, сухой порошок). При этом 30 % работ, выявляемых в базах данных PubMed и РИНЦ по ключевому слову «*Alchemilla*», посвящены виду манжетка обыкновенная (МО) (*A. vulgaris*). В обзоре И.Е. Лобановой с соавт. [9] указано, что основной массив литературных данных по химическому составу манжетки касается МО. В представленном обзоре также будут обсуждены адаптогенные свойства надземной части растений именно этого вида.

В научной литературе при описании комплексов действующих на организм веществ, входящих в состав препаратов на основе сырья *Alchemilla vulgaris*, используются различные определения. Можно встретить следующие термины и их сочетания:

- фенольный состав, фенольный профиль, фенольные соединения, фенольные компоненты, фенольные фракции [16, 17];
- полифенольные соединения, полифенольный комплекс, полифенолы [18–20];
- флавоноиды [17, 21];
- биофлавоноиды [22];
- флавоноидные соединения, флавоноидные компоненты, фракция флавоноидов [23];

- флавоноидные гликозиды [24, 25];
- флавоны [27];
- полифенольные соединения и флавоноиды, полифенолы и флавоноиды [11, 28];
- полифенолы и флавоны, флавоноиды вместе с флавонами и фенолами [27];
- антоцианы (антоцианины) [29];
- дубильные вещества [17, 19];
- фенолкарбоновые кислоты [20].

Наиболее широко используемый термин – «фенольный». К фенолам относят вещества, содержащие хотя бы одно ароматическое кольцо, к которому прикреплены одна или несколько гидроксильных групп [30]. Простые природные фенолы могут классифицироваться по количеству и расположению ОН-групп, прикрепленных к ароматическому кольцу. В структуре более сложных полифенольных соединений (ПФС) присутствует несколько гидроксильных групп, а также возможно наличие нескольких ароматических колец. К полифенольному каркасу могут быть присоединены другие молекулы, например сахара, полипептиды, а также вещества, которые можно отнести к вторичным метаболитам [31].

Флавоноиды – продукты вторичного метаболизма растений, один из наиболее изученных классов ПФС. Это гетероциклические соединения, они содержат 15 атомов углерода, образующих два ароматических кольца, которые соединены через три углеродных атома. Флавоноиды присутствуют во всех частях растений, чаще в виде гликозидных форм. В настоящее время идентифицировано около 10000 флавоноидов, которые из-за разнообразия их химической структуры в зависимости от количества фенольных колец, а также типа и количества связывающих их структурных элементов делятся на подклассы, включая флавоны, флавонолы, флаваноны, изофлавоны, флаван-3-олы, антоцианидины [30–32].

Соединения, выделенные из наземной части МО, которые чаще всего указываются в публикациях, относятся к трем подклассам флавоноидов: флавонолы – кверцетин [11, 16, 17, 28, 33, 34], кемпферол [16, 28] и рутин [17, 28, 35]; флавоны – лютеолин [33, 34]; флаван-3-олы – катехины и проантоцианидины [16, 29, 36]. Рутин и кверцетин представляют собой группу флавоноидов с Р-витаминной активностью, т.е. веществ, обладающих свойством нормализовать проницаемость капилляров [37]. Помимо флавоноидов, в траве и листьях МО находят фенолкарбоновые кислоты (галловую, эллаговую) и их производные [7, 34, 36], которые, представляя собой растительные вторичные полифенольные метаболиты, являются компонентами дубильных веществ [38].

Таким образом, изучая эффекты МО, исследователи имеют дело прежде всего с комплексом ПФС [39]. При этом конкретный количественный и качественный состав используемого продукта из МО зависит от пространственно-временных характеристик сырья (места произрастания, культивирования, инвазии насекомых, сезона сбора, стадии роста растений и т.п.), а также способа извлечения ПФС [7, 9, 11]. Поскольку наибольшая полнота лечебного эффекта растительных препаратов обусловлена естественным эволюционно выработанным комплексом компонентов растений, методики переработки последних для получения фитопрепаратов ориентированы на сохранение всего комплекса активных веществ растения, а не на выделение действующего вещества в очищенном виде. Благодаря этому у фитопрепаратов более широкий спектр действия по сравнению с очищенными активными веществами, выделенными из растений [5, 40].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано нейро- и гастропротекторное, гипотензивное, лимфотропное, иммунокорригирующее, противоопухолевое, противовирусное, противомикробное, ранозаживляющее действие препаратов, полученных из МО [8, 11, 13, 19, 20, 23, 24, 26, 27, 29, 33, 34, 41, 42]. В оригинальных работах и подробных обзорах литературы, посвященных эффектам препаратов из МО, лишь иногда упоминается об их адаптогенном действии [35]. В списке наиболее изученных лекарственных растений с точки зрения их адаптогенной активности, составленном на основании поиска по электронным базам данных, включая Scopus, Science Direct, PubMed и Кокрейновскую библиотеку, по ключевым словам «адаптоген», «растение», «фитохимический» и «растительное происхождение» [43], представители рода *Alchemilla* отсутствуют.

Понятие «адаптоген» («порождающий приспособление»), которое было предложено фармакологом Н.В. Лазаревым в середине XX в., остается базовым при рассмотрении эффектов и механизмов действия лекарственных средств растительного происхождения как в отечественной, так и в зарубежной литературе [44–48]. Адаптогены неспецифически повышают сопротивляемость организма к различным стрессорам, тем самым способствуя адаптации и выживанию. Классическими растительными адаптогенами, изучавшимися Н.В. Лазаревым и его сотрудниками, являются представители семейства аралиевых. В 2008 г. Европейское агентство по лекарственным средствам опубликовало «Аналитический документ об адаптогенной концепции» [46], в котором на основании обсуждения приме-

ра с элеутерококком указывается, что критерии оценки адаптогенных свойств, основанные на фармакодинамических характеристиках вещества и определенные И.И. Брехманом в 1969 г., необходимо применять и для других лекарственных средств растительного происхождения. Адаптоген должен быть безвредным, неспецифичным, т.е. повышать устойчивость организма к широкому спектру факторов физической, химической и биологической природы, и обладать нормализующим действием на различные системы органов [46]. В настоящее время адаптогенные свойства выявлены у десятков растений [43, 44].

Адаптогенное стресс-протекторное действие МО показано в ряде работ, посвященных ее использованию для смягчения последствий теплового стресса у птиц. Так, повышение температуры окружающей среды оказывает вредное воздействие на физиологические и иммунологические показатели домашней птицы, приводя к низкой рентабельности ее содержания. Показано, что 3%-я добавка *A. vulgaris* в виде порошка в корм перепелов, подвергшихся воздействию высоких температур окружающей среды (34 ± 2 °C), предотвращала снижение яйценоскости, улучшала коэффициент пересчета корма: потребленный корм / произведенные яйца [35, 50], а у цыплят индеек-бройлеров снижала потребление корма при одновременном увеличении массы тела [28]. Продемонстрирована эффективность добавки порошка *A. vulgaris* в рацион нильской тилапии для улучшения роста, физиологических показателей, иммунного и антиоксидантного статуса, а также в качестве естественного экономичного антибактериального средства для поддержания аквакультуры *Oreochromis niloticus* [51].

Отсутствие острого или хронического стресса эффекты воздействия адаптогенов на организм выражены в меньшей степени, но значительно усиливаются в условиях субэкстремальных и экстремальных нагрузок на организм – повышается устойчивость организма к гипоксии, перегреванию и охлаждению, инфекциям, к действию химических веществ и др. [44]. Установлено, что экстракт надземной части МО при предварительном введении через зонд в желудок мышам, подвергшимся гипоксии, оказывает нейропротекторное действие, нормализуя условно-рефлекторную деятельность и показатели ориентировочно-исследовательского поведения животных после гипоксического воздействия [41].

Определены защитные эффекты метанольных экстрактов МО против токсикологических изменений у крыс, вызванных цисплатином – препаратом, используемым при химиотерапии. Пероральное введение препарата в течение 5 дней до

и 5 дней после инъекции цисплатина значительно снижало уровень сывороточных показателей повреждения печени, почек и яичек, а также выраженность окислительного стресса, вызванного применением токсина. Хроматографический анализ экстрактов показал присутствие более 20 различных фенольных соединений в экстрактах, где эллаговая кислота, катехин и галлат катехина были доминирующими компонентами [36]. Для сравнения: именно при профилактическом использовании классического адаптогена элеутерококка наблюдалась оптимальная защита животных при воздействии цитостатиками [44].

При использовании в профилактическом режиме исследовано влияние МО на функциональное состояние надпочечников (НП) и щитовидной железы (ЩЖ), а также лимфоидных органов крыс, подвергавшихся экстремальным охлаждениям [52, 53]. В работе применяли ПФС из надземной части МО, полученный сотрудниками лаборатории фитохимии Центрального сибирского ботанического сада СО РАН. Способ получения препарата запатентован как «Способ получения Р-витаминного средства», в его основе лежит этанольная экстракция растительного сырья с последующей очисткой от сопутствующих растительных пигментов. В результате препарат представлял собой природную смесь хорошо очищенных и высокоактивных флавоноидов из надземной части МО, растворимую в воде, обладающую выраженной Р-витаминной активностью [54].

Авторами изучено влияние ПФС из МО на организм животных, подвергнутых стрессирующим воздействиям. Половозрелым крысам-самцам популяции Вистар массой 180–220 г ежедневно вводили водный раствор препарата ПФС из МО через зонд в желудок в дозе 10 мг/кг массы тела (опытная группа) или воду в эквивалентном объеме (контрольная группа). Через 7 дней после начала эксперимента животных обеих групп подвергали действию низкой температуры (–10 °C) в течение 7 сут по 22 ч ежедневно, при этом им продолжали вводить раствор МО или воду. Часть крыс после воздействия холодом выводили из эксперимента, а оставшихся выдерживали в течение 7 сут в условиях комфортной температуры (20–22 °C) – период реадаптации, во время которого введение препарата ПФС или воды крысам прекращали. При экстремальных холодовых воздействиях на фоне приема препарата из МО летальность опытных животных снизилась более чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой (6,5 и 20 % соответственно). Потеря массы тела у выживших животных, получавших ПФС из МО, составила 5,3 %, в контрольной группе – 12 %. К концу пе-

риода реадaptации все животные опытной группы выжили, а масса тела у них даже увеличилась по сравнению с исходной на 4 %; в контрольной группе летальность составила 13 %, снижение массы тела – 8 %. Следовательно, ПФС из МО повысили уровень сопротивляемости организма к действию неблагоприятного фактора [53].

Поскольку определяющую роль в повышении устойчивости организма к неспецифическому действию стрессорных и повреждающих факторов играют нейрогуморальные механизмы, у животных исследовано морфофункциональное состояние коры НП. У крыс, получавших ПФС из МО, уровень кортикостерона в НП и крови, масса НП и объемы их структурных компонентов не отличались от таковых у контрольных крыс. Используемый режим холодовых воздействий привел к увеличению функциональной активности НП контрольных крыс: относительная масса НП выросла на 30 %, содержание кортикостерона в крови и в железе – в 1,5 и 2 раза соответственно по сравнению с животными, содержащимися в условиях термокомфорта. Отмечено увеличение объема пучковой зоны коры НП за счет гипертрофии эпителиальных клеток, которая не сопровождалась адекватным увеличением объема капиллярного русла, т.е. наблюдалось нарушение микроциркуляции и трофики секреторного эпителия НП. При реадaptации структура НП полностью не восстанавливалась, содержание кортикостерона в крови и железе уменьшалось до исходного и ниже. Таким образом, при экстремальных охлаждениях происходило истощение функциональных возможностей коры НП, а при реадaptации в течение 7 дней признаков структурно-функционального восстановления НП отмечено не было [53].

У крыс, которые до начала холодовых воздействий и во время их проведения получали ПФС из МО, также возросло содержание кортикостерона в НП и в крови, однако изменения общего объема железы и объемов структурно-функциональных зон коркового вещества НП были значительно менее выражены, чем в контрольной группе, отмечена лишь тенденция к увеличению объемов пучковой зоны коры. При реадaptации опытных животных уровень кортикостерона в крови и НП оставался повышенным, а морфометрические показатели возвращались к исходным значениям. Таким образом, ПФС из МО препятствовал функциональному истощению НП при экстремальном охлаждении крыс, способствуя повышению адаптивных резервов организма в период реадaptации [53].

Также установлено, что ПФС из МО оказывают влияние на функциональное состояние ЩЖ

крыс. Введение препарата из МО приводило к повышению уровня тироксина (T_4) в крови, которое было связано не с усилением синтеза гормона, поскольку его содержание в ЩЖ снижалось, а с увеличением инкреции в циркуляторное русло, что подтверждалось и морфологическими изменениями – снижением объема коллоида в фолликулах, умеренным расширением капилляров, окружающих фолликулы, и междольковых венул. Отмечено незначительное увеличение объема междольковых эпителиальных островков, в которых чаще, чем в контроле, встречались митотически делящиеся клетки. Под влиянием экстремальных охлаждений у крыс, как получавших, так и не получавших ПФС из МО, на морфологическом и на функциональном уровнях усиливались синтез и периферическое дейодирование тиреоидных гормонов, что согласуется с данными об изменении функционального состояния ЩЖ при холодовых воздействиях [55]. У животных, получавших ПФС из МО, при экстремальных охлаждениях появлялось некоторое количество коллоида между эпителиальными клетками в центре междольковых островков, что указывает на наличие гормонсинтетической активности тиреоидного эпителия и начало образования новых фолликулов. В период реадaptации у контрольных крыс было отмечено компенсаторное снижение функции ЩЖ, в то время как у опытных, получавших ПФС из МО, напротив, выявлены признаки значительной активации ее гормонсинтетической функции и рост резервных фолликулов, появившихся в период холодовых воздействий. При этом были ингибированы процессы периферического дейодирования T_4 , что обусловлено снижением потребности организма в стимулирующих влияниях тиреоидных гормонов после отмены холодовых воздействий [52].

Высказано предположение, что под влиянием ПФС из МО происходила активация пролиферативных процессов в междольковых островках, состоящих из малодифференцированных тиреоцитов и представляющих собой резервный компартмент ЩЖ. В период холодовых воздействий эти резервные структуры включались в процессы синтеза тиреоидных гормонов, оптимизируя таким образом реакцию напряжения. Обнаруженные морфофункциональные эффекты ПФС из МО сохранялись на протяжении достаточно длительного периода после отмены воздействий, что приводило к повышению функциональных резервов ЩЖ в период реадaptации [52].

В реакции лимфоидных органов на введение ПФС из МО отчетливо просматривалась тенденция к увеличению их функциональной активности. Ключевыми моментами являлись стимуля-

ция пролиферации лимфоцитов и эпителиальных клеток и образование дополнительных элементов микроциркуляторного русла [53].

Изменения клеточного состава тимуса после экстремальных охлаждений у контрольных и опытных животных по ряду показателей имели прямо противоположную направленность. Особенно обращало на себя внимание изменение соотношения между процессами пролиферации и гибели клеток в корковом веществе тимуса. У контрольных крыс преобладали деструктивные процессы, а у опытных, принимавших препарат из МО, усиливалась пролиферация при значительно менее выраженной деструкции лимфоцитов в корковом веществе тимуса. В данном случае проявился один из существенных эффектов адаптогенов – уменьшение стрессовой реакции в фазе тревоги, а именно снизилась выраженность такого признака триады Селье как инволюция тимико-лимфатической системы. Несмотря на отмену препарата ПФС в период реадаптации, показатели, характеризующие функциональное состояние лимфоидных органов опытных животных, более соответствовали таковым у крыс, получавших ПФС из МО до начала экстремальных охлаждений, что свидетельствует о стойкости изменений в лимфоидных органах под влиянием препарата ПФС и указывает на возможное формирование новой адаптивной нормы с выходом на более высокий уровень функционирования тимико-лимфатической системы [53].

Следовательно, препарат из надземной части МО увеличивал структурно-функциональные резервы как в эндокринных железах, так и в системе лимфоидных органов, ответственных за приспособительные реакции на длительные холодовые воздействия.

Резервная мощность является важным свойством адаптивных механизмов. Она определяет не только характер ответа на стрессорное воздействие, но и скорость восстановительных процессов, а следовательно, и готовность организма к более совершенной реакции на стресс. Приведенные данные поддерживают представление о формировании состояния неспецифически повышенной сопротивляемости, возникающего в организме при использовании адаптогенов, суть которого заключается в подготовке организма к встрече с последующим экстремальным воздействием и создании условий для ускоренной и качественно более совершенной ответной реакции на эти воздействия. При этом ПФС из МО вызывали только минимальные сдвиги в величинах показателей функций организма, находящегося в комфортных условиях, и проявляли свое адаптогенное действие преимущественно на фоне экс-

тремальных воздействий, что соответствует одному из формальных требований к адаптогенам [46, 49].

Анализ приведенных выше сведений позволяет говорить, что МО способствует повышению сопротивляемости организма к негативному влиянию факторов различной природы, т.е. наблюдается неспецифичность действия – второе требование к адаптогенам.

Проявление еще одного эффекта адаптогенов, нормализующего действия вне зависимости от направленности предшествующих сдвигов, для МО хорошо прослеживается на примере реадаптации после холодового стресса. В период реадаптации НП, ЩЖ и лимфоидные органы опытных крыс демонстрировали высокий уровень функциональной активности, тенденцию к избыточному восстановлению структур [52, 53], что можно рассматривать в качестве предпосылок для ускоренной и качественно более совершенной реакции на новые стрессорные воздействия.

Таким образом, положительные эффекты, полученные при введении препаратов из МО в организм сельскохозяйственных и экспериментальных животных на фоне действия неблагоприятных факторов, указывают на наличие у растений адаптогенных свойств. Следует отметить, что клинические наблюдения свидетельствуют о потенциальных лечебных эффектах МО, однако это не входит в задачи для обсуждения в данной статье.

Молекулярно-клеточные механизмы, обеспечивающие адаптационные свойства МО, планомерно не изучались. Можно высказать только несколько предположений на основании сравнения результатов исследований механизмов повышения функциональных возможностей организма классическими адаптогенами и отдельными ПФС. В основе биологического действия как тех, так и других лежит антиоксидантная активность и возможность оказывать влияние на сигнальные процессы в клетках, стабилизируя в том числе функции гипоталамо-гипофизарной системы [56, 57].

ПФС, встречающиеся в растениях, представляют собой самую большую группу природных антиоксидантов, синтезирующихся для защиты клеток от окислительного стресса [58]. В частности, особенности строения молекул флавоноидов [30] позволяют им выступать в качестве ингибиторов свободных радикалов, гася тем самым цепные реакции свободнорадикального окисления [59]. Так, Н.В. Симонова и соавт. [60] в течение 22 сут ежедневно подвергали крыс трехчасовому действию холода (-15°C), что способствовало формированию окислительного стресса, а при

использовании фитосбора, богатого флавоноидами, снижалось содержание первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и повышалась концентрация в крови антиоксидантов (церулоплазмин, витамин Е, каталаза).

МО является хорошим источником антиоксидантных соединений, в том числе фенольных кислот и дубильных веществ [77]. Обнаружена положительная корреляция между антиоксидантной активностью и содержанием полифенолов в водном экстракте МО, что в значительной степени подтверждает обусловленность антиоксидантных свойств экстрактов МО содержанием в них ПФС [61].

В работе I. Namad et al. активность поглощения свободных радикалов и защитные антиоксидантные эффекты были исследованы для водных и метанольных экстрактов МО. Показано, что оба вида экстрактов обладают сильным антиоксидантным и защитным действием [14]. Проведено сравнительное исследование антиоксидантного действия метанольных, этанольных, этилацетатных и водных экстрактов МО из Юго-Восточной Сербии. Этилацетатный экстракт продемонстрировал наибольшую антиоксидантную активность, что сочеталось с обнаружением в нем самого высокого содержания галловой и кофейной кислот, катехина и кверцетина [33]. Повышение температуры окружающей среды вызывало окислительный стресс у перепелов, а добавка порошка МО в корм снижала его выраженность, проявляя антиоксидантный эффект [50]. Нейропротекторные свойства настоя МО после гипоксического воздействия также сопряжены с их антиоксидантным действием. В условиях индуцированной гипоксией активации перекисного окисления липидов настоем МО нормализовал содержание в гомогенате головного мозга продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой [41]. Показан гепатопротекторный эффект этанольного экстракта МО при введении крысам четыреххлористого углерода, что также может быть обусловлено содержанием в ней антиоксидантов и ингибированием свободных радикалов [62].

В основе биологического действия фенольных соединений, помимо их антиоксидантных свойств, также лежит возможность оказывать влияние на активность ферментов и компонентов клеточной сигнализации, управляемых стероидами, производными аденозина и другими молекулами небольших размеров [30, 63, 64]. Например, показано, что рутин значительно ослаблял гипертрофию надпочечников, повышение уровня глюкозы и кортикостерона в сыворотке крови мышей, подвергшихся психосоциальному стрессу [65].

Что касается именно МО, то в литературе есть сведения о влиянии экстрактов из этого растения на активность таких ферментов, как коллагеназа, тирозиназа, ацетилхолинэстераза [17, 27, 33]. С возможностью влиять на активность коллагеназы связывают хорошо доказанное ранозаживляющее действие МО [12, 17, 19, 66], ингибирование тирозиназы стало популярной мишенью при разработке и исследованиях лекарств от болезни Паркинсона [27]. С точки зрения адаптогенных свойств наиболее интересным является ингибирующее действие МО на ацетилхолинэстеразу. Известно, что стресс-защитные эффекты адаптогенов часто исследуют путем тестирования когнитивных функций и физической выносливости в стрессовых условиях [67, 68]. Ацетилхолин является органическим нейромедиатором вегетативной нервной системы, который участвует в синаптической регуляции обучения и памяти в разных областях коры головного мозга. Соответственно, патологические состояния, проявляющиеся снижением когнитивных функций, в значительной степени связаны со снижением уровня ацетилхолина, наиболее вероятно, из-за усиления регуляции активности ацетилхолинэстеразы [69]. Так, лечение рутином снижало активность фермента в мозге мышей, что сопровождалось уменьшением поведенческих нарушений, вызванных психосоциальным стрессом. В работе [27] выявлены нейропротекторные эффекты водных и этанольных экстрактов МО, связанные с их ингибирующим действием на ацетилхолинэстеразу.

Многочисленные исследования А. Panossian et al. [70–72] позволили обобщить роль различных медиаторов стрессовой реакции на двух уровнях метаболической регуляции с помощью адаптогенов [73]: уровень первый – весь организм, адаптогены поддерживают гомеостаз и нейроэндокринную регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; уровень второй – клеточный, адаптогены модулируют экспрессию генов ключевых медиаторов внутриклеточных коммуникаций, участвующих в путях передачи сигналов, вызванных стрессом, включая активируемые стрессом протеинкиназы, белки теплового шока, нейропептид Y и др. По меньшей мере 88 из 3516 генов, регулируемых адаптогенами, тесно связаны с адаптивной реакцией на стресс и ее сигнальными путями, включая нейрональную сигнализацию, опосредованную кортикотропин-рилизинг-гормоном, цАМФ-зависимую протеинкиназу А, транскрипционный фактор CREB (cAMP-response element binding protein), участвующие в синапс-специфической экспрессии гена ацетилхолинового рецептора и многие другие [74, 75].

На основании исследования экспрессии генов в клетках нейроглии T98G выдвинуто предпо-

ложение, что адаптогены стимулируют экспрессию плеiotропных генов, контролирующих молекулярные механизмы и клеточные сигнальные пути, которые опосредуют адаптивные и защитные реакции, это приводит к одновременному многоцелевому действию, а следовательно, и к неспецифической плеiotропной фармакологической активности. Модификаторы реакции на стресс имеют множество молекулярных мишеней, поскольку реакция на стресс и адаптация к факторам окружающей среды являются многоступенчатыми процессами, включающими внутриклеточные и внеклеточные сигнальные пути на различных уровнях его регуляции [74, 76, 77]. В основном эти исследования касаются классических «женшенеподобных» растительных экстрактов, в которых главную роль играют гинзенозиды, относящиеся к классу стероидных гликозидов, однако это не отменяет подобную возможность для ПФС вообще и экстрагированных из МО в частности.

ПФС влияют на экспрессию многочисленных генов в организме человека. Например, в экспериментах *in vitro* на культивируемых эндотелиальных клетках пупочной вены человека с использованием микроципов показано, что кверцетин входит в группу из трех ПФС, которые вызывают значительное увеличение экспрессии 233 генов и снижение экспрессии 363 генов [32]. Кверцетин и кемпферол изменяли экспрессию генов, кодирующих белки теплового шока, в клональных лейкемических клетках линии HL-60 в условиях теплового стресса [78]. Установлено влияние группы из 20 структурно-родственных флавоноидов, включая флавоны, флавонолы и изофлавоны, на активность белка HIF-1 α – фактора, индуцируемого гипоксией и активирующегося в физиологически важных системах регуляции дыхания клеток, обеспечивающего быстрые и адекватные ответы на гипоксический стресс, а также опосредующего активацию генов, регулирующих ангиогенез, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, эритропоэз, апоптоз [79]. Сообщалось, что полифенолы проявляют нейропротекторное действие благодаря способности подавлять нейровоспаление, снижать окислительный стресс и повышать экспрессию генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, нейротрофические факторы и цитопротекторные белки [80]. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об эффектах полифенолов растительного происхождения на молекулярном уровне, которые представляют собой взаимодействия с эпигеномом [81–83]. Они способны влиять на различные эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК, и модификацию гисто-

нов, а также на регуляцию экспрессии некодирующих микроРНК [77].

Что касается возможности препаратов на основе МО влиять на сигнальные пути, то в немногочисленных исследованиях последних лет *in vitro* также показана их поливалентная биологическая активность. При скрининге действия 99 этанольных растительных экстрактов на моноциты THP-1 и клетки HeLa-TLR4 после их стимуляции липополисахаридом продемонстрировано, что 70%-й этанольный экстракт *A. vulgaris* проявляет противовоспалительную активность, воздействуя через toll-подобные рецепторы [42]. Установлен противоопухолевый эффект экстракта *A. vulgaris* на клеточных линиях человека, полученных из различных типов опухолей, который реализуется за счет блокады клеточного деления, каспазозависимого апоптоза и аутофагической гибели клеток [13].

Заключение

В настоящее время *A. vulgaris* исследуется преимущественно с целью использования в качестве лекарственного растительного сырья, а также в качестве натуральной добавки в пищевой и косметической промышленности. Приведенные сведения о положительных эффектах действия субстанций из МО, полученные в экспериментальных и клинических условиях, указывают на возможность их широкого применения в качестве фармакологических препаратов, оказывающих в том числе и адаптогенное действие, однако это требует более детального исследования механизмов действия на организм человека и экспериментальных животных, включая способность модулировать экспрессию генов сигнальных путей.

Список литературы / References

1. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(S9):29–38. doi: 10.18087/cardio.2562
2. Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(S9):29–38. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2562
3. Шишкова В. Коморбидность и полипрагмазия. *Врач*. 2017;(7):25–30.
4. Shishkova V. Comorbidity and polypharmacy. *Vrach = Doctor*. 2017;(7):25–30. [In Russian].
5. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Каратеев А.Е., ... Шальнова С.А. Коморбидная

патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66

Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., ... Shalnova S.A. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66

4. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А., Кадырова Л.Р., Керимова К.С.-К., Лебедева Д.И., Орлова А.С., Радченко И.А., Рябоконь И.В., Травникова Е.В., Царева Е.В., Яковлев О.Н. Стрессы, коморбидность и качество жизни пожилого пациента. *Труд. пациент*. 2019;17(10):19–27. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10070

Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Belyaev A.A., Kadyrova L.R., Kerimova K.S.-K., Lebedeva D.I., Orlova A.S., Radchenko I.A., Ryabokon I.V., Travnikova E.V., Tsareva E.V., Yakovlev O.N. Stress, comorbidity and quality of life in an elderly patient. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2019;17(10):19–27. [In Russian]. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10070

5. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганapolский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии*. 2017;15(2):56–63. doi: 10.17816/RCF15256-63

Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapolsky V.P., Yatmanov A.N., Shabanov P.D. Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):56–63. [In Russian]. doi: 10.17816/RCF15256-63

6. Zebeaman M., Tadesse M.G., Bachheti R.K., Bachheti A., Gebeyhu R., Chaubey K.K. Plants and plant-derived molecules as natural immunomodulators. *Biomed. Res. Int.* 2023;2023:7711297. doi: 10.1155/2023/7711297

7. Tadić V.M., Krgović N., Ana Ž. Lady's mantle (*Alchemilla vulgaris* L., Rosaceae): A review of traditional uses, phytochemical profile, and biological properties. *Nat. Med. Mater.* 2020;40:66–74. doi: 10.5555/LS20230166

8. Баева В.М. Перспективы применения травы манжетки в гериатрии. *Успехи геронтолог.* 2019;32(1-2):180–184.

Baeva V.M. Prospects for the use of the herb lady's mantle in geriatrics. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2019;32(1-2):180–184. [In Russian].

9. Лобанова И.Е., Высочина Г.И., Мазуркова Н.А., Кукушкина Т.А., Филиппова Е.И. Виды рода *Alchemilla* L. (Rosaceae): химический состав,

биологическая активность, использование в медицине (обзор). *Химиярастит. сырья*. 2019;(1):5–22. doi: 10.14258/jcprm.2019014032

Lobanova I.E., Vysochina G.I., Mazurkova N.A., Kukushkina T.A., Filippova E.I. Species of the genus *Alchemilla* L. (Rosaceae): chemical composition, biological activity, medicinal use (review). *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Raw Material*. 2019;(1):5–22. [In Russian]. doi: 10.14258/jcprm.2019014032

10. Said O., Saad B., Fulder S., Khalil K., Kassis E. Weight loss in animals and humans treated with “weighlevel”, a combination of four medicinal plants used in traditional arabic and islamic medicine. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2011;2011:874538. doi: 10.1093/ecam/nen067

11. Takır S., Altun I.H., Sezgi B., Süzgeç-Selçuk S., Mat A., Uydeş-Doğan B.S. Vasorelaxant and blood pressure lowering effects of *Alchemilla vulgaris*: A comparative study of methanol and aqueous extracts. *Pharmacognosy Magazine*. 2015;11(41):163–169. doi: 10.4103/0973-1296.149733

12. Tasić-Kostov M., Arsić I., Pavlović D., Stojanović S., Najman S., Naumović S., Tadić V. Towards a modern approach to traditional use: *in vitro* and *in vivo* evaluation of *Alchemilla vulgaris* L. gel wound healing potential. *J. Ethnopharmacol.* 2019;238:111789. doi: 10.1016/j.jep.2019.03.016

13. Jelača S., Dajić-Stevanović Z., Vuković N., Kolašinac S., Trendafilova A., Nedialkov P., Stanković M., Tanić N., Tanić N.T., Acović A., Mijatović S., Maksimović-Ivanić D. Beyond traditional use of *Alchemilla vulgaris*: genoprotective and antitumor activity *in vitro*. *Molecules*. 2022;27(23):8113. doi: 10.3390/molecules27238113

14. Hamad I., Erol-Dayi O., Pekmez M., Önay-Uçar E., Arda N. Free radical scavenging activity and protective effects of *Alchemilla vulgaris* (L.). *Journal of Biotechnology*. 2007;131(2):S40–S41. doi: 10.1016/j.jbiotec.2007.07.505

15. Nihoul-Ghenne L. Presence of *Alchemilla alpina* L. together with *Alchemilla vulgaris* L. in a tea for high blood pressure. *J. Pharm. Belg.* 1950;5:335–338.

16. Duckstein S.M., Lotter E.M., Meyer U., Lindquist U., Stintzing F.C. Phenolic constituents from *Alchemilla vulgaris* L. and *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. at different dates of harvest. *Z. Naturforsch. C. J. Biosci.* 2013;68(1-2):529–540.

17. Mandrone M., Coqueiro A., Poli F., Antognoni F., Choi Y.H. Identification of a collagenase-inhibiting flavonoid from *Alchemilla vulgaris* using NMR-based metabolomics. *Planta Med.* 2018;84(12-13):941–946. doi: 10.1055/a-0630-2079

18. Шевцов А.Р., Головнев В.А., Голубева И.А. Морфология селезенки в норме, при моделировании синдрома длительного сдавления и в условиях применения полифенолов манжетки обыкновенной. *Вест. НГУ. Сер. Биол., клин. мед.* 2006;4(3):62–65.

- Shevtsov A.R., Golovnev V.A., Golubeva I.A. Morphology of the spleen is normal, when modeling long-term compression syndrome and under conditions of the use of polyphenols of the *Alchemilla vulgaris*. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2006;4(3):62–65. [In Russian].
19. Shrivastava R., Cucuat N., John G.W. Effects of *Alchemilla vulgaris* and glycerine on epithelial and myofibroblast cell growth and cutaneous lesion healing in rats. *Phytother Res*. 2007;21(4):369–73. doi: 10.1002/ptr.2060
20. Valcheva-Kuzmanova S., Denev P., Eftimov M., Georgieva A., Kuzmanova V., Kuzmanov A., Kuzmanov K., Tzaneva M. Protective effects of *Aronia melanocarpa* juices either alone or combined with extracts from *Rosa canina* or *Alchemilla vulgaris* in a rat model of indomethacin-induced gastric ulcers. *Food Chem. Toxicol*. 2019;132:110739. doi: 10.1016/j.fct.2019.110739
21. Shrivastava R., John G.W. Treatment of aphthous stomatitis with topical *Alchemilla vulgaris* in glycerine. *Clin. Drug. Investig.* 2006;26(10):567–573. doi: 10.2165/00044011-200626100-00003
22. Зыков А.А., Головнев В.А., Белкина О.М. Изменение жирнокислотного состава крови и лимфы на фоне действия биофлавоноидов манжетки обыкновенной при инфаркте миокарда. *Бюл. СО РАМН*. 2001;21(4):63–65.
- Zykov A.A., Golovnev V.A., Belkina O.M. Changes in the fatty acid composition of blood and lymph against the background of the action of *Alchemilla vulgaris* bioflavonoids during myocardial infarction. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2001;21(4):63–65. [In Russian].
23. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Andreeva V.Yu., Vasil'ev A.S., Kalinkina G.I. Effect of *Alchemilla vulgaris* extract on the structure and function of erythrocyte membranes during experimental arterial hypertension. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2006;141(6):708–711. doi: 10.1007/s10517-006-0259-0
24. Филиппова Е.И., Кукушкина Т.А., Лобанова И.Е., Высочина Г.И., Мазуркова Н.А. Противовирусные свойства препарата на основе суммы флавоноидов манжетки обыкновенной (*Alchemilla vulgaris* L.) в отношении вируса гриппа. *Фундам. исслед.* 2015;(2-23):5139–5144.
- Filippova E.I., Kukushkina T.A., Lobanova I.E., Vysochina G.I., Mazurkova N.A. Antiviral properties based drug total flavonoids Lady's Mantle (*Alchemilla Vulgaris* L.) against influenza virus. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2015;(2-23):5139–5144. [In Russian].
25. d'Agostino M., Dini I., Ramondo E., Senatore F. Flavonoid glycosides of *Alchemilla vulgaris* L. *Phytother Res*. 1998;12:S162–S163.
26. Edrah S.M. Short communication: evaluation of antimicrobial activities of *Alchemilla vulgaris* and *Portulaca oleracea* ethanolic extracts and correlation with their phytochemical profiles. *Asian Journal of Natural Product Biochemistry*. 2017;15(2):91–94. doi: 10.13057/biofar/f150205
27. Neagu E., Paun G., Albu C., Radu G. Assessment of acetylcholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant activity of *Alchemilla vulgaris* and *Filipendula ulmaria* extracts. *Journal of The Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2015;52:1–6. doi: 10.1016/J.JTICE.2015.01.026
28. Köseman A., Akdemir F., Üremiş N., Şeker I., Türköz Y. Effects of *Alchemilla vulgaris* on growth performance, carcass characteristics and some biochemical parameters of heat stressed broilers. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 2020;71(4):2491–2498. doi: 10.12681/jhvms.25926
29. Филиппова Е.И. Противовирусная активность экстрактов манжетки обыкновенной (*Alchemilla vulgaris* L.) в отношении ортопоксвирусов. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2017;163(3):359–362. doi: 10.1007/s10517-017-3807-x
- Filippova E.I. Antiviral activity of Lady's Mantle (*Alchemilla vulgaris* L.) extracts against orthopoxviruses. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;63(3):374–377. doi: 10.1007/s10517-017-3807-x
30. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдралилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchrobook, 2013. 310 с.
- Tarakhovsky Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine. Pushchino: Sunchrobook, 2013. 310 p. [In Russian].
31. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии*. 2017;15(2):4–11. doi: 10.17816/RCF1524-11
- Zverev Ya.F. Flavonoids through the eyes of a pharmacologist. Features and problems of pharmacokinetics. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):4–11. [In Russian]. doi: 10.17816/RCF1524-11
32. Nicholson S.K., Tucker G.A., Brameld J.M. Effects of dietary polyphenols on gene expression in human vascular endothelial cells. *Proc. Nutr. Soc*. 2008;67(1):42–47. doi: 10.1017/S0029665108006009
33. Vlasisavljević S., Jelača S., Zengin G., Mimica-Dukić N., Berežni S., Miljić M., Stevanović Z.D. *Alchemilla vulgaris* agg. (Lady's mantle) from central Balkan: antioxidant, anticancer and enzyme inhibition

properties. *RSC Advances*. 2019;9(64):37474–37483. doi: 10.1039/c9ra08231j

34. Takır S., Sezgi B., Süzgeç-Selçuk S., Eroğlu-Özkan E., Beukelman K.J., Mat A., Uydeş-Doğan B.S. Endothelium-dependent vasorelaxant effect of *Alchemilla vulgaris* methanol extract: a comparison with the aqueous extract in rat aorta. *Nat. Prod. Res.* 2014;28(23):2182–2185. doi: 10.1080/14786419.2014.926352

35. Akdemir F., Köseman A., Şeker I. *Alchemilla vulgaris* effects on egg production and quality expressed by heat-stressed quail during the late laying period. *South African Journal of Animal Science*. 2019;49(5):857–868. doi: 10.4314/sajas.v49i5.8

36. Juric T., Katanić Stanković J., Rosić G., Selaković D., Joksimović J., Mišić D., Stanković V., Mihailović V. Protective effects of *Alchemilla vulgaris* L. extracts against cisplatin-induced toxicological alterations in rats. *South African Journal of Botany*. 2020;128:141–151. doi: 10.1016/j.sajb.2019.09.010

37. Бовкун А.С. Общая характеристика соединений с Р-витаминной активностью и их применение в медицине. *Вестн. фармации*. 2001;(3-4): 21–25.

Bovkun A.S. General characteristics of compounds with P-vitamin activity and their use in medicine. *Vestnik farmatsii = Bulletin of Pharmacy*. 2001;(3-4):21–25. [In Russian].

38. Kovač M.J., Jokić S., Jerković I., Molnar M. Optimization of deep eutectic solvent extraction of phenolic acids and tannins from *Alchemilla vulgaris* L. *Plants (Basel)*. 2022;11(4):474. doi: 10.3390/plants11040474

39. Kanak S., Krzemińska B., Celiński R., Bakalczuk M., Dos Santos Szewczyk K. Phenolic composition and antioxidant activity of *Alchemilla* species. *Plants (Basel)*. 2022;11(20):2709. doi: 10.3390/plants11020709

40. Карабанов И.А. Флавоноиды в мире растений. Минск: Ураджай, 1981. 80 с.

Karabanov I.A. Flavonoids in the plant world. Minsk: Urajai, 1981. 80 p. [In Russian].

41. Shilova I., Suslov N., Samylina I., Baeva V., Lazareva N., Mazin E. Neuroprotective properties of common Lady's Mantle infusion. *Pharm. Chem. J.* 2020;53:1059–1062. doi: 10.1007/s11094-020-02122-0

42. Schink A., Neumann J., Leifke A.L., Ziegler K., Fröhlich-Nowoisky J., Cremer C., Thines E., Weber B., Pöschl U., Schuppan D., Lucas K. Screening of herbal extracts for TLR2- and TLR4-dependent anti-inflammatory effects. *PLoS One*. 2018;13(10):e0203907. doi: 10.1371/journal.pone.0203907

43. Esmaealzadeh N., Iranpanah A., Sarris J., Rahimi R. A literature review of the studies concerning selected plant-derived adaptogens and their general function in body with a focus on animal studies. *Phytomedicine*. 2022;105:154354. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154354

44. Яременко К.В. Учение Н.В. Лазарева о СНПС и адаптогенах как базовая теория профилактической медицины. *Психофармакология и биол. наркология*. 2005;5(4):1086–1092.

Yaremenko K.V. Lazarev's theory of state unspecific increased resistance (SUIR) and adaptogens as a basis of preventive medicine. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2005;5(4):1086–1092. [In Russian].

45. Забродин О.Н. Концепция Н.В. Лазарева об адаптогенах в аспекте учения о нервной трофике. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2005;5(4):1108–1112.

Zabrodin O.N. Conception of N.V. Lazarev about adaptogens in aspekt of teaching about of nervous trophism. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2005;5(4):1108–1112. [In Russian].

46. EMEA/HMPC/102655/2007. Reflection paper on the adaptogenic concept. London: Committee on Herbal Medicinal Products, 2008: P. 1–6.

47. Panossian A., Wikman G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(1):188–224. doi: 10.3390/ph3010188

48. Panossian A., Brendler T. The role of adaptogens in prophylaxis and treatment of viral respiratory infections. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(9):236–268. doi: 10.3390/ph13090236

49. Шабанов П.Д. Адаптогены и антигипоксантаы. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии*. 2003;2(3):50–80.

Shabanov P.D. Adaptogens and antihypoxants. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy* 2003;2(3):50–80. [In Russian].

50. Köseman A., Akdemir F., Üremiş N., Şeker I., Türköz Y. Effects of *Alchemilla vulgaris* on haematology and antioxidant status of heatstressed quails during the late laying period *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 2022;72(4):3463–3472. doi: 10.12681/jhvms.29396

51. Mansour A.T., Mahboub H.H., Elshopakey G.E., Aziz E.K., Alhajji A.H.M., Rayan G., Ghazawy H.S., El-Houseiny W. Physiological performance, antioxidant and immune status, columnaris resistance, and growth of Nile tilapia that received *Alchemilla vulgaris*-supplemented diets. *Antioxidants*. 2022;11(8):1494–1512. doi: 10.3390/antiox11081494

52. Бородин Ю.И., Селятицкая В.Г., Обухова Л.А., Пальчикова Н.А., Одинцов С.В., Кукушкина Т.А. Влияние полифенольных соединений из манжетки обыкновенной на морфофункциональное состояние щитовидной железы крыс при действии низких температур. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1999;127(6):697–699.

- Borodin Yu.I., Selyatitskaya V.G., Obukhova L.A., Palchikova N.A., Odintsov S.V., Kukushkina T.A. Effects of polyphenol compounds from *Alchemilla vulgaris* on morphofunctional state of thyroid gland in rats exposed to low temperature. *Bull. Exp. Biol. Med.* 1999;127(6):637–639.
53. Селятицкая В.Г., Обухова Л.А. Эндокринно-лимфоидные отношения в динамике адаптивных процессов. Новосибирск: СО РАМН, 2001. 169 с.
- Selyatitskaya V.G., Obukhova L.A. Endocrine-lymphoid relationships in the dynamics of adaptive processes. Novosibirsk: SO RAMN, 2001. 169 p. [In Russian].
54. Кукушкина Т.А., Жанаева Т.А., Зыков А.А., Обухова Л.А., Селятицкая В.Г. Способ получения Р-витаминного средства. Пат. 2128516 РФ; опубл. 10.04.1999.
- Kukushkina T.A., Zhanaeva T.A., Zykov A.A., Obukhova L.A., Selyatitskaya V.G. Method for obtaining P-vitamin preparation. Patent 2128516 RF; published. 04.10.1999. [In Russian].
55. Селятицкая В.Г., Одинцов С.В., Обухова Л.А., Пальчикова Н.А. Морфофункциональные изменения щитовидной железы лабораторных животных при действии холода. *Пробл. эндокринологии*. 1998;44(4):40–42. doi: 10.14341/probl199844440-42
- Selyatitskaya V.G., Odintsov S.V., Obukhova L.A., Palchikova N.A. Morphofunctional changes in the thyroid gland in laboratory animals under the action of cold. *Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 1998;44(4):40–42. [In Russian]. doi: 10.14341/probl199844440-42
56. Panossian A.G., Efferth T., Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Kuchta K., Mukherjee P.K., Banerjee S., Heinrich M., Wu W., Guo D.A., Wagner H. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. *Med. Res. Rev.* 2021;41(1):630–703. doi: 10.1002/med.21743
57. Успенская Ю.А. Цитоадаптивный эффект препаратов растительного происхождения. *Проблемы современной аграрной науки: сб. трудов конференции*, Красноярск, 15 октября 2014 г. Красноярск: КГАУ, 2015. С. 43–46.
- Uspenskaya Yu.A. Cytoadaptive effect of herbal preparations. *Problems of modern agricultural science: proc. conf.* Krasnoyarsk, October 15, 2014 Krasnoyarsk: KSAU, 2015. P. 43–46. [In Russian].
58. Mathesius U. Flavonoid functions in plants and their interactions with other organisms. *Plants (Basel)*. 2018;7(2):30. doi: 10.3390/plants7020030
59. Цыдендамбаев П.Б., Хышиктуев Б.С., Николаев С.М. Биологические эффекты флавоноидов. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН*. 2006;(6):229–232.
- Tsyendambaev P.B., Khyshiktuev B.S., Nikolaev S.M. Biological effects of flavonoids. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;(6):229–232. [In Russian]
60. Симонова Н.В., Доровских В.А., Ли О.Н., Штарберг М.А., Симонова Н.П. Настой лекарственных растений и окислительный стресс в условиях холодового воздействия. *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2013;(48):76–80.
- Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Lee O.N., Shtarberg M.A., Simonova N.P. Tincture of medicinal plants and oxidative stress in the conditions of cold exposure. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2013;(48):76–80. [In Russian].
61. Kiselova Y., Ivanova D., Chervenkov T., Gerovala D., Galunska B., Yankova T. Correlation between the *in vitro* antioxidant activity and polyphenol content of aqueous extracts from *Bulgarian herbs*. *Phytother. Res.* 2006;20(11):961–965. doi: 10.1002/ptr.1985
62. El-Hadidy E.M., Refat O.G., Halaby M.S., Elmetwaly E.M., Omar A.A. Effect of Lion's Foot (*Alchemilla vulgaris*) on liver and renal functions in rats induced by CCl₄. *Food and Nutrition Sciences*, 2018;9(1):46–62. doi: 10.4236/fns.2018.91004
63. Stevenson D.E., Hurst R.D. Polyphenolic phytochemicals—just antioxidants or much more? *Cell Mol. Life Sci.* 2007;64(22):2900–2916. doi: 10.1007/s00018-007-7237-1
64. Зайнуллин Р.А., Хуснутдинова Э.К., Ильина А.Д., Кунакова Р.В., Ялаев Б.И. Влияние флавоноидов на экспрессию генов человека. *Вестн. Башк. ун-та*. 2018;(2):395–403.
- Zainullin R.A., Khusnutdinova E.K., Ilyina A.D., Kunakova R.V., Yalaev B.I. Effects of flavonoids on human gene expression. *Vestnik Bashkirskogo universiteta = Bulletin of the Bashkir University*. 2018;(2):395–403. [In Russian].
65. Emudainohwo J.O.T., Ben-Azu B., Adebayo O.G., Aduema W., Uruaka C., Ajayi A.M., Okpakpor E.E., Ozolua R.I. Normalization of HPA axis, cholinergic neurotransmission, and inhibiting brain oxidative and inflammatory dynamics are associated with the adaptogenic-like effect of rutin against psychosocial defeat stress. *J. Mol. Neurosci.* 2023;73(1):60–75. doi: 10.1007/s12031-022-02084-w
66. Choi J., Park Y.G., Yun M.S., Seol J.W. Effect of herbal mixture composed of *Alchemilla vulgaris* and *Mimosa* on wound healing process. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:326–332. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.141
67. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Ann. NY Acad. Sci.* 2017;1401(1):49–64. doi: 10.1111/nyas.13399
68. Roumanille R., Vernus B., Brioché T., Descosy V., van Ba C.T., Campredon S., Philippe A.G., Delobel P., Bertrand-Gaday C., Chopard A., Bonnieu A., Py G., Fañça-Berthon P. Acute and chronic

effects of *Rhaponticum carthamoides* and *Rhodiola rosea* extracts supplementation coupled to resistance exercise on muscle protein synthesis and mechanical power in rats. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2020;17(1):58. doi: 10.1186/s12970-020-00390-5

69. Mukherjee P.K., Kumar V., Mal M., Houghton P.J. Acetylcholinesterase inhibitors from plants. *Phytomedicine.* 2007;14(4):289–300. doi: 10.1016/j.phymed.2007.02.002

70. Panossian A., Wikman G., Kaur P., Asea A. Adaptogens exert a stress-protective effect by modulation of expression of molecular chaperones. *Phytomedicine.* 2009;16(6-7):617–622. doi: 10.1016/j.phymed.2008.12.003

71. Panossian A., Wikman G., Kaur P., Asea A. Adaptogens stimulate neuropeptide y and hsp72 expression and release in neuroglia cells. *Front. Neurosci.* 2012;6:6. doi: 10.3389/fnins.2012.00006

72. Panossian A., Hamm R., Kadioglu O., Wikman G., Efferth T. Synergy and antagonism of active ingredients of complex herbal preparation ADAPT-232 on transcriptional level of metabolic regulation in isolated neuroglia cells. *Front. Neurosci.* 2013;7:16. doi: 10.3389/fnins.2013.00016

73. Asea A., Kaur P., Panossian A., Wikman K.G. Evaluation of molecular chaperons Hsp72 and neuropeptide Y as characteristic markers of adaptogenic activity of plant extracts. *Phytomedicine.* 2013;20(14):1323–1329. doi: 10.1016/j.phymed.2013.07.001

74. 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;50:257–284. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.204

75. Kang B.H., Jo I., Eun S.Y., Jo S.A. Cyclic AMP-dependent protein kinase A and CREB are involved in neuregulin-induced synapse-specific expression of acetylcholine receptor gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003;304(4):758–765. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00660-0

76. Panossian A., Efferth T. Network pharmacology of adaptogens in the assessment of their pleiotropic therapeutic activity. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(9):1051. doi: 10.3390/ph15091051

77. Arora I., Sharma M., Tollefsbol T.O. Combinatorial epigenetics impact of polyphenols and phytochemicals in cancer prevention and therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4567. doi: 10.3390/ijms20184567

78. Rusak G., Gutzeit H., Ludwig-Müller J. Effect of structurally related flavonoids on hsp gene expression in human promyeloid leukaemia cells. *Food Technology and Biotechnology.* 2002;4 (4):267–273.

79. Ansó E., Zuazo A., Irigoyen M., Urdaci M.C., Rouzaut A., Martínez-Irujo J.J. Flavonoids inhibit hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression by a HIF-1 independent mechanism. *Biochem. Pharmacol.* 2010;79(11):1600–1609. doi: 10.1016/j.bcp.2010.02.004

80. Lalkovičová M., Danielisová V. Neuroprotection and antioxidants. *Neural Regen. Res.* 2016;11(6):865–874. doi: 10.4103/1673-5374.184447

81. Joven J., Micol V., Segura-Carretero A., Alonso-Villaverde C., Menéndez J.A.; Bioactive Food Components Platform. Polyphenols and the modulation of gene expression pathways: can we eat our way out of the danger of chronic disease? *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2014;54(8):985–1001. doi: 10.1080/10408398.2011.621772

82. Silva L.B.A.R., Pinheiro-Castro N., Novaes G.M., Pascoal G.F.L., Ong T.P. Bioactive food compounds, epigenetics and chronic disease prevention: Focus on early-life interventions with polyphenols. *Food Res. Int.* 2019;125:108646. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108646

83. Borsoi F.T., Neri-Numa I.A., de Oliveira W.Q., de Araújo F.F., Pastore G.M. Dietary polyphenols and their relationship to the modulation of non-communicable chronic diseases and epigenetic mechanisms: A mini-review. *Food Chem. (Oxf).* 2022;6:100155. doi: 10.1016/j.fochms.2022.100155

Сведения об авторах:

Пальчикова Наталья Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-3093-0749, e-mail: labend@mail.ru
Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgSelyatitskaya@frcftm.ru
Воевода Михаил Иванович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: director@frcftm.ru

Information about the authors:

Natalya A. Palchikova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-3093-0749, e-mail: labend@mail.ru
Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgSelyatitskaya@frcftm.ru
Mikhail I. Voevoda, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: director@frcftm.ru

Поступила в редакцию 06.12.2023

После доработки 13.02.2024

Принята к публикации 09.03.2024

Received 06.12.2023

Revision received 13.02.2024

Accepted 09.03.2024

Дорсальная панкреатическая артерия: частота встречаемости, морфометрия, происхождение, ход, ветви

Н.А. Пронин

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Минздрава России

390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Резюме

Хирургическая анатомия дорсальной панкреатической артерии имеет важнейшее значение в работе хирурга-панкреатолога, трансплантолога, онколога. За счет данной артерии осуществляется кровоснабжение области шейки поджелудочной железы – зоны, где в подавляющем большинстве случаев осуществляется наложение панкреатодигестивного анастомоза. **Материал и методы.** Систематический обзор литературы проведен с использованием библиографических баз данных PubMed, Embase, CyberLeninka и GoogleScholar. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации: «чревный ствол», «верхняя брыжеечная артерия», «селезеночная артерия», «общая печеночная артерия», «дорсальная панкреатическая артерия», «артерии тела и хвоста поджелудочной железы», «кровоснабжение перешейки поджелудочной железы», «артерии анатомо-хирургических сегментов поджелудочной железы», «анатомия», «варианты», «артериальные анастомозы» и «аномалии». **Результаты и их обсуждение.** Частота встречаемости дорсальной панкреатической артерии по данным анатомических исследований составила 79–100 %, радиологических – 64,4–100 %. Ее основными источниками являются: селезеночная артерия – от 22,22 до 80 % по данным анатомов, от 13,5 до 100 % по результатам радиологов; чревный ствол – 3–33,3 и 8–27,75 % соответственно, верхняя брыжеечная артерия – 1,8–25 и 3,8 % соответственно, общая печеночная артерия – 12–24 % независимо от методов исследования. Ход дорсальной панкреатической артерии и разделение ее на терминальные ветви (препанкреатическую и нижнюю панкреатическую артерии) характеризуется относительным постоянством. **Заключение.** Данный обзор обобщает данные мировой литературы, посвященной топографической анатомии селезеночной артерии и ее панкреатических ветвей, участвующих в кровоснабжении тела и хвоста поджелудочной железы. Поиск дорсальной панкреатической артерии в анатомическом и радиологическом материале нужно начинать с основного ствола и области его деления на терминальные ветви, а после двигаться к его истоку.

Ключевые слова: дорсальная панкреатическая артерия, поджелудочная железа, панкреатические артерии, кровоснабжение, варианты, аномалии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Пронин Н.А., e-mail: proninnikolay@mail.ru

Для цитирования: Пронин Н.А. Дорсальная панкреатическая артерия: частота встречаемости, морфометрия, происхождение, ход, ветви. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(3):29–40. doi: 10.18699/SSMJ20240303

Dorsal pancreatic artery: incidence, morphometry, origin, course, branches

N.A. Pronin

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov of Minzdrav of Russia

390026, Ryazan, Vysokovoltnaya st., 9

Abstract

The surgical anatomy of the dorsal pancreatic artery is of paramount importance in the work of a pancreatic surgeon, transplant surgeon, and oncologist. This artery supplies blood to the pancreatic neck region, the area where, in the vast majority of cases, pancreatodigestive anastomosis is performed. **Material and methods.** A systematic literature review

was conducted using the PubMed, Embase, CyberLeninka, and GoogleScholar bibliographic databases. The following keywords and their combinations were used: «cranial trunk», «superior mesenteric artery», «splenic artery», «common hepatic artery», «dorsal pancreatic artery», «pancreatic body and tail arteries», «pancreatic isthmus blood supply», «pancreatic anatomical segment arteries», «anatomy», «variants», «arterial anastomoses» and «anomalies». **Results and discussion.** Frequency of dorsal pancreatic artery was 79–100 % according to the data of anatomical investigations; radiological ones – 64.4–100 %. Its main sources were the splenic artery – from 22.22 to 80 % according to anatomists, from 13.5 to 100 % according to radiologists; the cranial trunk – 3–33.3 and 8–27.75 % respectively; the superior mesenteric artery – 1.8–25 and 3.8 % respectively; the common hepatic artery – 12–24 % regardless of the research methods. The course of the dorsal pancreatic artery and its division into the terminal branches (prepancreatic and inferior pancreatic arteries) was characterized by relative constancy. **Conclusions.** This review summarizes world literature data devoted to the topographic anatomy of the splenic artery and its pancreatic branches involved in the blood supply of the body and tail of the pancreas. The search for dorsal pancreatic artery in anatomical and radiological material should start from the main trunk and the area of its division into terminal branches, and then move to its source.

Key words: dorsal pancreatic artery, pancreas, pancreatic arteries, blood supply, variants, anomalies.

Conflict of interest. The author declares that there is no conflict of interest.

Correspondence author: Pronin N.A., e-mail: proninnikolay@mail.ru

Citation: Pronin N.A. Dorsal pancreatic artery: incidence, morphometry, origin, course, branches. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):29–40. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240303

Введение

Ранее нами опубликована обзорная статья «Селезеночная артерия: происхождение, морфометрия, топография сосуда по отношению к поджелудочной железе, основные панкреатические ветви» [1]. Среди ветвей селезеночной артерии (СА) (дорсальной панкреатической (ДПА), большой панкреатической (БПА) и хвостовой панкреатической артерии) основное внимание по происхождению и топографии было уделено двум последним сосудам. В свою очередь хирургическая анатомия ДПА имеет важнейшее значение в работе хирурга – панкреатолога, трансплантолога, онколога. За счет данной артерии осуществляется кровоснабжение области шейки поджелудочной железы (ПЖ) – зоны, где в подавляющем большинстве случаев осуществляется наложение панкреатодигестивного анастомоза [2].

Целью настоящего обзора является анализ данных мировой литературы, посвященной изучению топографической и вариантной анатомии ДПА.

Материал и методы

Систематический обзор литературы проведен с использованием библиографических баз данных PubMed, Embase, CyberLeninka и GoogleScholar. Ограничения по году публикации не накладывались. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации: «чревный ствол», «верхняя брыжеечная артерия», «селезеночная артерия», «общая печеночная артерия», «дорсальная панкреатическая артерия», «артерии тела и хвоста поджелудочной железы», «кровоснабжение пере-

шейка поджелудочной железы», «артерии анатомо-хирургических сегментов поджелудочной железы», «анатомия», «варианты», «артериальные анастомозы» и «аномалии». Рассмотрены обзоры и оригинальные исследования, посвященные изучению топографической и вариантной анатомии чревного ствола (ЧС), его классических ветвей и верхней брыжеечной артерии (ВБА), которые могут выступать в качестве источника ДПА, а также статьи, непосредственно описывающие топографическую или радиологическую анатомию ДПА. В обзор включены кадаверные (препарирование, ангиография аутопсийного материала, коррозионные слепки) и прижизненные радиологические исследования (селективная ангиография ЧС и его ветвей, ВБА; КТ-ангиография). Исключены работы без полнотекстового доступа. Ограничения по возрасту, полу и этнической принадлежности не накладывались. В итоге в данный обзор вошел 61 источник, 12 из которых опубликованы в течение последних 10 лет.

Результаты и их обсуждение

Впервые о ДПА сообщил А. von Haller в 1745 г., назвав ее «arteria pancreatica suprema» (наивысшей артерией поджелудочной железы) [3]. Артерия была описана как происходящая из общей печеночной артерии (ОПА), ЧС или СА и снабжающая тело и хвост ПЖ. Позже L. Testut описал «arteria pancreatica inferior» (нижнюю артерию поджелудочной железы) [4], берущую начало от ВБА и проходящую поперечно вдоль нижнего края ПЖ к ее телу и хвосту. L. Romanowska утверждала, что верхняя и нижняя

артерии ПЖ являются одной и той же артерией в зависимости от их происхождения от ЧС или ВБА соответственно [5]. R.T. Woodburne et al. подтвердили эти наблюдения и рекомендовали термин «arteria pancreatica dorsalis» (дорсальная артерия ПЖ, или дорсальная панкреатическая артерия) [6], который ранее был введен N.A. Michels [7]. ДПА является наиболее изменчивой из всех артерий ПЖ не только по своему происхождению, о чем будет сказано ниже, но и по многочисленным наименованиям в мировой литературе: наивысшая панкреатическая артерия (arteria pancreatica suprema) [3, 8–10], верхняя панкреатическая артерия (arteria pancreatica superior) [11–15], нисходящая панкреатическая артерия (arteria pancreatica descendens) [16], средняя панкреатическая артерия (arteria pancreatica media) [17, 18], панкреатическая артерия перешейка (arteria pancreatica isthmus) [19, 20], левая верхняя панкреатическая артерия (arteria pancreatica sinistra superior) [17], главная панкреатическая артерия (arteria pancreatica principale) [21], большая панкреатическая артерия (arteria pancreatica magna) [22–24], задняя панкреатическая артерия (arteria pancreatica posterior) [25], собственная панкреатическая артерия (arteria pancreatica propria) [26], артерия шейки ПЖ (arteria colli pancreatis) [27, 28] верхняя дорсальная панкреатическая артерия (arteria pancreatica superior dorsalis) [29].

Частота встречаемости и морфометрия

По данным Р. Rio-Branco, в 50 анатомических препаратах ДПА наблюдалась в 49 случаях (98,0 %) [17], согласно L. Romodanowskaja – в 83,5 % (в 29 случаях из 34) [5]. J.S. Del Campo et al. верифицировали ДПА в 100 % случаев (16 аутопсий) [18]. Аналогичные данные приводят N.A. Michels (200 препаратов), A.B. Delagrangé et al. (100 препаратов), P. Fiedor et al. (126 препаратов), M. Tsutsumi et al. (11 препаратов), C.Y. Jiang et al. (13 препаратов) [7, 19, 30–32]. Наименьшие показатели выявлены в исследованиях C.W.A. Falconer et al. – 81,5 % (22 случая из 27), и W. Kimura et al. – 79 % (в 30 случаях из 38) [13, 33]. Из работ с большой выборкой анатомического материала следует, что частота встречаемости ДПА составляет от 83,1 % (147 из 177 наблюдений) [22] до 90 % (135 из 150) [6]. При исследовании с помощью КТ-ангиографии ДПА наблюдается в 100 % случаев по данным следующих авторов: C.Y. Jiang et al. (36 наблюдений), M. Chong et al. (82 наблюдения), A. Horiguchi et al. (105 наблюдений), C.H. Fang et al. (55 наблюдений), V. Macchi et al. (20 наблюдений) [32–37]. Наименьшая частота встречаемости ДПА по данным КТ-ангиографии приводится T. Tatsuoka et

al. по результатам исследования 160 пациентов – 64,4 % (103 случая) [38]. Из работ с большой выборкой радиологического материала следует отметить данные Y. Shioyama et al. – 96,0 % (313 из 326 наблюдений), и T. Sakaguchi et al. – 84,3 % (140 из 166 наблюдений) [39, 40].

Согласно метаанализу с клиническими корреляциями, проведенному M. Rousek et al., ДПА присутствовала в 2133 из 2322 случаев. Объединенная оценка распространенности составила 95,8 % (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 94,2–97,3 %). ДПА выявлена в 1140 из 1233 анатомических образцов с общей распространенностью 95,1 % (95 % ДИ 93,1–97,1 %) и у 993 из 1089 пациентов из исследований, основанных на КТ-ангиографии, с общей распространенностью 96,4 % (95 % ДИ 93,6–99,2 %). Среди исследований наблюдалась высокая гетерогенность распространенности, однако поскольку доверительные интервалы перекрывались, не было различий между основанными на КТ и на анатомических образцах [41]. На кафедре анатомии ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. Академика И.П. Павлова Минздрава России (РязГМУ) также проводилось изучение кровоснабжения ПЖ на 46 нативных и 42 фиксированных анатомических препаратах. ДПА выявлена в 100 % случаев [42].

Согласно H.L. Evrard [43], ДПА всегда встречается в единственном числе, но несколько раз сообщалось о ее численных вариациях [19, 22, 27, 44–48]. Согласно метаанализу с клиническими корреляциями, проведенному M. Rousek et al., выявлено 40 случаев двойных ДПА из 2133 в анатомическом и радиологическом материале, когда последняя вообще наблюдалась [41]. По данным кадаверных исследований Y. Bouchet et al. обнаружили двойные ДПА в шести из 147 случаев (4 %) [22], A.B. Delagrangé et al. – в 11 из 100 случаев (11 %) [19], а H. Matsumura – в 16 из 87 случаев (18 %) [45]. В работах, основанных на КТ, K.H. Ishigaki et al. сообщили о двух случаях двойной ДПА в когорте из 45 пациентов (4 %) [46], T. Sakaguchi et al. – о двух в 141 случае (1 %) [40], и K. Iede et al. – о трех в 34 случаях (9 %) [44]. В исследовании на 98 трупах обнаружены тройные ДПА в пяти случаях [45], в другом множественные ДПА присутствовали более чем в четверти образцов (48 из 156 случаев) [27]. В целом, по данным E. Bertelli et al., распространенность двойной ДПА колеблется в диапазоне от 3,38 до 26,9 % случаев, тройной – в 5 % случаев, и даже четверной – в 3 % случаев [48].

Диаметр ДПА варьирует от 1 до почти 10 мм [6]. В большинстве исследований средний диаметр составлял 1–3 мм [7, 10, 13, 19, 47, 48, 50].

В одном исследовании в 56 % случаев она превышала одну треть диаметра селезеночной артерии [35].

Происхождение ДПА

ДПА может брать свое начало из многих источников (рис. 1). Однако ее происхождение из первой части СА, как первой или одной из первых панкреатических ветвей, считается наиболее частым случаем, по мнению большинства исследователей [3, 6, 7, 9, 10, 13, 17–19, 22, 25, 27, 31–38, 40, 43–50] (рис. 2). Тем не менее частота встречаемости данного варианта происхождения зарегистрирована в анатомической литературе со значениями, которые не являются однородными, варьируя, по оценке E. Bertelli et al., от 22,22 до 80 %, а частота ее ангиографической визуализации колеблется от 13,5 до 100 % [48]. Что касается места отхождения ДПА от СА, то, по имеющимся данным, в большинстве случаев (42–44 %) ее устье располагается в пределах первой трети

СА, тогда как реже (7,8–23,2 %) она может возникать более дистально [7, 37, 39, 51].

Другие часто сообщаемые варианты начала ДПА:

1. ОПА [6–8, 10, 13–15, 17–20, 22, 25, 27, 31–38, 40, 43–47, 49–54] (рис. 3, а). Частота встречаемости данной модели происхождения, по имеющимся данным, составляет от 12 до 24 % случаев, независимо от метода, использованного в исследованиях [48].

2. ЧС [3, 6, 7, 10, 13–15, 17–19, 22, 27, 33–38, 40, 43–47, 49, 50, 52] (рис. 3, б). В этом случае ДПА часто возникает из места, где ЧС разделяется на СА и ОПА [42, 53], так что чревная артерия заканчивается в виде трифуркации или квадрифуркации в зависимости от места происхождения левой желудочной артерии. Частота встречаемости этого варианта отхождения ДПА составляет от 3 до 33,3 % случаев – по данным анатомов [6, 7, 10, 13, 15, 17–19, 22, 42, 43, 54], и от 8 до 27,75 % – по данным ангиографов [48–50].

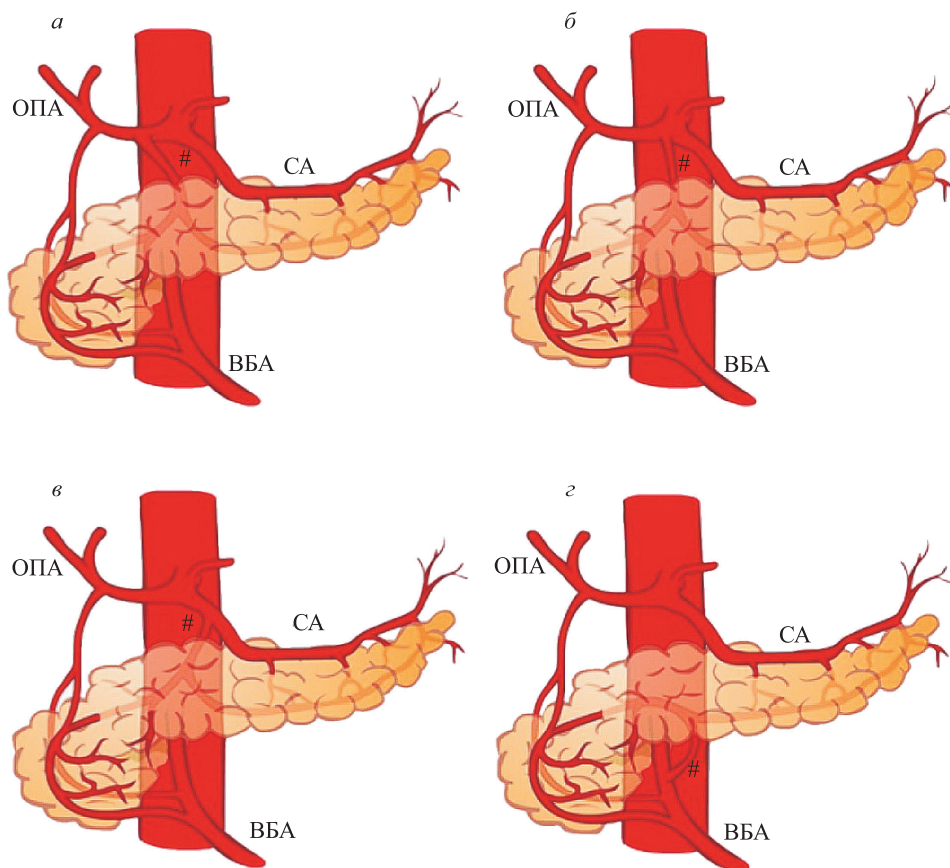


Рис. 1. Наиболее распространенные истоки ДПА: от ОПА (а), от ЧС (б), от селезеночной артерии (в), от ВБА (г); # – ДПА (из [41] с изменениями)

Fig. 1. Most common origins of the dorsal pancreatic artery: from the common hepatic artery (а), from the coeliac trunk (б), from the splenic artery (в), from the superior mesenteric artery (г); # – dorsal pancreatic artery (from [41] with modifications)

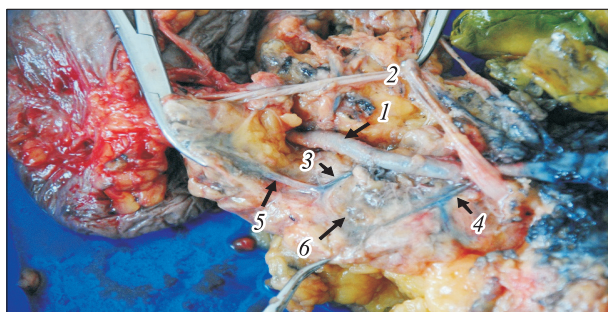


Рис. 2. Отхождение ДПА от СА. Нефиксированный комплекс ПЖ с экстраорганными сосудами после инъекции желатином, окрашенным черной тушью, задняя поверхность тела железы: 1 – СА, 2 – селезеночная вена, 3 – ДПА, 4 – БПА, 5 – препанкреатическая артерия, 6 – нижняя панкреатическая артерия (препарат из коллекции кафедры анатомии РязГМУ)

Fig. 2. The detachment of DA from CA. Unfixed complex of the pancreas with extraorganic vessels after injection with gelatin stained with black ink, posterior surface of the gland body: 1 – splenic artery, 2 – splenic vein, 3 – dorsal pancreatic artery, 4 – large pancreatic artery, 5 – prepancreatic artery, 6 – lower pancreatic artery (a specimen from the collection of the department of anatomy of Ryazan State Medical University)

3. ВБА (рис. 4). Этот вариант начала ДПА по результатам анатомических методов регистрируется в 1,8–25 % случаев [6, 7, 10, 13, 14, 17–20, 22, 25, 27, 31–35, 37, 38, 40, 43–47, 50, 53]. При ангиографической визуализации данного варианта N.R. Thomford et al. встречали его в 3,8 % случаев [53]. E. Bertelli et al. «наблюдали этот источник во многих случаях», но конкретные цифры не приводят [48]. Кроме того, согласно С.W.A. Falconer и E. Griffiths, ДПА нередко начинается очень близко к аорте [13].

4. Из добавочной правой печеночной артерии из ВБА, наблюдается в 0,6–7 % случаев [7, 10, 19, 22, 27, 38, 48, 49].

5. Из общего ствола с нижней панкреатодуоденальной артерией – в 6–8 % случаев [7, 14, 27, 38, 48].

6. Из гастродуоденальной артерии (ГДА) – в 0,6–3,8 % случаев [7, 13, 14, 27, 35, 46, 49, 50, 53]. По данным М. Vergoz [21], данный вариант происхождения встречается в 10 % случаев, но, вероятно, он также рассматривал поперечную панкреатическую артерию как вариант «главной панкреатической артерии», что является, как говорилось выше, анатомическим синонимом ДПА.

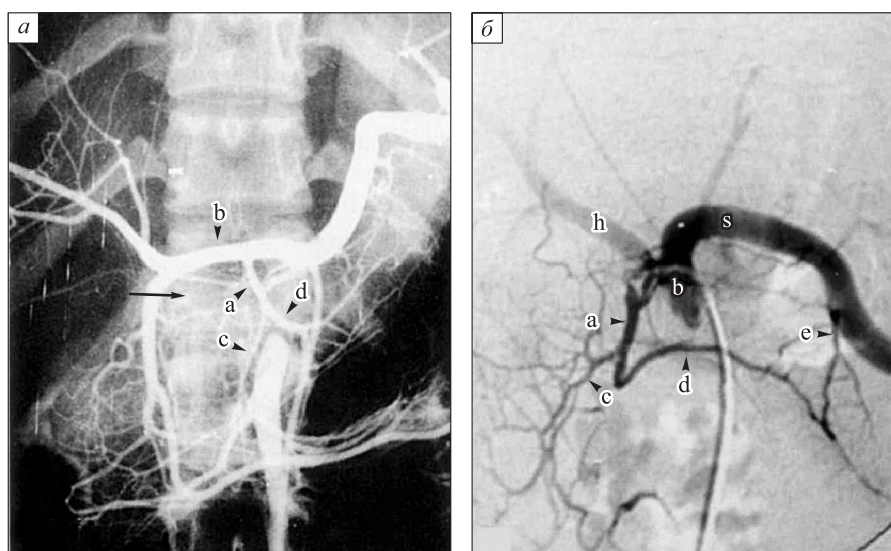


Рис. 3. Селективная ангиография ЧС: а – переднезадний вид, ДПА (а) возникает из ОПА (b), проходит вниз немного влево и делится на свои конечные ветви (препанкреатическая дуга (с), поперечная панкреатическая артерия (d)), стрелка – уровень Th12; б – левая передняя косая проекция, ДПА (а), берущая начало от ЧС (b), заканчивается, разделяясь на правую ветвь (с) для головки ПЖ и поперечную панкреатическую артерию (d), которая после соединения с БПА (e) снабжает хвост ПЖ, s – селезеночная артерия, h – ОПА (из [48] с изменениями)

Fig. 3. Selective angiography of celiac trunk: a – antero-posterior view, the dorsal pancreatic artery (a) arises from the common hepatic artery (b), runs downward slightly to the left and divides into its terminal branches (c – prepancreatic arch, d – total pancreatic artery), arrow indicates Th12 level; b – left anterior oblique view, the dorsal pancreatic artery (a), originating from the celiac trunk (b), ends by dividing into a right branch (c) for the head of the pancreas and the total pancreatic artery (d), which after joining the greater pancreatic artery (e) supplies the tail of the pancreas, s – splenic artery, h – common hepatic artery (from [48] with modifications)

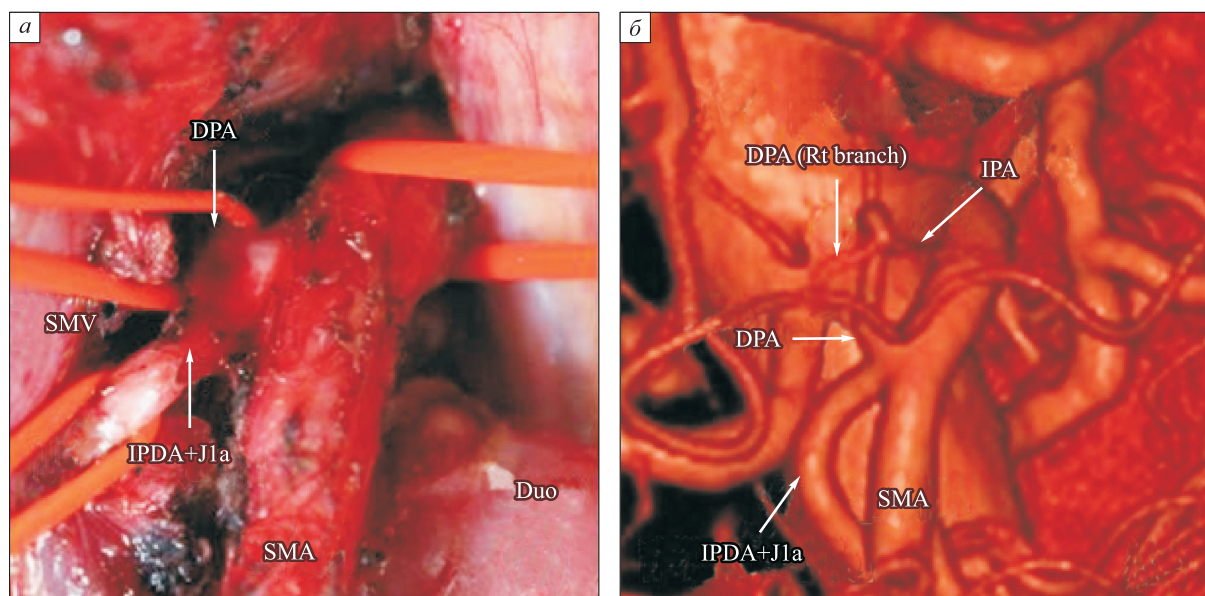


Рис. 4. Отхождение ДПА от ВБА; DPA – ДПА, DPA (Rt branch) – правая ветвь ДПА, IPA – НПА, SMA – ВБА, IPDA+J1a – нижняя панкреатодуоденальная артерия + первая тощекишечная артерия, Duo – двенадцатиперстная кишка (из [44] с изменениями)

Fig. 4. Branch of the dorsal pancreatic artery from the superior mesenteric artery; DPA – dorsal pancreatic artery, DPA (Rt branch) – right branch of the dorsal pancreatic artery, IPA – inferior pancreatic artery, SMA – superior mesenteric artery, IPDA+J1a – inferior pancreatoduodenal artery + first jejunal artery, Duo – duodenum (from [44] with changes)

О следующих источниках сообщают лишь немногие исследователи, и если они не будут подтверждены дальнейшим наблюдениями, их следует считать экстраординарными или неверно интерпретированными: правая желудочно-сальниковая артерия [7], аорта [3, 7], левая диафрагмальная артерия [7], правая желудочная артерия – в 1 % случаев [19], левая желудочная артерия – в 2,5 % случаев [43], задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия – в 3,7 % случаев [13], средняя ободочная артерия – в 4 % случаев [7, 35], первая тощекишечная артерия [35] и поперечная панкреатическая артерия (она же НПА) – в 7,4 % случаев [13].

Как пример частоты происхождения ДПА рассмотрим отдельно несколько анатомических и радиологических исследований с достаточным количеством систематического материала. Так, по данным R.T. Woodburne et al., на 135 аутопсий ДПА отходила от СА в 50 случаях (37,1 %), от ЧС – в 45 случаях (33,3 %), от ОПА – в 11 случаях (8,1 %), от ВБА – 29 в случаях (21,5 %), других вариантов начала ДПА авторами не выявлено [6]. N.A. Michels (200 анатомических препаратов) в своем ставшим фундаментальным исследовании о кровоснабжении ПЖ приводит следующие данные происхождения ДПА: СА – 78 случаев (39 %) ЧС – 44 (22 %), ОПА – 24 (12 %), ВБА – 28 (14 %),

другие варианты – 26 (13 %) [7]. По результатам Y. Bouchet et al., на 153 анатомических препаратах ДПА отходила от СА в 54 случаях (35,3 %), от ЧС – в 14 (9,2 %), от ОПА – в 44 (28,7 %), от ВБА – в 31 (20,3 %), другие варианты – в 10 (6,5 %) [22]. P. Fiedor et al. дают следующие цифры (126 аутопсий): СА – 48 препаратов (38,1 %), ЧС и ОПА – по 28 препаратов (22,2 %), ВБА – 16 (12,7 %), другие варианты – 6 (4,8 %) [30]. По данным Н. Matsumura, на 109 анатомических препаратах ДПА брала свое начало из: СА – 25 случаев (23,0 %), ЧС – 4 (3,7 %), ОПА – 20 (18,3 %), ВБА – 60 (55,0 %), других вариантов не выявлено [45]. По данным нашей кафедры, в исследовании на 88 органокомплексах ПЖ с экстраорганными сосудами ДПА в 72 % препаратов начиналась из проксимальной половины СА, а в 28 % – из ВБА [42].

При анализе 105 КТ-ангиограмм А. Horiguchi et al. определили в качестве источника ДПА: СА – 42 наблюдения (40,0 %), ЧС – 9 наблюдений (8,6 %), ОПА – 27 наблюдений (25,7 %), ВБА – 21 наблюдение (20,0 %), другие варианты – 6 наблюдений (5,7 %) [35]. Т. Sakaguchi et al. в своем радиологическом исследовании (142 КТ-ангиограммы) приводят следующие данные начала ДПА: СА – 65 случаев (45,8 %), ЧС – 15 случаев (10,5 %), ОПА – 35 случаев (24,6 %), ВБА – 22

случая (15,5 %), другие – 5 случаев (3,5 %) [40]. T. Tatsuoka et al. в 2021 г. при интерпретации 107 КТ-ангиографий выявили в качестве истока ДПА следующие артерии: СА и ВБА – по 27 наблюдений (25,2 %), ЧС – 15 наблюдений (14,0 %), ОПА – 28 наблюдений (26,2:), другие – 10 наблюдений (9,3 %) [38].

Согласно метаанализу с клиническими корреляциями M. Rousek et al., в 1692 случаях выявленных ДПА ее источниками являлись: ЧС – 259 наблюдений, что составляет 11,9 % случаев (95 % ДИ 8,4–15,5 %), СА – 624 наблюдения, 37,6 % случаев (95 % ДИ 29,6–45,6 %), ОПА – 329 наблюдений, 18,3 % случаев (95 % ДИ 15,3–21,2 %) и ВБА – 394 наблюдения, 23,9 % случаев (95 % ДИ 17,9–29,8 %). Не было существенной разницы в распространенности этих вариантов между рентгенологическими и анатомическими исследованиями, поскольку их достоверные интервалы перекрывались. Другие случаи происхождения встречались редко, с кумулятивной совокупной распространенностью 2,77 % (95 % ДИ 1,41–4,14 %). Они включали aberrантные печеночные артерии ($n = 42$), ГДА ($n = 14$), среднюю ободочную артерию ($n = 9$), заднюю нижнюю панкреатодуоденальную артерию ($n = 7$), правую желудочную артерию ($n = 1$), правую желудочно-сальниковую артерию ($n = 1$), нижнюю артерию поджелудочной железы ($n = 1$) и первую тощекишечную артерию ($n = 1$) [41].

Ход ДПА

В отличие от происхождения ДПА, ее отхождение относительно постоянно [48] (см. рис. 1–4), поскольку почти всегда расположено вблизи разделения ЧС [7, 43], на самом ЧС или в пределах первых 2 см от ОПА или СА [15]. Когда ДПА имеет высокое происхождение (ОПА, СА или ЧС), она идет вниз, приближаясь к сальниковому бугру [38], затем проходит позади шейки ПЖ [16, 17, 24, 30, 38, 39, 42] или, более редко – за правой частью тела железы [6] с ходом, слегка направленным влево при возникновении из общей печеночной артерии или вправо при возникновении из СА [43]. В своем нисходящем течении ДПА располагается слева от воротной вены [12] и пересекает сзади терминальный сегмент селезеночной вены [7, 15, 22, 43, 39], хотя, по данным R.T. Woodburne et al., последнее взаимоотношение не является постоянным [6].

Очевидно, что топография ДПА совершенно иная, когда она берет начало от ВБА. В этом случае артерия идет вверх [7], имеет очень короткий ход, прежде чем разделиться на свои конечные ветви. В любом случае, начинаясь как из более высокого, так и из более низкого источника, ДПА

имеет длину 1–3 см [19, 21], достигает нижнего края ПЖ на стыке между шейкой и телом, где делится на свои терминальные ветви [7, 27]. Место разделения кажется довольно постоянным и, по имеющимся данным, находится вблизи угла, образованного СА и верхней брыжеечной веной [18, 43], перед бороздой, образованной верхними брыжеечными сосудами, или пересекает спереди ВБА справа налево, или непосредственно перед последней артерией [43].

Е. Bertelli et al. в своем радиологическом исследовании подтвердили общие особенности хода ДПА [48]. Когда она возникала из СА, то шла вниз и вправо (см. рис. 2), тогда как при возникновении из ОПА она обычно слегка направлялась вниз и влево (см. рис. 3, а). С другой стороны, при происхождении из ВБА этот путь зависел от уровня начала последней от брюшной аорты. Таким образом, Е. Bertelli et al. отмечали определенную степень вариабельности длины ДПА, которая может быть уменьшена до нескольких миллиметров или достигать нескольких сантиметров [48]. Что касается места деления ДПА, то, по данным Е. Bertelli et al., оно варьирует от нижнего края Th12 (см. рис. 3, б) и до средней трети L2, но обычно его можно обнаружить около L1 (см. рис. 3, а) [48].

Ветви ДПА

По данным большинства исследователей, ДПА разделяется в виде перевернутой буквы «Т» на две терминальные ветви, которые идут поперечно в противоположных направлениях [6, 7, 10, 15, 20–22, 25, 27, 35, 38, 42, 45, 47, 52, 54] (рис. 5, а). L. Romodanowskaja описала третью ветвь, идущую каудально позади тела ПЖ и анастомозирующую с ветвью от ВБА [5]. Эта ветвь позже наблюдалась другими авторами и, как сообщалось, часто встречалась [7]: так, А.В. Delagrangue et al. обнаружили ее в 62 из 100 анатомических образцов [19]. Эта безымянная ветвь образует прямую связь между ВБА и ЧС (см. рис. 5, а). Следует отметить, что и А.В. Delagrangue et al., и L. Romodanowskaja описывают данную артерию именно как «безымянную», придерживаясь классических канонов анатомической науки согласно действовавшей в то время анатомической номенклатуре. В современной номенклатуре данный сосуд также не получил название и остается «безымянным» [55].

Правая терминальная ветвь – *arteria prepancreatica* (препанкреатическая артерия) [55] (см. рис. 5). В литературе также называется «left anastomotic pancreatic arteria» (левая анастомотическая панкреатическая артерия) [18]. Кровоснабжает головку ПЖ, распадаясь на ветви по ее передней

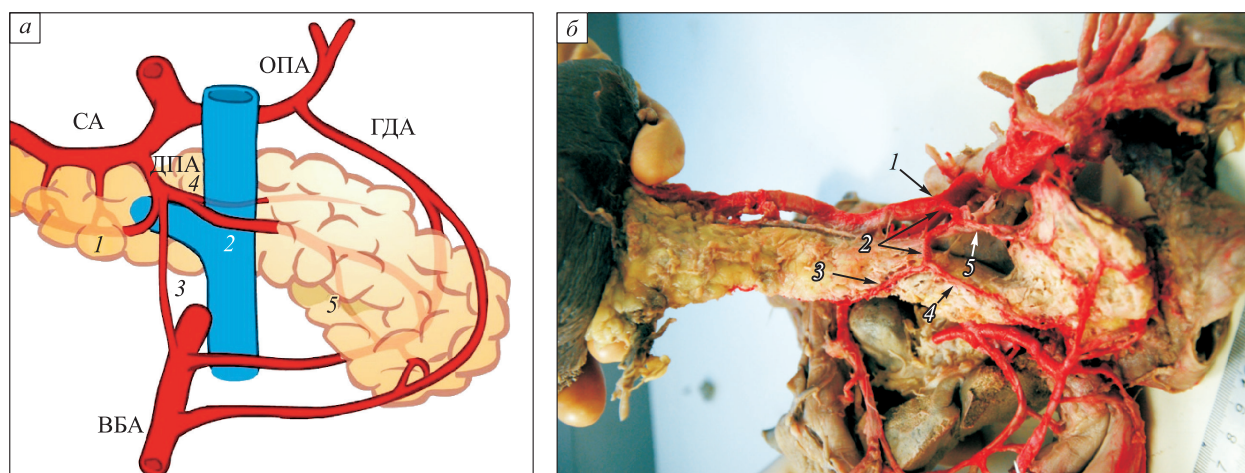


Рис. 5. Ветви ДПА. а – вид сзади: 1 – левая ветвь; 2 – правая терминальная ветвь; 3 – третья ветвь; 4 – надпанкреатическая ветвь; 5 – крючковидная ветвь (из [41] с изменениями). б – препарат из коллекции кафедры анатомии РязГМУ: 1 – СА; 2 – ДПА; 3 – левая терминальная ветвь (НПА); 4 – правая терминальная артерия (препанкреатическая артерия); 5 – «неназванная артерия» (ветвь к крючковидному отростку ПЖ, в тексте – «крючковидная ветвь»)

Fig. 5. Branching of the dorsal pancreatic artery. а – posterior view: 1 – left branch; 2 – right terminal branch; 3 – third branch; 4 – suprapancreatic branch; 5 – uncinate branch; ДПА – dorsal pancreatic artery; ОПА – common hepatic artery; СА – splenic artery; ГДА – gastroduodenal artery; ВБА – superior mesenteric artery (from [41] with modifications). б – a specimen from the collection of the department of anatomy of Ryazan State Medical University: 1 – splenic artery; 2 – dorsal pancreatic artery; 3 – left terminal branch (inferior pancreatic artery); 4 – right terminal artery (prepancreatic artery); 5 – “unnamed artery” (branch to the pancreatic hook process)

поверхности [21, 40], однако обычно формирует препанкреатическую дугу, анастомозируя с ветвью ГДА, передней верхней панкреатодуоденальной артерией, правой желудочно-сальниковой артерией или артерией, называемой в литературе «lower isthmian incisural arteria» (нижняя артерия вырезки перешейка) [5, 6, 25, 56]. Последний сосуд отсутствует в современной анатомической номенклатуре, и его также следует относить к «безымянным» [2, 55]. Наличие препанкреатической дуги («передней аркады» [5], «аркады Кирка» [56]) колеблется от менее чем половины случаев до 93 % [6, 17]. Препанкреатическая артерия, прежде чем перейти на переднюю поверхность головки ПЖ, на уровне крючковидного отростка обычно проходит позади верхней брыжеечной вены [6, 10, 17, 18, 22]. Реже она может разделяться на две вторичные ветви, идущие одна позади вены, а другая перед ней [10]. В других случаях сообщается, что правая терминальная ветвь ДПА пересекает переднюю поверхность верхней брыжеечной вены [42, 43]. В одном случае зафиксировано, что она отдает анастомотическую ветвь для правой ветви средней ободочной артерии [57].

Левая терминальная ветвь ДПА – *arteria pancreatica inferior* (НПА) [55] (см. рис. 5). В литературе также представлена как «*arteria pancreatica*

transversa» (поперечная панкреатическая артерия) [3, 6, 7, 10, 17, 18, 22, 27, 43, 49]. Направляется к хвосту ПЖ обычно вдоль нижней границы тела, образует аркаду с панкреатическими ветвями СА и хвостовой панкреатической артерии [9]. Однако этот анастомоз не является постоянным – некоторые исследования показали, что он присутствует менее чем в половине случаев [27, 30]. НПА может также начинаться из других артерий, таких как панкреатодуоденальные артерии, ГДА или ВБА [6]. Происхождение НПА широко варьирует: сообщалось, что она начиналась как левая ветвь ДПА в 19 из 27 случаев (70 %) [13], в 126 из 150 случаев (84 %) [6], в 24 из 50 случаев (48 %) [58], в 53 из 126 случаев (42 %) [30] и в 73 из 87 случаев (84 %) [45]. Таким образом, НПА возникает из ДПА в 42–84 % случаев.

«Крючковидная ветвь» [6, 7, 18, 22, 27] (см. рис. 5) в современной анатомической номенклатуре не представлена [55], является вторичной ветвью. После того как препанкреатическая артерия входит в паренхиму ПЖ, она отдает ветвь, которая далее пересекает верхнюю брыжеечную вену сзади и проходит вдоль левого края крючковидного отростка, иногда анастомозируя с передней верхней панкреатодуоденальной артерией для формирования «передненижней панкреатической дуги» [6, 7, 59]. Сообщается, что распро-

страненность «крючковидной ветви» колеблется от 60 % [45] до 80 % [38]. По мнению E. Bertelli et al., практически невозможно точно определить в естественных условиях распределение такой маленькой ветви [48].

«Надпанкреатическая ветвь» [7, 27, 28, 60] (см. рис. 5, а) в современной анатомической номенклатуре не представлена [55]. По сообщениям некоторых авторов, относительно постоянна [31]. По мнению E. Bertelli et al., соответствует анастомотической ветви с задней верхней панкреатодуоденальной артерией, о которой сообщали N.A. Michels и S. Moretti, проходящей позади общего желчного протока [31, 48, 59, 61]. «Надпанкреатическая ветвь» проходит вдоль верхнего края ПЖ или по верхней поверхности селезеночной вены, далее кпереди от воротной вены, и кровоснабжает заднюю поверхность головки ПЖ, иногда анастомозирует с верхней панкреатической ветвью ГДА [27, 28, 60], известной также как «upper isthmian incisural arteria» (верхняя артерия вырезки перешейка) [25]. «Головная ветвь» [45] в современной анатомической номенклатуре также не представлена [55]. Простирается вправо, проходит за воротной веной и на уровне правого края последней входит в ПЖ вместе с вегетативными нервными волокнами из чревного сплетения [31].

Заключение

Данный обзор завершает выполненный авторами анализ мировой литературы, просвещенный топографической анатомии СА и ее панкреатических ветвей, участвующих в кровоснабжении тела и хвоста ПЖ [1]. ДПА – важнейший для клинической анатомии из панкреатических сосудов, кровоснабжающий область анатомической шейки (хирургического «перешейка») железы, независимо с каким из анатомо-хирургических сегментов ПЖ, цефалоцервикальным или корпорокаудальным, работает специалист. Как показало исследование, ДПА является также и наиболее сложным из панкреатических сосудов для интерпретации анатомических и радиологических данных. Самое неприятное, что трудности возникают именно в самом начале – истоках ДПА. Как показал анализ литературы, происхождение ДПА отличается высокой вариабельностью. Однако ключ к решению данного вопроса также был найден. Ход ДПА и ее терминальных ветвей, особенно правой, остается относительно постоянным. Собственно, единообразная топография данного артериального сосуда и привела исследователей-анатомов в 50-х годах двадцатого века к его современному наименованию – «дорсальная панкреатическая артерия», изначально имеющего

более десятка названий. Поиск ДПА в анатомическом и радиологическом материале нужно начинать именно с основного ствола и области его деления на терминальные ветви, а после двигаться к его истоку.

Список литературы / References

1. Пронин Н.А. Селезеночная артерия: происхождение, морфометрия, топография сосуда по отношению к поджелудочной железе, основные панкреатические ветви. *Сиб. науч. мед. ж.* 2022;42(6):15–28. doi: 10.18699/SSMJ20220602
2. Pronin N.A. The splenic artery: origin, morphology, topography of the vessel in relation to the pancreas, main pancreatic branches. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2022;42(6):15–28. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220602
3. Кригер А.Г., Пронин Н.А., Двухжилов М.В., Горин Д.С., Павлов А.В., Кармазановский Г.Г. Хирургический взгляд на артериальную анатомию поджелудочной железы. *Анналы хирург. гепатол.* 2021;26(3):112–122. doi: 10.16931/1995-5464.2021-3-112-122
4. Kriger A.G., Pronin N.A., Dvukhzhilov M.V., Gorin D.S., Pavlov A.V., Karmazanovsky G.G. Surgical glance at pancreatic arterial anatomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology.* 2021;26(3):112–122. [In Russian]. doi: 10.16931/1995-5464.2021-3-112-122
5. von Haller A. Iconum anatomicarum. Vol. 2. Göttingen: Vandenhoeck, 1745. P. 1–50.
6. Testut L. Traité d'anatomie humaine: anatomie descriptive, histologie, développement. Vol. 3. Paris, 1894. P. 666–675. [In French].
7. Romodanowskaja Z. Die arterien der bauchspeicheldrüse. *Z. Anat. Entwickl. Gesch.* 1926;76:506–514. [In German]. doi: 10.1007/bf02117875
8. Woodburne R.T., Olsen L.L. The arteries of the pancreas. *Anat. Rec.* 1951;111(2):255–270. doi: 10.1002/ar.1091110209
9. Michels N.A. Blood supply of pancreas. *Anat. Rec.* 1951;109:326.
10. von Haller A. Icones anatomicae quibus praecipuae aliquae partes corporis humani delineatae proponuntur & arteriarum potissimum historia. Göttingen: Vandenhoeck, 1756. [In Latin].
11. Kirk E. Untersuchungen über die gröbere und feinere topographische Verteilung der Arterien, Venen und Ausführungsgänge in der menschlichen Bauchspeicheldrüse. *Z. Anat. Entwickl. Gesch.* 1931;94:822–875. [In German].
12. Pitzorno M. Morfologia delle arterie del pancreas. *Arch. Ital. Anat. Embriol.* 1920;18:1–48. [In Italian].
13. Amaifi M., Cefaly F. Studio anatomochirurgico del pancreas. *Rass. Ital. Chir. Med.* 1958;7:805–813. [In Italian].

12. Descomps P. Le tronc coeliaque; recherches d'anatomie chirurgicale sur les artères de l'abdomen. Paris: Steinheil, 1910. [In French].
13. Falconer C.W.A., Griffiths E. The anatomy of the blood-vessels in the region of the pancreas. *Br. J. Surg.* 1950;37(147):334–344. doi: 10.1002/bjs.18003714721
14. Kosinski C. Quelques observations sur le rameaux du tronc cœliaque et des artères mésentériques chez l'homme. *CR Ass. Anat.* 1928;23:241–260. [In French].
15. Pierson J.M. The arterial blood supply of the pancreas. *Surg. Gynec. Obstet.* 1943;77:426–432.
16. Sabatier M. Traité complet d'anatomie, ou Description de toutes les parties du corps humain. Didot, Paris, 1775. [In French].
17. Rio Branco da Silva P. Essai sur l'anatomie et la médecine opératoire du tronc cœliaque et de ses branches de l'artère hépatique en particulier. Paris: Steinheil, 1912. 828 p. [In French].
18. Del Campo J.C. Circulacion del duodeno. *An. Fac. Med. Montev.* 1931;16: 1–27. [In Spanish].
19. Delagrangé A.B., Barbin J.Y. Contribution à l'étude de la vascularisation artérielle du pancréas. *CR Ass. Anat.* 1966;135:297–306. [In French].
20. Paturet G. Arteres. In: *Traité d'anatomie humaine*. Ed. G. Paturet. Masson, Paris. 1958; T.III, P.I. P. 184–659. [In French].
21. Vergoz M. Artère pancréatique principale. *Bull. Mem. Soc. Anat. Paris.* 1921;18:97–99. [In French].
22. Bouchet Y., Martin R. Considerations sur l'artère pancreatica magna ou pancratique dorsale. *CR Ass. Anat.* 1961;111:174–180. [In French].
23. Calas F., Martin R., Bouchet Y., Pollick D. Les artères de la tête du pancréas. *CR Ass. Anat.* 1955;89:362–367. [In French].
24. Lande M., Libersa C., Rozan R. Radio-anatomy du tronc de l'artère splénique chez l'homme. A propos de 100 cas. *Bull. Assoc. Anat., Paris.* 1971;154:1050–1055. [In French].
25. Bertocchi A., Bianco V. La circolazione arteriosa delle vie biliari extraepatiche, del duodeno pancreas e della milza. *Gior. Accad. Med. Torino.* 1955;118:141–148. [In Italian].
26. Voss H. Eine seltene varietät des truncus coeliacus der bauchaorta: arteria pancreatica. *Anat. Anz.* 1959;107:329. [In German].
27. van Damme J.P., van der Schueren G., Bonte J. Vascularisation du pancréas: proposition de nomenclature PNA et angioarchitecture des îlots. *CR. Assoc. Anat.* 1967;137:1184–1189. [In French].
28. Vandamme J.P., Bonte J. Systematisation of the arteries in the splenic hilus. *Acta Anat. (Basel).* 1986;125(4):217–224. doi: 10.1159/000146166
29. Qninlan R. Anatomy, embryology, and physiology of the pancreas. In: *Surgery of the alimentary tract*. Eds. R.T. Shackelford, G.D. Zuidema. WB Saunders, Philadelphia, 1983. P. 3–24.
30. Fiedor P., Rezulski J., Wierzbicki Z., Danielewicz R., Michalak G., Walaszewski J., Nowak M., Rowiński W. Study of the arterial blood supply of the pancreas harvested for transplantation. *Folia Morphol. (Warsz).* 1989;48(1–4):123–128.
31. Tsutsumi M., Arakawa T., Terashima T., Aizawa Y., Kageyama I., Kumaki K., Miki A. Morphological analysis of the branches of the dorsal pancreatic artery and their clinical significance. *Clin. Anat.* 2014;27(4):645–652. doi: 10.1002/ca.22331
32. Jiang C.Y., Liang Y., Chen Y.T., Dai Z.S., Wang W. The anatomical features of dorsal pancreatic artery in the pancreatic head and its clinical significance in laparoscopic pancreatoduodenectomy. *Surg. Endosc.* 2021;35(2):569–575. doi: 10.1007/s00464-020-07417-7
33. Kimura W., Hirai I., Yamaguchi H., Wakiguchi S., Murakami G., Kimura Y. Surgical anatomy of arteries running transversely in the pancreas, with special reference to the superior transverse pancreatic artery. *Hepato-Gastroenterology.* 2004;51(58):973–979
34. Chong M., Freeny P.C., Schmiedl U.P. Pancreatic arterial anatomy: depiction with dual-phase helical CT. *Radiology.* 1998;208(2):537–542. doi: 10.1148/radiology.208.2.9680589
35. Horiguchi A., Ishihara S., Ito M., Nagata H., Asano Y., Yamamoto T., Kato R., Katada K., Miyakawa S. Multislice CT study of pancreatic head arterial dominance. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2008;15(3):322–326. doi: 10.1007/s00534-007-1261-2
36. Fang C.H., Kong D., Wang X., Wang H., Xiang N., Fan Y., Yang G., Zhong S.Z. Three-dimensional reconstruction of the peripancreatic vascular system based on computed tomographic angiography images and its clinical application in the surgical management of pancreatic tumors. *Pancreas.* 2014;43(3):389–395. doi: 10.1097/MPA.0000000000000035
37. Macchi V., Picardi E.E.E., Porzionato A., Morra A., Bordini R., Loukas M., Tubbs R.S., de Caro R. Anatomico-radiological patterns of pancreatic vascularization, with surgical implications: clinical and anatomical study. *Clin. Anat.* 2017;30(5):614–624. doi: 10.1002/ca.22885
38. Tatsuoka T., Noie T., Noro T., Nakata M., Yamada H., Harihara Y. Dorsal pancreatic artery study of its detailed anatomy for safe pancreaticoduodenectomy. *Indian J. Surg.* 2021;83:144–149. doi: 10.1007/s12262-020-02255-2
39. Shioyama Y., Kimura M., Horihata K., Masuda M., Hagihira T., Okumura T., Yoshimi F., Amemiya R., Kishi K., Terada M., Sato M. Peripancreatic arteries in thin-section multislice helical CT. *Abdom. Imag.* 2001;26(3):234–242. doi: 10.1007/s002610000165
40. Sakaguchi T., Suzuki S., Inaba K., Takehara Y., Nasu H., Konno H. Peripancreatic arterial anatomy analyzed by 3-dimensional multidetector-row

- computed tomography. *Hepato-Gastroenterology*. 2012;59(118):1986–1989. doi: 10.5754/hge11787
41. Rousek M., Whitley A., Kachlik D., Balko J., Záruba P., Belbl M., Nikov A., Ryska M., Gürlich R., Pohnán R. The dorsal pancreatic artery: A meta-analysis with clinical correlations. *Pancreatology*. 2022;22(2):325–332. doi: 10.1016/j.pan.2022.02.002
42. Пронин Н.А., Павлов А.В., Секисова Е.В., Лазутина Г.С., Овчинникова Н.В., Иванов М.И. Клиническая и вариантная анатомия кровоснабжения тела и хвоста поджелудочной железы человека. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2021;10(3):68–74. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-68-74
- Pronin N.A., Pavlov A.V., Sekisova E.V., Lazutina G.S., Ovchinnikova N.V., Ivanov M.I. Clinical and variant anatomy of the blood supply to the body and tail of the human pancreas. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2021;10(3):68–74. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-68-74
43. Evrard H.L. Les artères du duodénum et du pancréas. These #640. Paris, 1932. [In French].
44. Iede K., Nakao A., Oshima K., Suzuki R., Yamada H., Oshima Y., Kobayashi H., Kimura Y. Early ligation of the dorsal pancreatic artery with a mesenteric approach reduces intraoperative blood loss during pancreatoduodenectomy. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.* 2018;25(7):329–334. doi: 10.1002/jhbp.562
45. Matsumura H. The significance of the morphology of the dorsal pancreatic artery in determining the presence of the accessory right hepatic artery passing behind the portal vein. *Acta Anat. Nippon*. 1998;73(5):517–527.
46. Ishigaki S., Itoh S., Satake H., Ota T., Ishigaki T. CT depiction of small arteries in the pancreatic head: assessment using coronal reformatted images with 16-channel multislice CT. *Abdom. Imag.* 2007;32(2):215–223. doi: 10.1007/s00261-006-9042-y
47. Kumar K.H., Garg S., Yadav T.D., Sahni S., Singh H., Singh R. Anatomy of peripancreatic arteries and pancreaticoduodenal arterial arcades in the human pancreas: a cadaveric study. *Surg. Radiol. Anat.* 2021;43(3):367–375. doi: 10.1007/s00276-020-02632-2
48. Bertelli E., di Gregorio F., Mosca S., Bastianini A. The arterial blood supply of the pancreas: a review. V. The dorsal pancreatic artery. An anatomic review and a radiologic study. *Surg. Radiol. Anat.* 1998;20(6):445–452. doi: 10.1007/BF01653138
49. Milon D., Milon J., Le Guerrier A., Lanchou G. Contribution à l'étude de l'artère pancréatique dorsale. *CR Ass. Anat.* 1979;63:561. [In French].
50. Toni R., Favero L., Bolzani R., Roversi R., Vezzadini P. Further observations on the anatomical variation in the arteries of the human pancreas. *IRCS Med. Sci.* 1985;13:605–606.
51. Kupic E.A., Marshall W.H., Abrams H.L. Splenic arterial patterns: angiographic analysis and review. *Invest. Radiol.* 1967;2(1):70–98. doi: 10.1097/00004424-196701000-00023
52. Benoit G., Bensadoun H., Moukarzel M., Gillet C., Jardin A. Anatomic basis of whole pancreas transplantation. *Surg. Radiol. Anat.* 1989;11(3):181–185. doi: 10.1007/BF02337818
53. Thomford N.R., Chandnani P.C., Taha A.M., Chablani V.N., Busnardo A.C. Anatomic characteristics of the pancreatic arteries: radiologic observations and their clinical significance. *Am. J. Surg.* 1986;151(6):690–693. doi: 10.1016/0002-9610(86)90043-7
54. Тараканов П.В., Судакова И.Ю., Павлов А.В. Особенности формирования и топографии артериальных стволов перешейка поджелудочной железы. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(2):225–232. doi: 10.23888/HMJ201862225-232
- Tarakanov P.V., Sudakova I.Yu., Pavlov A.V. Distinguishing features of the formation and topography of the pancreatic isthmus arterial trunks. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) = Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(2):225–232. [In Russian]. doi: 10.23888/HMJ201862225-232
55. Международная анатомическая терминология (с официальным списком русских эквивалентов). Ред. Л.Л. Колесников. М.: Медицина, 2003. 424 с.
- International anatomical terminology (with an official list of Russian equivalents). Ed. L.L. Kolesnikov. Moscow: Meditsina, 2003. 424 p. [in Russian].
56. Bertelli E., di Gregorio F., Bertelli L., Mosca S. The arterial blood supply of the pancreas: a review. I. The superior pancreaticoduodenal and the anterior superior pancreaticoduodenal arteries. An anatomic and radiologic study. *Surg. Radiol. Anat.* 1995;17(2):97–106. doi: 10.1007/BF01627566
57. Makomaska-Szaroszyk E., Fiedor P. A rare case of anastomosis between the dorsal pancreatic artery and the middle colic artery. *Folia Morphol. (Warsz)*. 1989;48(1-4):147–149.
58. Melliére D. Variations des artères hépatiques et du carrefour pancréatique. *J. Chir.* 1968;95(1):5–42. [In French].
59. Michels N.A. The anatomic variations of the arterial pancreaticoduodenal arches: their importance in regional resection involving the gallbladder, bile ducts, liver, pancreas and parts of the small and large intestines. *J. Inter. Coll. Surg.* 1962;37:13–40.
60. Bertelli E., Bertelli L., di Gregorio F., Orazio D., Bastianini A. The arterial blood supply of the pancreas: a review. IV. The anterior inferior pancreaticoduodenal a., the posterior inferior pancreaticoduodenal a. and minor sources of blood supply for the head of the pancreas. An anatomic review and a radiologic study. *Surg. Radiol. Anat.* 1997;19(4):203–212.
61. Moretti S. Anatomico-radiographic study of the pancreatic arterial circulation. *Radiol. Med.* 1965;51:1–16.

Сведения об авторе:

Пронин Николай Алексеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6355-8066, e-mail: proninnikolay@mail.ru

Information about the author:

Nikolai A. Pronin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6355-8066, e-mail: proninnikolay@mail.ru

Поступила в редакцию 20.10.2023

После доработки 24.11.2023

После повторной доработки 26.12.2024

Принята к публикации 28.12.2024

Received 20.10.2023

Revision received 24.11.2023

Second revision received 26.12.2024

Accepted 28.12.2024

О производственных факторах и преждевременном старении (обзор литературы)

О.А. Савченко¹, И.И. Новикова¹, О.В. Плотникова²

¹ Новосибирский НИИ гигиены Роспотребнадзора
630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7

² Омский государственный медицинский университет Минздрава России
640099, г. Омск, ул. Ленина, 12

Резюме

Количественные характеристики воздействия факторов производственной среды (физический, химический, биологический), тяжести и напряженности трудового процесса, их вклад в ухудшение состояния здоровья рабочего контингента и развитие механизмов преждевременного старения трудно переоценить. Производственные факторы по значимости среди факторов риска здоровью трудового контингента на рабочем месте занимают ведущую роль. Их влияние на организм людей, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, может обладать кумулятивным действием и вызывать преждевременное старение организма, оказывать неблагоприятные эффекты в отношении ЦНС, сердечно-сосудистой, эндокринной, репродуктивной, пищеварительной и выделительной системы, системы крови и опорно-двигательного аппарата, приводя к развитию психосоматических, острых и хронических профессиональных заболеваний, отравлениям. Среди механизмов, способствующих преждевременному старению на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, превалирует длительный хронический «профессиональный» и бытовой стресс. В статье проведен анализ (по данным литературных источников) наиболее вероятных факторов риска и механизмов, запускающих процессы преждевременного старения.

Ключевые слова: производственная среда, факторы риска, мотивации работников, здоровье, образ жизни, пол, предупреждение преждевременного старения, профессиональное долголетие.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Савченко О.А., e-mail: Savchenko1969@mail.ru

Для цитирования: Савченко О.А., Новикова И.И., Плотникова О.В. О производственных факторах и преждевременном старении (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):41–48. doi: 10.18699/SSMJ20240304

On occupational factors and premature aging (literature review)

O.A. Savchenko¹, I.I. Novikova¹, O.V. Plotnikova²

¹ Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene of Rosпотребнадзор
630108, Novosibirsk, Parkhomenko st., 7

² Omsk State Medical University of Minzdrav of Russia
640099, Omsk, Lenina st., 12

Abstract

Quantitative characteristics of the impact of factors of the production environment (physical, chemical, biological), the severity and intensity of the labor process, their contribution to the deterioration of the health of the working contingent and the development of mechanisms of premature aging can hardly be overestimated. Occupational factors play a leading role among the health risk factors of the labor contingent in the workplace. Their effect on the organism of people engaged in work with harmful and (or) dangerous working conditions can have cumulative effect on the health of workers and cause premature aging of the body, exert an adverse effect on the central nervous, cardiovascular, endocrine, reproductive, digestive, excretory, blood, musculoskeletal system, causing psychosomatic, acute and chronic occupational diseases, and poisoning. Long-term chronic “occupational” and domestic stress prevails among the

mechanisms that reveal premature aging at the level of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The article analyzes (according to literature sources) the most probable risk factors and mechanisms that trigger the processes of premature aging.

Key words: production environment, risk factors, employee motivation, health, lifestyle, gender, prevention of premature aging, professional longevity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Savchenko O.A., e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Citation: Savchenko O.A., Novikova I.I., Plotnikova O.V. On occupational factors and premature aging (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):41–48. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240304

Введение

Приоритетным направлением государственной политики в области трудовых отношений, обеспечивающих экономическую стабильность государства, является сохранение здоровья работающего контингента Российской Федерации. Преждевременное (ускоренное) старение – процесс возникновения возрастных изменений, характеризующийся более высокой скоростью и темпом в сравнении со здоровыми лицами той же возрастной категории. На преждевременное старение и смертность населения планеты оказывают значительное влияние приобретенные неинфекционные заболевания. Их вклад в общую глобальную смертность составляет 70 %: сердечно-сосудистые заболевания – 45 %, злокачественные новообразования – 22 %, хронические болезни легких – 10 %, сахарный диабет – 4 %. В то же время показатели смертности от неинфекционных заболеваний различаются по регионам мира и странами внутри регионов; на них влияет множество факторов, среди которых выделяют поведенческие, профессиональные, социально-экономические, факторы окружающей среды, генетические, которые индивидуально или в сочетании влияют на риск развития и прогрессирования этих заболеваний [1].

В 2021 г. число лиц старше 65 лет достигло 18,8 млн человек, причем коэффициент демографического старения составляет 12,8 % [2] на фоне увеличения ожидаемой продолжительности жизни (в 2020 г. +15,2 года для мужчин, достигших 60 лет, +24,99 года для женщин, достигших 55 лет) и снижения рождаемости (в 2021 г. родилось 1,3 млн детей, а в первом полугодии 2022 г., по данным Росстата, рождаемость сократилась на 6,3 %, став самой низкой за последние 10 лет) [3]. Ожидаемая средняя продолжительность жизни мужчин и женщин в России в 2022 г. увеличилась до 72,76 года (для мужчин, проживающих в городе, – 67,92 года, в сельской местности – 66,67 года, в среднем 67,6 года; для женщин – соответственно 78,01, 77,1 и 77,79 года) [3, 4]. В услови-

ях низкой рождаемости и увеличения ожидаемой продолжительности жизни в РФ установление роли производственных факторов и длительности профессионального стажа в преждевременном старении рабочего контингента для сохранения их здоровья и профессионального долголетия становится особо актуальным.

На основе данных литературных источников осуществлен анализ влияния факторов производственной среды и трудового процесса, длительности профессионального стажа, социально-экономических, санитарно-гигиенических факторов, образа жизни и других условий на скорость старения работающих. В странах с развитыми экономикой и системой здравоохранения преобладают долгоживущие люди, так как созданы более комфортные условия их существования и более щадящие условия работы по сравнению со странами с низким уровнем дохода на душу населения и слабо развитой системой здравоохранения [5].

О роли производственных факторов в преждевременном старении

В настоящее время на состояние санитарно-эпидемиологического благополучия и здоровья населения РФ воздействует ряд факторов [6]: социальные и экономические (их влиянию подвержено 67,4 % населения РФ); санитарно-гигиенические – химические, микробиологические, физические (63,6 % населения РФ); факторы образа жизни – табакокурение, употребление алкоголя, несбалансированное питание (54,0 % населения РФ). В случае улучшения санитарно-эпидемиологических показателей на 10 % общее увеличение ожидаемой продолжительности жизни при рождении для населения РФ может составлять 140,39 дня, из них только при нормализации физических факторов на рабочих местах – 35,83 дня [7].

Удельный вес трудоспособных граждан РФ составляет 60,0 % от всего населения страны, что определяет актуальность проблемы профилактики заболеваний, связанных с неблагоприятным

воздействием на работающих опасных производственных факторов (факторы среды и трудового процесса) [6], которые в сочетании с хроническим «производственным» стрессом и длительным хроническим психоэмоциональным перенапряжением могут стать причиной травм, острых заболеваний или внезапного резкого ухудшения здоровья, смерти, т.е. являются триггерами для возникновения заболеваний, связанных с условиями труда и профессией.

В условиях современного производства, которое характеризуется увеличением среднего возраста работающих, наличие категорий работ, где отмечается ускоренное профессиональное старение, необходимы научное обоснование и разработка организационно-технических мероприятий по оценке рисков и охране труда на рабочем месте, а также совершенствование профилактических мероприятий, направленных на предупреждение ускоренного старения, снижения работоспособности, увольняемости по болезни и травматизма от несчастных случаев [7]. По данным ВОЗ, профессиональные риски служат причиной 1,7 % потерь потенциальных лет жизни (disability-adjusted life year, DALY) во всем мире [8]. Условия труда являются приоритетными по значимости среди факторов риска на рабочем месте [8] (таблица).

Трудоспособное население на протяжении длительного профессионального стажа подвергается негативному влиянию производственных факторов: физических – общая и локальная вибрация, производственный шум, электромагнитные излучения, тепловые и холодовые воздействия; химических – свинец, ртуть, бензол, марганец, кадмий, кобальт, сурьма, ксилол, толуол, мышьяк, сероуглерод, сероводород, окись углерода, хлористый метилен, органические нитриты; биологических – бактерии, вирусы, простейшие; механических – движущиеся машины и механизмы, незащищенные подвижные элементы производственного оборудования, заготовки, острые кромки, заусенцы, подъемное оборудование, падение предметов с высоты, падение на скользящих поверхностях, действие нагрузок при подъеме тяжестей, неисправный ручной инструмент или неправильное его использование (отвертки, ножи, напильники, зубила, молотки, пилы, рубанки), механический инструмент (дрели, перфораторы, электропилы, слесарный, столярный и монтажные инструменты), подъемно-транспортное оборудование (падение груза с высоты); эргономических – физиологическое положение тела, рабочая поза, рабочие движения, максимальный темп движений, зоны деятельности работника). Неблагоприятное влияние на рабочий контингент могут оказывать длительное функциональное и

Удельный вес численности работников, занятых на работах с вредными и/или опасными условиями труда, % [9, 10]

The share of the number of employees engaged in work with harmful and/or dangerous working conditions, % [9, 10]

Показатель	2021 г.	2022 г.
Всего от общей численности работников	36,4	36,1
Занятые под воздействием фактора производственной среды:		
химического	7,7	7,5
биологического	0,4	0,3
аэрозолей преимущественно фиброгенного действия	4,5	4,5
шума, ультразвука, воздушного инфразвука	19,1	19,1
вибрации (общей и локальной)	4,8	4,8
неионизирующего излучения	1,3	1,3
ионизирующего излучения	0,5	0,5
микроклимата	3,4	3,4
световой среды	1,7	1,5
Занятые под воздействием фактора трудового процесса:		
тяжести	20,3	20,1
напряженности	3,8	3,7

психоэмоциональное перенапряжение (конфликты, повышенная тревожность и низкая стрессоустойчивость, нарушения режима труда и отдыха, сна), социальные и экономические факторы (неудовлетворенность от трудовой деятельности, недостаточный уровень заработной платы), ведение нездорового образа жизни (вредные привычки – табакокурение, алкоголь), скрытые профессиональные риски (частые перерывы в трудовой деятельности, снижение качества и мотивации к трудовой деятельности) [11], что при нарушении организации трудовой деятельности, режима труда и отдыха может приводить к развитию заболеваний, связанных с профессией.

Наибольшее влияние на общую численность работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда [12], оказывают тяжесть и напряженность трудового процесса (20,3 %), физические факторы (шум, ультразвук, воздушный инфразвук) (19,1 %), вибрация (общая и локальная) (4,8 %), химические факторы (7,7 %), нагревающий или охлаждающий микроклимат), загрязнение воздуха рабочей зоны промышленными аэрополлютантами [11–13].

Продолжительность работы во вредных условиях труда, сопряженных с воздействием профессиональных и непрофессиональных (генетических, эпигенетических, патологических и психосоциально-организационных) факторов, до появления первых признаков воздействия вредных факторов или признаков (симптомов, синдромов) заболеваний определяется по датам записей в медицинской карте амбулаторного больного при обращении за медицинской помощью или в выписке из медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в стационарных условиях, а также по результатам обязательных предварительных и периодических осмотров работающих.

Распространенности профессиональных заболеваний и ускоренному старению способствует суммирование данных факторов (химических, биологических, радиобиологических) на производстве и в быту [12–14]. Например, хлор- и фосфорорганические пестициды широко применяются в качестве гербицидов, инсектицидов в быту, повышенное барометрическое давление наблюдается у аквалангистов и дайверов при использовании оборудования для погружения, радиационное излучение – в зоне свалок радиоактивных отходов, доступных населению, бытовые отравления радиоактивными веществами (таллием и полонием) – в связи с коммерческим их распространением (забор воды для полива огородов и поения животных р. Теча, Южный Урал), воздействие ракетного топлива – в зоне падения первых ступеней ракет. Ускоренное старение работников (в диапазоне от 2,6 до 7,9 года) описано при переработке хромовой руды [15]. Хром широко используется для хромирования металла от коррозии, изготовления оружия, броневых плит, несгораемых шкафов, а также корпусов кораблей и подводных лодок, изготовления художественных красок, в процессе производства обуви, галантереи, полиграфической продукции, в ювелирной промышленности, фотографии [16].

Наиболее распространенной причиной возникновения профессиональных заболеваний являются физические (вибрация и шум) [13, 17] и химические (бензол, хром, марганец и т.д.) факторы [18, 19]. Одним из лидеров среди диагностированных профессиональных заболеваний в Российской Федерации в 2021 и 2022 гг. является вибрационная болезнь, что говорит о необходимости всестороннего изучения данного фактора с точки зрения воздействия на клеточные процессы и инициирования преждевременного старения. Выявлены линейные зависимости нарушений показателей периферической гемодинамики, липидного спектра, процессов перекисного окисления

липидов и антиоксидантной защиты в зависимости от продолжительности стажа работы в контакте с общей и локальной вибрацией [20]. У лиц, имеющих длительный производственный контакт с химическими нейротоксикантами (соединениями ртути, марганца, комплексом токсических веществ), превышающими предельно допустимые концентрации, наблюдается увеличение темпов старения, которое проявляется прежде всего снижением когнитивных функций. Кроме того, химические вещества оказывают выраженное геронтогенное действие на сердечно-сосудистую систему [11]. Длительный контакт с бензолом, малоновым диальдегидом приводит к гематотоксическим эффектам, более выраженным у женщин и проявляющимся аномальным количеством лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, а также увеличением повреждений ДНК [18].

Биологический фактор (возбудители инфекционных и паразитарных заболеваний) также оказывает неблагоприятное влияние на состояние здоровья и биологический возраст работников [21]. У лиц с хроническим профессиональным инфекционным бруцеллезом описано преждевременное старение (увеличение биологического возраста в среднем на $6,7 \pm 1,3$ года), более выраженное в профессиональной группе животноводов (на $11,9 \pm 0,7$ года), что, вероятно, связано с большей тяжестью трудового процесса по сравнению с группой ветеринарных работников (на $1,3 \pm 0,3$ года) и работников мясоперерабатывающей отрасли (на $6,8 \pm 1,6$ года).

В настоящее время среди механизмов, способствующих преждевременному старению на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, превалирует длительный хронический «профессиональный» и бытовой стресс [22, 23]. Оценка влияния факторов производственной среды на процессы клеточного старения является перспективной областью исследования, поскольку молекулярные механизмы аберрантного гомеостаза длины теломер под воздействием факторов профессиональной среды до конца не изучены [23–26]. Вредные привычки, такие как табакокурение, ускоряют старение легких и затрагивают биологические, структурные, дыхательные и недыхательные функции, особенно в организме пожилых людей [27]. Следует отметить важность борьбы с гиподинамией на рабочих местах и в нерабочее время, поскольку это может улучшить состав тела, снизить кардиометаболический риск, улучшить когнитивные функции стареющего работника [13, 14, 27]. Старение является одним из основных факторов риска многих нейродегенеративных заболеваний. Показано, что персульфидация не регулируется при болезнях Паркинсона и

Альцгеймера, болезни Хантингтона и спиноцеребеллярной атаксии-3 [28].

Возвращение на работу и пребывание на ней пожилых людей (в том числе имеющих проблемы со здоровьем или инвалидностью) является острой проблемой современных трудовых отношений между ними и работодателями. Работники сталкиваются с серьезными проблемами и стигматизацией в отношении их способности удовлетворять индивидуальные потребности в работе и неравенством в социальной защите [29–31]. Возможным решением данного вопроса является система прогноза профессиональной трудоспособности, поскольку определение продолжительности безопасного трудового стажа для конкретных рабочих мест с учетом индивидуального здоровья работника позволит обосновать комплекс персонифицированной профилактики профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний [31]. Кроме того, одним из методов определения влияния производственных факторов на здоровье работающих является определение биологического возраста, являющегося своеобразным маркером профессионального долголетия [1]. Кроме того, для сохранения трудового долголетия необходимо реализовывать здоровьесберегающие технологии, направленные на формирование положительной внутренней мотивации работников, прежде всего предпенсионного возраста, к сохранению здоровья и профилактике заболеваний [1, 31], в том числе при развитии профессиональных болезней в результате воздействия биологического фактора [21].

Кумулятивное действие производственных факторов может оказывать неблагоприятное влияние на состояние здоровья работников и вызывать преждевременное старение. Производственные факторы по значимости среди факторов риска здоровью трудового контингента на рабочем месте занимают ведущую роль. Они могут оказывать неблагоприятное воздействие на ЦНС, сердечно-сосудистую, эндокринную, репродуктивную, пищеварительную и выделительную системы, системы крови и опорно-двигательного аппарата, приводя к развитию психосоматических, острых и хронических профессиональных заболеваний, отравлениям. Данные проявления зависят от условий труда, силы и длительности воздействия в рабочую смену фактора производственной среды, наличия класса опасности, тяжести и напряженности трудового процесса, соблюдения гигиенических требований труда и отдыха, длительности производственного стажа (10 лет и более) у работника в условиях контакта с вредными и (или) опасными условиями труда. Кроме вышеперечисленных факторов, негативное

влияние на состояние здоровья и биологический возраст рабочего контингента могут оказывать и другие причины, провоцирующие длительное психоэмоциональное перенапряжение, возникновение хронического стресса и профессиональное выгорание: неправильный выбор профессии; социальное неравенство и отсутствие культуры межличностного общения в ближайшем окружении; низкая удовлетворенность качеством жизни; экологические проблемы, связанные со средой обитания; проблемы со здоровьем вследствие нарушения культуры и режима питания; отсутствие доступности качественной воды и продуктов питания; сниженная мотивация к профессиональной деятельности; малоподвижный образ жизни, наличие вредных привычек и пристрастий (наркотическая и табачная зависимость, алкоголизм), способствующие формированию саморазрушительного поведения, нарушению режимов и условий труда и отдыха, сна и бодрствования; правил личной и общественной гигиены; низкая доступность и качество медицинских услуг.

Заключение

Предупреждение преждевременного старения, снижение уровня смертности рабочего контингента и инвалидности возможно в результате повышения эффективности организации трудовой деятельности, трудовой дисциплины, профессиональной грамотности, своевременного применения средств защиты, снижения уровня неконтролируемого «девиантного» поведения (злоупотребление алкоголем, табакокурением, курительными смесями и наркотиками). Уменьшение «социального стресса» и повышение «трудо-вой мотивации» у работников возможно через повышение заработной платы до уровня, формирующего эффективную трудовую мотивацию, что является важнейшим стимулом, который вместе с уверенностью в завтрашнем дне является ведущим механизмом подъема социально-экономического положения страны.

В целях сохранения здоровья сотрудников руководителям предприятий (организаций) необходимо продолжить работу над совершенствованием системы мониторинга условий труда, состояния здоровья работающих, управления профессиональными рисками и достоверной оценки индикативных показателей трудовой деятельности подчиненных. Устранение основных причин возникновения профессиональных заболеваний (конструктивные недостатки машин и механизмов, несовершенство рабочих мест, длительный контакт с инфекционным агентом, несовершенство технологических процессов)

позволит снизить экспозиционную нагрузку и уменьшить риски здоровью сотрудников на работах с вредными и (или) опасными условиями труда.

Кроме того, в настоящее время назрела необходимость проведения занятий по гигиеническому воспитанию и повышению медицинской грамотности работников (соблюдение режимов питания, сна, труда и отдыха, формирование приверженности к недопущению возникновения хронических заболеваний и мотивации к сохранению здоровья), а также качественной организации занятий по безопасным и безаварийным способам работы, правилам использования (применения) средств защиты, глаз, кожи, органов дыхания, специальной одежды и обуви в ходе трудового процесса.

Важными факторами укрепления здоровья трудового контингента являются «здоровые» привычки (соблюдение режимов труда и отдыха, питания) и индивидуальные (эргономичные и комфортные) условия на рабочем месте, хорошее настроение у членов трудового коллектива, социальная защищенность, доступность медицинских осмотров, консультирование и доступ к медицинскому уходу. Улучшение здоровья (99 %), удовлетворенность работой (95 %) и мотивация сотрудников (96 %) – факторы, влияющие на укрепление здоровья. Пожилые работники заявляют, что организации по охране труда и технике безопасности (94 %) и реабилитационные институты (93 %) способствуют сохранению здоровья на рабочем месте. Увеличение физической активности трудового контингента, контроль со стороны медицинских специалистов и работодателя за работниками, имеющими избыток массы тела, будет препятствовать запуску механизмов преждевременного старения через приобщение работников и членов их семей к занятиям массовой физической культурой за счет корпоративных программ социальной ответственности (выделение абонементов в тренажерный зал, бассейн).

Повышение качества проводимых медицинских осмотров со стороны медицинских организаций через всестороннее обеспечение специалистов необходимым оборудованием, особенно для проведения осмотров работающих, связанных с вибрацией, шумом, физическими перегрузками, аэрозолями преимущественно фиброгенного действия, ртутью, свинцом, реактивами для проведения функциональных и лабораторных исследований, позволит выявлять ранние признаки воздействия производственных факторов на состояние здоровья работающих.

Проведенный анализ влияния различных факторов производственной среды, социально-

экономических, экологических и других условий и их прямое или опосредованное влияние на состояние здоровья работающих позволит глубже понять механизмы предупреждения развития преждевременного старения у трудового контингента.

Список литературы / References

1. Пристром М.С., Штонда М.В., Семенов И.И., Дегтерева О.В., Семенов А.Н. Взгляд на средства сохранения здоровья и долголетия. *Мед. новости*. 2021;6:15–27.

Pristrom M.S., Shtonda M.V., Semenenkov I.I., Degtereva O.V., Semenenkov A.N. A look at the means of maintaining health and longevity. *Meditsinskie novosti = Medical News*. 2021;6:15–27. [In Russian].

2. Доброхлеб В.Г. Демографическое старение в России и новая социальная реальность. *Народонаселение*. 2022;25(2):66–76. doi: 10.19181/population.2022.25.2.6

Dobrokhleb V.G. Demographic aging in Russia and the new social reality. *Narodonaseleniye = Population*. 2022;25(2):66–76. [In Russian]. doi: 10.19181/population.2022.25.2.6

3. Росстат. Средняя продолжительность жизни женщин и мужчин. Режим доступа: <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni/?ysclid=I92hwo8jwj421574995>

Rosstat. Average life expectancy of women and men. Available at: <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni/?ysclid=I92hwo8jwj421574995>. [In Russian].

4. Основные демографические показатели по всем странам мира в 2020 г. *Демоскоп Weekly*. № 993–994. 27.06–10.07.2023. Режим доступа: http://www.demoscope.ru/weekly/app/world2020_1.php

Key demographic indicators for all countries of the world in 2020. *Demoscope Weekly*. No. 993–994. 27.06–10.07.2023. Available at: http://www.demoscope.ru/weekly/app/world2020_1.php. [In Russian].

5. Franceschi C., Garagnani P., Olivieri F., Salvio S., Giuliani C. The contextualized genetics of human longevity: JACC focus seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(8):968–979. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.032

6. Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Онищенко Г.Г., Клейн С.В., Глухих М.В., Камалтдинов М.Р. Санитарно-эпидемиологические детерминанты и ассоциированный с ними потенциал роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации. *Анал. риска здоровью*. 2020;(1):4–16. doi: 10.21668/health.risk/2020.1.01

Popova A.Yu., Zaitseva N.V., Onishchenko G.G., Klein S.V., Glukhikh M.V., Kamaltdinov M.R. Sanitary and epidemiological determinants and the potential for growth in life expectancy of the population of the Russian Federation associated with them. *Analiz riska*

- zdorov'yu = Health Risk Analysis. 2020;(1):4–16. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2020.1.01
7. Климов В.В., Новикова И.И., Савченко О.А. Модель дополнительных профилактических мероприятий, направленных на предотвращение негативных изменений здоровья курсантов. *Мед. труда и пром. экология*. 2023;63(3):155–162. doi: 10.31089/1026-9428-2023-63-3-155-162
- Klimov V.V., Novikova I.I., Savchenko O.A. A model of additional preventive measures aimed at preventing negative changes in the health of cadets. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2023;63(3):155–162. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2023-63-3-155-162
8. Бутова С.В., Несолёная О.В. Влияние факторов риска на продолжительность периода трудоспособности и производительность труда работников. *Управление персоналом и интеллектуальными ресурсами в России*. 2020;(6):17–21. doi: 10.12737/2305-7807-2021-17-21
- Butova S.V., Nesolyonaya O.V. Influence of risk factors on the duration of the period of working capacity and labor productivity of employees. *Upravleniye personalom i intellektual'nymi resursami v Rossii = Personnel and Intellectual Resource Management in Russia*. 2020;(6):17–21. [In Russian]. doi: 10.12737/2305-7807-2021-17-21
9. Федеральная служба государственной статистики: Условия труда. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/working_conditions
- Federal State Statistics Service: Working conditions. Available at: https://rosstat.gov.ru/working_conditions [In Russian].
10. Федеральная служба государственной статистики: Условия труда: Удельный вес численности работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, в организациях Российской Федерации по отдельным видам экономической деятельности (без субъектов малого предпринимательства). Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/opendata/7708234640-employeesactivity2022>
- Federal State Statistics Service: Working conditions: The share of the number of workers employed in jobs with harmful and (or) dangerous working conditions in organizations of the Russian Federation for certain types of economic activity (excluding small businesses). Available at: <https://rosstat.gov.ru/opendata/7708234640-employeesactivity2022> [In Russian].
11. Новикова И.И., Потеряева Е.Л., Яшникова М.В., Доронин Б.М., Максимов В.Н., Свечкарь П.Е., Савченко О.А., Крючкова Н.Ю. Производственные факторы кардиоваскулярного риска и их роль в развитии инсульта. Омск: ОмГА, 2023. 132 с.
- Novikova I.I., Poteryaeva E.L., Yashnikova M.V., Doronin B.M., Maksimov V.N., Svechkar P.E., Savchenko O.A., Kryuchkova N.Yu. Occupational factors of cardiovascular risk and their role in the development of stroke. Омск: ОмГА, 2023. 132 p. [In Russian]
12. Descatha A. Working longer goes with working in better conditions. *Lancet Reg. Health Eur*. 2023;31(28):100634. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100634
13. Janssen I., Clarke A.E., Carson V., Chaput J.P., Giangregorio L.M., Kho M.E., Poitras V.J., Ross R., Saunders T.J., Ross-White A., Chastin S.F.M. A systematic review of compositional data analysis studies examining associations between sleep, sedentary behaviour, and physical activity with health outcomes in adults. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2020;45(10 (Suppl. 2)):S248–S257. doi: 10.1139/apnm-2020-0160
14. Saunders T.J., McIsaac T., Douillette K., Gaulton N., Hunter S., Rhodes R.E., Prince S.A., Carson V., Chaput J.P., Chastin S., ... Healy G.N. Sedentary behaviour and health in adults: an overview of systematic reviews. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2020;45(10 (Suppl. 2)):S197–S217. doi: 10.1139/apnm-2020-0272
15. Mussina A., Suleimenov B., Sembayev Z., Kakabayev A., Burumbayeva M., Suleimenova R., Abduldadeva A., Kazbekova A., Tuleshova G., Dosmambetova K. The ageing rate of workers engaged in chrome ore processing. *Work*. 2019;64(3):421–426. doi: 10.3233/WOR-193004
16. Хром: свойства, способы добычи и применение. Режим доступа: <https://xn--80aegj1b5e.xn--plai/publication/hrom-svoystva-sposoby-dobychi-i-primenenie?ysclid=lilkok0arb166209539>
- Chromium: properties, extraction methods and applications. Available at: <https://xn--80aegj1b5e.xn--plai/publication/hrom-svoystva-sposoby-dobychi-i-primenenie?ysclid=lilkok0arb166209539> [In Russian]
17. Baudin C., LefÈvre M., Champelovier P., Lambert J., Laumon B., Evrard A.S. Self-rated health status in relation to aircraft noise exposure, noise annoyance or noise sensitivity: the results of a cross-sectional study in France. *BMC Public Health*. 2021;21(1):116. doi: 10.1186/s12889-020-10138-0
18. Wang B., Han L., Wang K., Zhou Y., Pu Y., Zhang J., Zhu B. Gender differences in hematotoxicity of benzene-exposed workers, three cross-sectional studies on 218,061 subjects. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2021;28(40):57297–57307. doi: 10.1007/s11356-021-14657-0
19. Zhang H., Li H., Peng Z., Cao J., Bao J., Li L., Wang X., Ji Y., Chen Z. Meta-analysis of the effect of low-level occupational benzene exposure on human peripheral blood leukocyte counts in China. *J. Environ. Sci. (China)*. 2022;114:204–210. doi: 10.1016/j.jes.2021.08.035
20. Жеглова А.В. Персонализированный профессиональный риск и трудовое долголетие. *Мед. труда и пром. экология*. 2019;59(9):627–628. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-627-628

Zheglova A.V. Personalized occupational risk and working longevity. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2019;59(9):627–628. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-627-628

21. Ерениев С.И., Демченко В.Г., Плотникова О.В., Сафонов А.Д., Рудаков Н.В., Гордиенко Л.Н., Пономарева О.Г., Тархов А.Е. Санитарно-гигиенические и клинико-иммунологические аспекты профессионального бруцеллеза в современных условиях. СПб.: Тесса, 2014. 220 с.

Ereniev S.I., Demchenko V.G., Plotnikova O.V., Safonov A.D., Rudakov N.V., Gordienko L.N., Ponomareva O.G., Tarkhov A.E. Sanitary-hygienic and clinical-immunological aspects of occupational brucellosis in modern conditions. Saint-Petersburg: Tessa, 2014. 220 p. [In Russian].

22. Russell G., Lightman S. The human stress response. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15(9):525–534. doi: 10.1038/s41574-019-0228-0

23. Shoeb M., Meier H.C.S., Antonini J.M. Telomeres in toxicology: Occupational health. *Pharmacol. Ther.* 2021;220:107742. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107742

24. Karimi B., Nabizadeh R., Yunesian M. Association between leukocyte telomere length and serum concentrations of PCBs and organochlorine pesticides. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2020;79(1):122–130. doi: 10.1007/s00244-020-00732-z

25. Page R.L., Han G., Akinlotan M., Patron M.P., Gandhi H., Kochan K.J. Telomere length and preterm

birth in pregnant mexican-origin women. *Matern. Child Health J.* 2021;25(11):1798–1805. doi: 10.1007/s10995-021-03209-0

26. Howard J.T., Janak J.C., Santos-Lozada A.R., McEvilla S., Ansley S.D., Walker L.E., Spiro A., Stewart I.J. Telomere shortening and accelerated aging in US military veterans. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(4):174. doi: 10.3390/ijerph18041743

27. Rouatbi S. Aging, tobacco use and lung damages. *Tunis. Med.* 2022.;100(4):295–302.

28. Petrovic D., Kouroussis E., Vignane T., Filipovic M.R. The role of protein persulfidation in brain aging and neurodegeneration. *Front. Aging Neurosci.* 2021;13:674135. doi: 10.3389/fnagi.2021.674135

29. Durand M.J., Coutu M.F., Tremblay D., Sylvain C., Gouin M.M., Bilodeau K., Kirouac L., Paquette M.A., Nastasia I., Coté D. Insights into the sustainable return to work of aging workers with a work disability: an interpretative description study. *J. Occup. Rehabil.* 2021;31(1):92–106. doi: 10.1007/s10926-020-09894-y

30. Fischer F.M., Martinez M.C., Alfredo C.H., Silva-Junior J.S., Oakman J., Cotrim T., Fisher D., Popkin S., Petery G.A., Schulte P.A. Aging and the future of decent work. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(17):8898. doi: 10.3390/ijerph18178898

31. Naumanen P. The health promotion model as assessed by ageing workers. *J. Clin. Nurs.* 2006;15(2):219–226. doi: 10.1111/j.1365-2702.2006.01255.x

Сведения об авторах:

Савченко Олег Андреевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7110-7871, e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Новикова Ирина Игоревна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su

Плотникова Ольга Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0696-3516, e-mail: olga.plotnikova7@mail.ru

Information about the authors:

Oleg A. Savchenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7110-7871, e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Irina I. Novikova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su

Olga V. Plotnikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0696-3516, e-mail: olga.plotnikova7@mail.ru

Поступила в редакцию 10.10.2023

Принята к публикации 20.01.2024

Received 10.10.2023

Accepted 20.01.2024

Проблема преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности, осложненной хориоамнионитом

А.Н. Сулима, Д.В. Кондратюк, Т.Ю. Бабич, Е.И. Николаева

*Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского
295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7*

Резюме

Нередко преждевременные роды (ПР) сопровождаются преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО). ПРПО является осложнением течения беременности в 2–3 % случаев и наиболее распространен при ПР. Как правило, протоколы ведения таких пациенток существенно различаются и носят преимущественно индивидуальный характер. В практическом акушерстве возникает острая необходимость решить, превышает ли риск осложнений, возникающих в результате предшествующего ПРПО, риск внутриутробной инфекции. Безусловно, существует необходимость дальнейших исследований в этой области, что поможет выбрать тактику, предельно допустимый срок, который был бы оптимальным для снижения перинатальной заболеваемости и смертности, а также выявить факторы, улучшающие прогноз для матери и плода. В обзоре проанализированы и обобщены результаты исследований, посвященных ПРПО при недоношенной беременности, осложненной хориоамнионитом. Рассмотрены преимущества и недостатки различных подходов в ведении таких пациенток. Изучена современная медицинская литература, представленная в электронных библиотеках eLibrary и КиберЛенинка, базе данных медико-биологических публикаций PubMed.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, недоношенная беременность, хориоамнионит, диагностика, пролонгирование беременности, родоразрешение, перинатальные исходы, осложнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сулима А.Н., e-mail: gsulima@yandex.ru

Для цитирования: Сулима А.Н., Кондратюк Д.В., Бабич Т.Ю., Николаева Е.И. Проблема преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности, осложненной хориоамнионитом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):49–57. doi: 10.18699/SSMJ20240305

The problem of preterm rupture of fetal membranes in premature pregnancy complicated by chorioamnionitis

A.N. Sulima, D.V. Kondratyuk, T.Yu. Babich, Ye.I. Nikolaeva

*Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky
295051, Simferopol, Lenina ave., 5/7*

Abstract

Often premature birth is accompanied by preterm premature rupture of membranes (PPROM). PPRM is a complication of the course of pregnancy in 2–3 % cases and is the most common in premature birth. As a rule, the protocols for the management of such patients vary greatly and are mainly individual. In practical obstetrics, there is an urgent need to decide whether the risk of complications resulting from previous PPRM exceeds the risk of intrauterine infection. Of course, the need for further research in this area is necessary, which will help to choose the tactics of the maximum allowable period that would be optimal for reducing perinatal morbidity and mortality, as well as to identify factors that improve the prognosis for the mother and fetus. The review analyzes and summarizes the results of studies on PPRM in premature pregnancy complicated by chorioamnionitis. The advantages and disadvantages of various approaches in the management of such patients are considered. The modern medical literature presented in eLibrary and CyberLeninka electronic libraries, PubMed database of medical and biological publications has been studied.

Key words: preterm premature rupture of membranes, incompleting pregnancy, chorioamnionitis, diagnosis, prolongation of pregnancy, delivery, perinatal outcomes, complications.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Sulima A.N., e-mail: gsulima@yandex.ru

Citation: Sulima A.N., Kondratyuk D.V., Babich T.Yu., Nikolaeva Ye.I. The problem of preterm rupture of fetal membranes in premature pregnancy complicated by chorioamnionitis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):49–57. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240305

Введение

Ежегодно в мировой практике отмечается рост количества преждевременных родов (ПР), к основным факторам риска которых относят ПР в анамнезе, высокий паритет, конизацию шейки матки, низкий социально-экономический уровень жизни, стресс, многоводие, многоплодную беременность, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, тяжелую экстрагенитальную патологию и др. Однако несмотря на обилие факторов риска, точная причина, провоцирующая начало регулярной родовой деятельности при беременности сроком менее 37 недель, является предметом дискуссий [1, 2].

Нередко ПР сопровождаются преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО). ПРПО является осложнением течения беременности в 2–3 % случаев и наиболее распространен при ПР. Как правило, протоколы ведения таких пациенток существенно различаются и носят в большинстве случаев индивидуальный характер. Преимущественной тактикой ведения принято считать выжидательную, принимая во внимание недоношенную беременность, что позволяет дать время для снижения неотъемлемого риска ПР как для матери, так и для плода [3–6]. Однако такой подход нередко приводит к развитию ряда грозных осложнений, в том числе хориоамнионита (ХА), что, безусловно, оказывает негативное влияние на материнский и неонатальный прогнозы [7].

В. Jena et al. утверждают, что риск ПРПО увеличивается, если интервал между беременностями составляет менее 18 мес. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что около 61,0 % ПРПО можно было бы предотвратить, если бы беременность не наступила в течение 18 мес. после предыдущей: короткие интервалы между беременностями вызывают недостаточность или несостоятельность шейки матки, аномальное ремоделирование кровеносных сосудов эндометрия и истощение питания матери, поскольку данного временного интервала было недостаточно для восстановления после предшествующих состояний беременности и родов [8].

Дородовое излитие околоплодных вод – осложнение периода гестации, связанное с нарушением целостности плодного пузыря и излитием или подтеканием околоплодных вод до начала родов. Частота встречаемости данной патологии варьирует от 1,0 до 19,8 % [1, 2, 5]. Плодные оболочки – это внезародышевая ткань, окружающая плод в полости матки, включающая в свою структуру амниотический эпителий, соединительную ткань, хорион и децидуальную оболочку. Прочность соединительнотканной оболочки обеспечивается за счет коллагена, входящего в ее состав. Одна из теорий разрыва плодных оболочек (РПО) сформулирована A.G. Campbell et al. Исследователи предположили наличие очагового дефекта в плодной оболочке, проявляющегося утолщением ее участка плодных оболочек и приводящего к деформации. Патология предполагает увеличение коллагенолитической активности, повышенную растворимость коллагена и угнетение его синтеза [9].

Наиболее распространенным местом РПО является супрацервикальная область. В этом месте оболочки подвержены структурным изменениям, контаминации микроорганизмами, что облегчает их разрушение. Практический опыт дает возможность утверждать, что не во всех случаях РПО происходит по классическому сценарию, поэтому порой при УЗИ у беременных с подобным диагнозом отмечается нормальное количество околоплодных вод. Прогноз в этом случае более благоприятный, поскольку в основе лежит механический разрыв оболочек, без воспалительной и/или инфекционной этиологии, что наблюдается при классическом ПРПО [10–12].

Основная роль в патогенезе ПРПО отводится инфекционно-воспалительному процессу. Это объясняется высокой частотой развития ХА. В половине случаев у беременных с ПРПО в сроке гестации до 34 недель диагностирован гистологический ХА. Этиология ХА разнообразна [13, 14]. Согласно исследованию R. Romero et al., наиболее часто встречающимся возбудителем является микопlasма [15]. Также при ПРПО обнаруживаются такие микроорганизмы, как *Sneathia amnii*, коагулазонегативный *Staphylococcus*, *Streptococcus viridans*. Крайне редко возбудителями являются

вирусы. При этом важно знать, что чем меньше гестационный возраст, тем выше вероятность развития интраамниотического воспаления. В основе патогенеза ПРПО лежит ремоделирование мембран в результате развития иммунного ответа на воздействие патогенного фактора, а также децидуальное кровотечение. S. Faramarzi et al. показали, что децидуальные кровоизлияния с последующим формированием гематом на ранних сроках беременности отмечаются у 40,0 % беременных с ПРПО [16]. По данным J.A. Lykke et al., риск дородового РПО увеличивался в 1,18 раза при наличии в анамнезе вагинального кровотечения, что связано с действием тромбина [17].

Среди осложнений у матери наиболее часто встречаются ХА, эндометрит и бактериемия, реже – материнский сепсис в связи с высокой акушерской настороженностью в отношении инфекции. Частота и тяжесть неонатальных осложнений варьируют в зависимости от срока беременности. Респираторный дистресс-синдром является наиболее распространенным осложнением на любом сроке беременности, также отмечаются такие заболевания, как некротизирующий энтероколит, перинтравентрикулярное кровоизлияние [18–20].

ПРПО у женщин в сроке гестации менее 37 недель остается частой проблемой в акушерской практике. Среди основных разногласий – показания к выжидательному ведению на основании диагноза, необходимость госпитализации, применение токолиза и кортикостероидов. Научные работы, связанные с ПРПО, включая анализ различных вариантов тактики, материнских и перинатальных исходов, имеют большое значение для возможной стандартизации методов борьбы с заболеваемостью и смертностью, связанными с его возникновением [18, 19–21].

Хотя микроорганизмы часто ассоциируются с ХА, он может протекать как «стерильное» внутриамниотическое воспаление в отсутствие выявленных микроорганизмов и индуцируется сигналами опасности, выделяющимися в условиях клеточного стресса, травмы или смерти. Стерильное воспаление встречается чаще, чем внутриамниотическая инфекция у пациенток с ПР при неповрежденных плодных оболочках, ПРПО и бессимптомном укорочении шейки матки [22].

Своевременная диагностика ПРПО – залог успешного выбора тактики ведения пациентки. Однако ошибочная диагностика зачастую приводит к длительной выжидательной тактике, а значит, повышению риска развития инфекционного процесса. Еще одним спорным и заслуживающим внимания пунктом считается госпитализация без показаний и инициация родовой деятельности. Методы диагностики все еще не-

совершенны. К достоверным признакам ПРПО относятся отсутствие плодного пузыря при осмотре шейки матки в зеркалах, увеличение подтекания околоплодных вод при перемещении подлежащей части плода. Существует также экспресс-тест, основанный на определении содержания α -микроглобулина-1, однако широкого применения он не достиг [23].

Существуют два возможных пути ведения беременных с ПРПО: активная и выжидательная тактика, направленная на пролонгирование беременности. Последняя наиболее оправдана при недоношенной беременности, поскольку дает возможность увеличить жизнеспособность плода, значительно уменьшить количество осложнений, обусловленных экстремально низкой массой тела при рождении. Основная цель при выборе выжидательной тактики – снижение риска отдаленных осложнений [24, 25]. По данным H.W. Kilbride et al., длительная выжидательная тактика при ПРПО приводит к гипоплазии легких у детей, развивающейся ввиду выраженного маловодия в случае, если индекс амниотической жидкости менее 5 см; частота возникновения гипоплазии легких составляла 18,0 % при длительности маловодия от 4 до 6 недель [26].

H.A. Hadi et al. доказали, что развивающееся в результате излития околоплодных вод маловодие приводит к развитию контрактур и деформаций конечностей у плода. Согласно полученным ими данным, излитие околоплодных вод во втором триместре беременности в 27,0 % случаев осложняется контрактурами конечностей. Несомненно, ведущим осложнением, коррелирующим с длительностью безводного промежутка, все же принято считать развитие инфекционного процесса вследствие влияния провоцирующих факторов внешней среды. Именно ХА приводит к возникновению синдрома дыхательных расстройств, внутримозгового кровоизлияния и летального исхода. Смертность при развитии инфекционного процесса оставалась низкой – 3,57 %, при длительности безводного периода 24–72 ч относительно смертности при безводном промежутке свыше 72 ч, которая составила 5,6 % [27].

В работе Ю.А. Дударевой и соавт. показано, что треть женщин подвержена высокому риску развития ХА, в особенности после выжидательной тактики, продлившейся 14 дней. Это привело к необходимости перевода ее в активную в сроке гестации около 32 недель. По результатам исследования сделан вывод об отсутствии влияния длительности безводного промежутка при ПРПО на развитие ХА. Представляется возможность утверждать, что ХА при должных условиях может развиваться у одних женщин на третьи сутки, в то

время как у других – более чем через две недели. Зависит это в большей мере от адаптивности иммунной системы, а также микробиоценоза цервикального канала и влагалища [28].

ХА – инфекционный процесс, характеризующийся воспалением амниона и хориона и являющийся маркером внутриамниотической инфекции, которая может привести к воспалительной реакции плода, гистологически определяющейся по васкулиту плода, т.е. воспалению его сосудов в пластинке хориона или пуповине [29]. ХА встречается примерно в 4,0 % случаев доношенных родов, но чаще при ПР и ПРПО. При обследовании женщин с симптомами ХА показана выраженная корреляция между гистологическим ХА и наличием ключевых клинических симптомов лихорадки, болезненности матки, синдрома аспирации мекония и неприятно пахнущих выделений из влагалища. При родах в период от 21 до 24 недель беременности гистологический ХА можно обнаружить более чем в 94,0 % случаев. Исследования показывают, что воспаление плаценты или ХА можно обнаружить примерно в 8,0–50,0 % случаев ПР [30, 31].

В практическом акушерстве разделяют клинический ХА, когда диагноз устанавливается на основании клинической картины заболевания, и гистологический ХА, верифицированный уже по результатам прижизненного патолого-анатомического исследования последа. Гистологический ХА с васкулитом связан с более высокой частотой ПРПО и ПР. Ряд авторов классифицируют ХА по течению и выделяют острый, подострый и хронический ХА, что на практике не получило значительного распространения [31]. Клинический диагноз ХА не всегда точен, что представляет серьезную проблему для беременных с ПРПО. Диагностика внутриутробной инфекции также важна для определения оптимального времени родоразрешения, наличия преимуществ пролонгирования беременности и влияния на перинатальную заболеваемость и смертность, обусловленных инфекцией.

Первоначальное обследование при ХА включает тщательную клиническую оценку состояния матери и плода. Подсчет количества лейкоцитов в анализе крови у матери является рутинным тестом, проводимым при подозрении на инфекцию, однако недавно показано, что он не выявляет наличие микробной инвазии или воспаления в амниотической полости у женщин с ПРПО при поступлении [32], а также обладает низкой чувствительностью и специфичностью. Бактерии, выявленные в шейке матки, не связаны с инфекцией, вторичной по отношению к ХА [22, 23]. ХА часто приводит к ПР, которые являются основной

причиной перинатальной смертности и длительной заболеваемости.

Исследование С. Peng et al. показало, что у женщин с гистологическим ХА ПР происходили почти в 2 раза чаще, чем у женщин без него. ХА может вызвать ПР в результате воспалительной реакции матери. Бактериальная инфекция через высвобождение эндо- и экзотоксинов стимулирует высвобождение цитокинов из децидуальной оболочки и плодных оболочек, которые вызывают сокращения матки и/или разрыв плодных оболочек [3]. В литературе описан прикроватный тест на ИЛ-6 для ранней диагностики ХА. Его чувствительность (98,6 %) и специфичность (94,7 %) достаточно высоки по сравнению с определением клинических и лабораторных маркеров ХА, однако широко данный метод в клинической практике не используется [33].

ХА, безусловно, оказывает негативное влияние на плод и, учитывая запоздалую диагностику, способен приводить к тяжелым неонатальным осложнениям. Следствием развития ХА являются маловесный к сроку гестации плод, пневмония и необходимость респираторной поддержки новорожденного, широкое использование сурфактанта, высокий риск развития ретинопатии, респираторного дистресс-синдрома и раннего неонатального сепсиса, длительное пребывание в стационаре, повышенный риск развития некротизирующего энтероколита, внутрижелудочкового кровоизлияния и развития хронических заболеваний легких [34–36]. Важно понимать, что существенного различия влияния на плод ХА с выраженной клинической картиной и ХА, подтвержденного по результатам гистологического исследования, нет. Тем не менее для определения оптимального лечения новорожденного и осуществления должного ухода за новорожденным данный аспект очень важен.

Е. Villamor-Martinez et al. описывают влияние воспалительной реакции, развившейся при ХА, на гистогенез сетчатки плода. Провоспалительные цитокины могут оказывать прямой эффект на ангиогенез сетчатки или повышать чувствительность развивающейся сетчатки к воздействию кислорода или других стрессорных факторов. После рождения ребенка нестабильность кровообращения и колебания насыщения кислородом на фоне инфекции могут повлиять на перфузию сетчатки и привести к усилению ее повреждения [37].

В систематическом обзоре и метаанализе 2019 г., включавшем 12 исследований данных 4267 недоношенных младенцев, изучалась взаимосвязь между ХА и исходами развития ЦНС. Показано, что у недоношенных детей ХА может

быть фактором риска нарушения физического развития и коэффициента вербального интеллекта и тяжелого когнитивного дефицита, а клинический ХА – фактором риска общего психомоторного и языкового дефицита [38]. У недоношенных, рождение которых в той или иной мере опосредовано инфекцией, наблюдаются неблагоприятные исходы нейроразвития, включая детский церебральный паралич, ухудшение результатов теста развития младенцев Bayley Scale II, снижение показателей умственного и психомоторного развития и нарушение зрения. Исследовательская группа ELGAN сообщила, что стойкое повышение уровня острого воспалительного белка в первые четыре недели жизни увеличивает риск развития различных нарушений интеллекта и исполнительных функций в 2–5 раз [39].

Желудочно-кишечный тракт подвержен воспалительным повреждениям, поскольку в нем протекают обширные переходные периоды во время беременности и родов. Основными факторами риска являются незрелость слизистой оболочки, дисфункция иммунных клеток, снижение моторики, уменьшение концентрации секреторного IgA и антимикробных пептидов, а также увеличение риска развития дисбактериоза и избыточного роста бактерий в кишечнике. ХА вызывает дисбиоз и, по-видимому, влияет на риск развития воспалительно-опосредованных острых кишечных осложнений. Показано, что ХА увеличивает частоту позднего сепсиса и смертности у недоношенных детей, а также изменяет их фекальную микробиоту. Микробиота кишечника и ее метаболиты могут влиять на иммунные функции и иммунный гомеостаз в кишечнике и во всем организме [40].

В крупном ретроспективном исследовании, включавшем 500 000 недоношенных детей, выявлена закономерность повышения риска развития бронхиальной астмы в результате ХА [19]. У 121 ребенка в возрасте от 6 до 12 мес. с тяжелым ХА увеличен уровень ИЛ-6 в пуповинной крови и больше частота легочных заболеваний в возрасте, при этом в сыворотке крови и плацентарной мембране матерей повышено содержание ИЛ-33, что приводит к активации Th2-лимфоцитов, тучных и дендритных клеток, эозинофилов, базофилов и увеличивает экспрессию цитокинов и хемокинов, которые в конечном итоге определяют астматическое заболевание. Увеличение риска появления астмы может быть связано с изменением развития Th2-клеток после внутриутробного воспаления. Таким образом, ХА влияет на развитие и созревание иммунной системы у новорожденных. Внутриутробное инфицирование ХА способен праймировать развивающуюся иммунную систе-

му даже в отсутствие инфекции, что приводит к формированию более активного и зрелого иммунного фенотипа и может повысить восприимчивость новорожденного к заболеваниям в детском возрасте и в последующем, изменить ответ на вакцинацию и способствовать развитию иммунопатологических нарушений [19, 41].

ХА как распространенное акушерское заболевание может вызывать ряд осложнений у матери и плода. Однако к моменту появления клинических симптомов у беременных заболевание уже переходит в более тяжелую стадию. После постановки диагноза основными вариантами лечения являются применение антибиотиков широкого спектра действия, жаропонижающих средств, поддерживающей терапии. Антибиотики – одна из основ современного лечения, хотя они крайне неэффективны в профилактике заболевания, отчасти потому, что остаточное воспаление может привести к повреждению плода и матери [43–46]. Частота неонатальной инфекции в случаях ПРПО без осложнений увеличивается в 10 раз [47, 48].

Общепризнанной комбинацией факторов воспаления для прогнозирования ХА у беременных с ПРПО является содержание С-реактивного белка (СРБ) и лейкоцитов согласно новым отечественным клиническим рекомендациям (уровни доказательности А и В) [49]. Лабораторным признаком ХА служат лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$ и уровень СРБ более 5 мг/л, оба показателя исследуются один раз в 12 ч до момента родоразрешения с целью контроля за течением ХА. Увеличение содержания СРБ и лейкоцитов, как правило, сочетается с уже развернутыми клиническими признаками ХА, что отрицательно сказывается на перинатальных исходах для матери и плода. Поэтому поиск маркеров более раннего прогнозирования субклинического ХА и определения оптимальных сроков родоразрешения до установления клинических признаков ХА остается актуальным.

В Клинических рекомендациях «Инфекции амниотической полости и плодных оболочек (хориоамнионит)» предлагается с целью диагностики ХА использовать лабораторные экспресс-тесты: «цитологический тест» (симптом «папоротника», частота ложноотрицательных результатов более 20,0 %), нитразиновый тест (частота ложноположительных результатов 5–30 %) и тесты на протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, плацентарный α -микроглобулин-1 [49]. Ввиду высокой частоты ложноотрицательных результатов данные тесты не находят пока широкого применения в клинической практике.

Заслуживает внимание проспективное когортное исследование, проведенное турецкой группой ученых с целью определения диагностического или прогностического значения уровня пресепсина в плазме крови при субклиническом ХА при недоношенной беременности, осложненной ПРПО [50]. Пресепсин представляет собой маркер воспаления, продуцируемый моноцитами и макрофагами в качестве острой реакции на микробную инфекцию. Резкие колебания уровня пресепсина после постановки диагноза ПРПО могут быть использованы для прогнозирования субклинического ХА и определения оптимальных сроков родоразрешения до установления клинических признаков ХА [50]. Результаты этого исследования являются полезными для прогнозирования развития инфекции и могут помочь улучшить прогноз для матери и плода.

Заключение

Таким образом, выбор выжидательной тактики при ПРПО оправдан, но лишь при учете ряда обязательных условий, к которым следует отнести отсутствие клинических и лабораторных проявлений наличия инфекций матери и/или плода, признаков внутриутробного страдания плода, экстрагенитальной патологии матери, осложняющей течение беременности. Выжидательная тактика, конечно же, при наличии высококвалифицированного наблюдения позволяет в большей мере снизить риски неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода [51].

ХА – распространенное явление, связанное со многими краткосрочными и долгосрочными заболеваниями. Для оптимизации исходов важно определить последствия ХА у недоношенных детей и лежащие в его основе механизмы с помощью фундаментальных и трансляционных исследований, за которыми последуют клинические исследования как в отделении интенсивной терапии, так и в раннем детском возрасте. Исход при недоношенной беременности и ПРПО в первую очередь зависит от срока гестации. Длительность и оправданность выжидательной тактики требуют дальнейших исследований.

Недоношенность – глобальная проблема системы здравоохранения и причина почти всех неонатальных осложнений, неонатальной смертности и необратимого неврологического дефицита. В практическом акушерстве возникает острая необходимость решить, превышает ли риск осложнений, возникающих в результате предшествующего ПРПО, риск внутриутробной инфекции [52]. Безусловно, необходимо продолжать исследования в этой области, в том числе для опре-

деления предельно допустимого срока выжидательной тактики, который был бы оптимальным для снижения перинатальной заболеваемости и смертности, а также для выявления факторов, улучшающих прогноз для плода.

ПРПО на сегодняшний день все еще остается проблемой из-за трудностей диагностики и связанных с ним осложнений. Беременные с таким диагнозом должны оставаться под комплексным наблюдением врачей акушеров-гинекологов, с контролем внутриутробного состояния плода, УЗИ, лабораторных тестов. Это будет способствовать своевременной диагностике осложнений, и в первую очередь ХА как фактора, в значительной мере ухудшающего материнские и перинатальные прогнозы.

Список литературы / References

1. Jakobsson B., Pettersson K., Modzelewska D., Abrahamsson T., Bergman L., Hakansson S. Premature childbirth: a review of epidemiology, pathophysiology and consequences for the individual and society. *Lakartidningen*. 2019;116:FR6F.
2. Бапаева Г.Б., Джаманаева К.Б., Чувакова Т.К., Кулбаева С.Н. Преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: литературный обзор. *Наука и здравоохранение*. 2015;(3):17–28.
3. Bapaeva G.B., Dzhamaeva K.B., Chuvakova T.K., Kulbaeva S.N. Preterm premature rupture of membranes: literature review. *Nauka i zdravookhraneniye = Science and Healthcare*. 2015;(3):17–28. [In Russian].
3. Peng C., Chang J., Lin H., Cheng P., Su B. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr. Neonatol.* 2018;59(3):231–237. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.09.001
4. Tchirikov M., Schlambitz-Loutsevitch N., Maher J., Buchmann J., Naberezhnev Y., Winarno A., Seliger G. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J. Perinat. Med.* 2018;46(5):465–488. doi: 10.1515/jpm-2017-0027
5. Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Дыбова В.С., Баринаева В.С., Дмитриева М.П. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности. *Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова*. 2019;14(4):57–61. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.32.74.012
5. Kuznetsova N.B., Bushtyreva I.O., Dybova V.S., Barinova V.S., Dmitrieva M.P. Etiology and pathogenesis of preterm rupture of fetal membranes in premature labor. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni Nikolaya Ivanovicha Pirogova*

- = *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2019;14(4):57–61. [In Russian]. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.32.74.012
6. Zhang C., Cao J., Xu M., Wu D., Li W., Chang Y. The role of neutrophils in chorioamnionitis. *Front. Immunol.* 2023;5;14:1198831. doi: 10.3389/fimmu.2023.1198831
7. Galletta M., Schultz R., Sartorelli M., Guerra E., Agra I., Peres S., Francisco R. Clinical characteristics, complications, and predictive model of histological chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *PLoS One*. 2023;18(4):e0283974. doi: 10.1371/journal.pone.0283974
8. Jena B., Biks G., Gete Y., Gelaye K. Incidence of preterm premature rupture of membranes and its association with inter-pregnancy interval: a prospective cohort study. *Sci. Rep.* 2022;5;12(1):5714. doi: 10.1038/s41598-022-09743-3
9. Campbell A.G., Dawes G.S., Fishman A.P., Hyman A.I., James G.B. The oxygen consumption of the placenta and foetal membranes in the sheep. *J. Physiol.* 1966;182(2):439–464. doi: 10.1113/jphysiol.1966.sp007831
10. Tsuda S., Nomiya M. Reply to “preterm premature rupture of membranes (PPROM) and secondary intra-amniotic infection/inflammation”. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2023;62(1):190. doi: 10.1016/j.tjog.2022.11.003
11. Meller C., Carducci M., Ceriani Cernadas J., Otaño L. Preterm premature rupture of membranes. *Arch. Argent. Pediatr.* 2018;116(4):e575–e581. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e575
12. Кондратьюк Д.В., Рыбалка А.Н., Шлапак И.М., Сулима А.Н. Этиопатогенез и профилактика преждевременного разрыва плодных оболочек. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2018;21(2-2):174–181.
- Kondratyuk D.V., Rybalka A.N., Shlapak I.M., Sulima A.N. Etiopathogenesis and prevention of premature rupture of amniotic membranes. *Tavricheskiy medico-biologicheskii vestnik = Tauric Medical-Biological Bulletin*. 2018;21(2-2):174–181. [In Russian]
13. Yan C., Hong F., Xin G., Duan S., Deng X., Xu Y. Alterations in the vaginal microbiota of patients with preterm premature rupture of membranes. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:858732. doi: 10.3389/fcimb.2022.858732
14. Yang S., Wang P. Preterm premature rupture of membranes (PPROM) and secondary intra-amniotic infection/inflammation. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2023;62(1):187–188. doi: 10.1016/j.tjog.2022.09.007
15. Conde-Agudelo A., Romero R., Jung E.J., Garcia Sánchez A.J. Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(6):848–869. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.044
16. Lockwood C.J., Huang S.J., Chen C.P., Huang Y., Xu J., Faramarzi S., Kayisli O., Kayisli U., Koopman L., Smedts D., Buchwalder L.F., Schatz F. Decidual cell regulation of natural killer cell-recruiting chemokines: implications for the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Am. J. Pathol.* 2013;183(3):841–856. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.05.029
17. Lykke J.A., Dideriksen K.L., Lidegaard Ø., Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2010;115(5):935–944. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181da8d38
18. Skupski D. Preterm premature rupture of membranes (PPROM). *J. Perinat. Med.* 2019;47(5):491–492. doi: 10.1515/jpm-2019-0163
19. Jain V., Willis K., Jobe A., Ambalavanan N. Chorioamnionitis and neonatal outcomes. *Pediatr. Res.* 2022;91(2):289–296. doi: 10.1038/s41390-021-01633-0
20. Beck C., Gallagher K., Taylor L., Goldstein J., Mithal L., Gernand A. Chorioamnionitis and risk for maternal and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2021;137(6):1007–1022. doi: 10.1097/AOG.0000000000004377
21. Ocviyanti D., Wahono W. Risk factors for neonatal sepsis in pregnant women with premature rupture of the membrane. *J. Pregnancy*. 2018;2018:4823404. doi: 10.1155/2018/4823404
22. Saghafi N., Pourali L., Ghazvini K., Maleki A., Gavidel M., Karbalaizadeh Babaki M. Cervical bacterial colonization in women with preterm premature rupture of membrane and pregnancy outcomes: A cohort study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2018;16(5):341–348.
23. An Z., Zhao R., Han F., Sun Y., Liu Y., Liu L. Potential serum biomarkers associated with premature rupture of fetal membranes in the first trimester. *Front. Pharmacol.* 2022;13:915935. doi: 10.3389/fphar.2022.915935
24. Awkadiwe F., Ezugwu F., Eleje G., Nweze S., Odugu B., Dinwoke V., Olu E., Ortuanya K., Ezenwaeze M., Eze O., ... Okafor C. Active versus expectant management for premature rupture of membranes at term: A randomized, controlled study. *J. Int. Med. Res.* 2023;51(8):3000605231195451. doi: 10.1177/03000605231195451
25. Feduniw S., Gaca Z., Malinowska O., Brunets W., Zgliczyńska M., Wodarczyk M., Wójcikiewicz A., Ciebia M. The management of pregnancy complicated with the previable preterm and preterm premature rupture of the membranes: What about a limit of neonatal viability?—A Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(8):2025. doi: 10.3390/diagnostics12082025
26. Kilbride H.W., Yeast J., Thibeault D.W. Defining limits of survival: lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996;175(3 Pt 1):675–681. doi: 10.1053/ob.1996.v175.a74409
27. Hadi H.A., Hodson C.A., Strickland D. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal out-

come. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;170(4):1139–1144. doi: 10.1016/s0002-9378(94)70109-1

28. Дударева Ю.А., Гурьева В.А., Фильчакова О.Н. Течение, исход беременности и акушерская тактика при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24–32 недели. *Рос. мед. ж.* 2018; 24(5):237–241. doi: 10.18821/0869-2106-2018-24-5-237-241

Dudareva Yu.A., Guryeva V.A., Filchakova O.N. Course and outcome of pregnancy, obstetric tactics by preterm rupture of membranes at the term of 24–32 weeks. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation.* 2018;24(5):237–241. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2106-2018-24-5-237-241

29. Palmsten K., Nelson K., Laurent L., Park S., Chambers C., Parast M. Subclinical and clinical chorioamnionitis, fetal vasculitis, and risk for preterm birth: A cohort study. *Placenta.* 2018;67:54–60. doi: 10.1016/j.placenta.2018.06.001

30. Fowler J., Simon L. Chorioamnionitis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

31. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Баранов И.И. Хориоамнионит. Современный взгляд на проблему. *Доктор.Ру.* 2022;21(5):38–42. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-38-42

Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Baranov I.I. Chorioamnionite. A modern view of the problem. *Doktor. Ru. = Doctor.Ru.* 2022;21(5):38–42. [In Russian]. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-38-42

32. Kong X., Jiang L., Zhang B., Sun L., Liu K. Predicting chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes using inflammatory indexes: a retrospective study. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2023;62(1):112–118. doi: 10.1016/j.tjog.2022.11.006

33. El-Ghazaly T., Abdelazim I., Elshabrawy A. Interleukin-6 bedside test in detecting chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of fetal membranes. *Ginekol. Pol.* 2022;93(10):835–841. doi: 10.5603/GP.a2022.0027

34. Артымук Н.В., Елизарова Н.Н., Черняева В.И., Рыбников С.В. Исходы недоношенной беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2015;(2):98–102.

Artyumuk N.V., Elizarova N.N., Chernyaeva V.I., Rybnikov S.V. Outcomes of pregnancy and delivery preterm in women with premature rupture of membranes. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and baby in Kuzbass.* 2015;(2):98–102. [In Russian].

35. Ocviyanti D., Wahono W.T. Risk factors for neonatal sepsis in pregnant women with premature rupture of the membrane. *J. Pregnancy.* 2018;2018:4823404. doi: 10.1155/2018/4823404

36. Swiatkowska-Freund M., Traczyk-Łos A., Partyka A., Obara K., Damdinsuren A., Preis K. Peri-

natal outcome in preterm premature rupture of membranes before 37 weeks of gestation. *Ginekol. Pol.* 2019;90(11):645–650. doi: 10.5603/GP.2019.0109

37. Villamor-Martinez E., Cavallaro G., Raffaeli G., Mohammed Rahim O., Gulden S., Ghazi A., Mosca F., Degraeuwe P., Villamor E. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205838. doi: 10.1371/journal.pone.0205838

38. Xing L., Wang G., Chen R., Ren J., Qian J., Huang Y. Is chorioamnionitis associated with neurodevelopmental outcomes in preterm infants? Systematic review and meta-analysis following PRISMA. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(50):e18229. doi: 10.1097/MD.00000000000018229

39. Humberg A., Fortmann I., Siller B., Kopp M.V., Herting E., Göpel W., Härtel C. German Neonatal Network, German Center for Lung Research and Priming Immunity at the beginning of life (PRIMAL) Consortium. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin. Immunopathol.* 2020;42(4):451–468. doi: 10.1007/s00281-020-00803-2

40. Kong X., Jiang L., Zhang B., Sun L., Liu K. Predicting chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes using inflammatory indexes: a retrospective study. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2023;62(1):112–118. doi: 10.1016/j.tjog.2022.11.006

41. Negishi Y., Shima Y., Kato M., Ichikawa T., Ino H., Horii Y., Suzuki S., Morita R. Inflammation in preterm birth: Novel mechanism of preterm birth associated with innate and acquired immunity. *J. Reprod. Immunol.* 2022;154:103748. doi: 10.1016/j.jri.2022.103748

42. Kulhan N., Kulhan M. Labor induction in term nulliparous women with premature rupture of membranes: oxytocin versus dinoprostone. *Arch. Med. Sci.* 2019;15(4):896–901. doi: 10.5114/aoms.2018.76115

43. Pereira A., Pannain G., Esteves B., Bacci M., Rocha M., Lopes R. Antibiotic prophylaxis in pregnant with premature rupture of ovular membranes: systematic review and meta-analysis. *Einstein (Sao Paulo).* 2022;20:eRW0015. doi: 10.31744/einstein_journal/2022RW0015

44. Wolf M., Sgayer I., Miron D., Krencel A., Sheffer V., Idriss S., Sammour R., Peleg D., Shachar I., Rechnitzer H., Bornstein J. A novel extended prophylactic antibiotic regimen in preterm pre-labor rupture of membranes: A randomized trial. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;96:254–259. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.005

45. Lorthe E., Letouzey M., Torchin H., Foix L'Helias L., Gras-Le Guen C., Benhammou V., Boileau P., Charlier C., Kayem G.; EPIPAGE-2 Obstetric Writing Group. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes at 24–31 weeks' gestation: Perinatal and 2-year outcomes in the EPI-

PAGE-2 cohort. *BJOG*. 2022;129(9):1560–1573. doi: 10.1111/1471-0528.17081

46. DiSciullo A., Hand M., Iqbal S., Chornock R. Outcomes after extended azithromycin administration in preterm premature rupture of membranes. *AJOG Glob. Rep.* 2023;3(2):100206. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100206

47. Menon R., Richardson L. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):409–419. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.012

48. Lee W., Chang W., Wang P. Risk factors associated with preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2021;60(5):805–806. doi: 10.1016/j.tjog.2021.07.004

49. Инфекции амниотической полости и плодных оболочек (хориоамнионит): клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/776_1

Infections of the amniotic cavity and fetal membranes (chorioamnionitis): clinical recommendations. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/776_1 [In Russian].

50. Çakar E., Çakar Ş.E., Taşan H.A., Karçaaltın-caba D., Şentürk M.B., Koç N., Uluhan R. Subclinical chorioamnionitis in pregnancies between 23-28 week with preterm premature rupture of the membranes. *Balkan. Med. J.* 2016;33(6):668–674. doi: 10.5152/balkan-medj.2016.160293

51. Завьялов О.В., Пасечник И.Н., Игнатко И.В., Дементьев А.А., Чабайдзе Ж.Л., Смирнов Д.Н. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоко недоношенных детей: этиопатогенез, клиника, факторы риска и особенности перинатальной профилактики. *Врач.* 2021;32(2):10–16. doi: 10.29296/25877305-2021-02-02

Zavyalov O.V., Pasechnik I.N., Ignatko I.V., Dementiev A.A., Chabaidze Zh.L., Smirnov D.N. Intraventricular hemorrhage in premature infants: clinic, risk factors and peculiarities of perinatal prevention. *Vrach = Doctor.* 2021;32(2):10–16. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2021-02-02

52. Игнатко И.В., Чурганова А.А., Родионова А.М., Байбулатова Ш.Ш., Силаева Т.М., Мегрбян А.Д., Денисова Ю.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности: спорные вопросы акушерской тактики. *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* 2021;20(6):120–128. doi: 10.20953/1726-1678-2021-6-120-128

Ignatko I.V., Churganova A.A., Rodionova A.M., Baibulatova Sh.Sh., Silaeva T.M., Mehrabyan A.D., Denisova Yu.V. Premature rupture of membranes in full-term pregnancy: controversial issues in obstetric management. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(6):120–128. [In Russian]. doi: 10.20953/1726-1678-2021-6-120-128

Сведения об авторах:

Сулима Анна Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru

Кондратюк Денис Владимирович, ORCID: 0000-0001-5383-9326, e-mail: denis_kon_ag@mail.ru

Бабич Татьяна Юрьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3274-0698, e-mail: 7047715@mail.ru

Николаева Елизавета Игоревна, ORCID: 0000-0002-7316-1062, e-mail: yelizavetakaraseva19@gmail.com

Information about the authors:

Anna N. Sulima, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru

Denis V. Kondratyuk, ORCID: 0000-0001-5383-9326, e-mail: denis_kon_ag@mail.ru

Tatiana Yu. Babich, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3274-0698, e-mail: 7047715@mail.ru

Yelizaveta I. Nikolaeva, ORCID: 0000-0002-7316-1062, e-mail: yelizavetakaraseva19@gmail.com

Поступила в редакцию 22.11.2023

После доработки 16.01.2024

Принята к публикации 29.02.2024

Received 22.11.2023

Revision received 16.01.2024

Accepted 29.02.2024

Роль тиреоидных гормонов в реализации адаптационных реакций организма

Ю.А. Шатыр¹, Н.О. Назаров², Р.И. Глушаков¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Минобороны России
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

² Центр внедрения изменений Министерства здравоохранения Московской области
143408, г. Красногорск, ул. Карбышева, 4

Резюме

Активность гормонов щитовидной железы является одним из ключевых элементов регуляции адаптационных реакций организма. В работе представлен анализ механизма действия тиреоидных гормонов как ответной реакции организма на стрессовые воздействия со стороны окружающей среды. Цель исследования – конкретизация роли йодтиронинов в формировании адаптационных реакций организма. **Материал и методы.** Анализ литературы выполнялся с использованием баз данных PubMed, SpringerLink, eLibrary, GoogleScholar по релевантным публикациям за период 2015–2023 гг. **Результаты и их обсуждение.** Развитие как гипо-, так и гипертиреоза отрицательно сказывается на функционировании ряда органов и систем организма. Охарактеризованы последствия изменения уровня тиреоидных гормонов в виде гипо- и гипертиреоза для адаптационных возможностей организма, проанализированы возможности коррекции адаптационных реакций посредством регулирования их содержания. **Заключение.** К настоящему времени доказано, что тиреоидные гормоны принимают активное участие в экспрессии более 100 генов, поддержании редокс-баланса, а также во множестве метаболических реакций, что оказывает влияние на адаптационный потенциал организма. При этом развитие как гипо-, так и гипертиреоза отрицательно сказывается на функционировании ряда органов и систем организма. Следовательно, для успешности адаптации человека к стрессовым факторам среды целесообразна коррекция содержания в организме йодотиронинов. Активно используемое гормональное сопровождение, несмотря на доказанную эффективность, имеет, тем не менее, ряд ограничений в силу потенциального вреда такой терапии, вследствие чего в настоящее время анализируются подходы к коррекции содержания йодтиронинов, в частности, путем алиментарного приема ряда витаминов и микроэлементов, а также посредством дозированной физической нагрузки.

Ключевые слова: гормоны щитовидной железы, йодтиронины, адаптация, средовое воздействие, стрессоустойчивость.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Шатыр Ю.А., e-mail: yuliashatyr@gmail.com

Для цитирования: Шатыр Ю.А., Назаров Н.О., Глушаков Р.И. Роль тиреоидных гормонов в реализации адаптационных реакций организма. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):58–67. doi: 10.18699/SSMJ20240306

Role of thyroid hormones in the implementation of adaptive reactions of the organism

Yu.A. Shatyr¹, N.O. Nazarov², R.I. Glushakov¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy
194044, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6

² Center for Implementation of Changes of the Ministry of Health of the Moscow Region
143408, Krasnogorsk, Karbysheva st., 4

Abstract

The activity of thyroid hormones is one of the key elements in the regulation of the organism's adaptive reactions. The article presents an analysis of thyroid hormones's action mechanism as the organism's response to environmental stress. The purpose of the study is to specify the role of iodothyronines in the formation of the organism adaptive reactions. **Material and methods.** The literature analysis was performed using the PubMed, SpringerLink, eLibrary, GoogleScholar databases for relevant publications for the period 2015–2023. **Results and discussion.** The development of both hypo- and hyperthyroidism negatively affects the functioning of a number of organs and systems of the organism. The consequences of changes in the level of thyroid hormones in the form of hypo- and hyperthyroidism for the adaptive capabilities of the organism are characterized, and the possibilities of correcting adaptive reactions by regulating their level are analyzed. **Conclusions.** To date, it has been proven that thyroid hormones are actively involved in the expression of more than 100 genes, maintaining redox balance, as well as in many metabolic reactions, which affects the adaptive potential of the organism. At the same time, the development of both hypo- and hyperthyroidism negatively affects the functioning of a number of organs and systems of the organism. Therefore, for a person to successfully adapt to stressful environmental factors, it is advisable to correct the content of iodothyronines in the organism. Actively used hormonal support, despite proven effectiveness, has nevertheless a number of limitations regarding the potential harm of such therapy, as a result of which approaches to correcting the content of iodothyronines are currently being analyzed, in particular, through the nutritional intake of a number of vitamins and microelements, as well as through dosed physical activity.

Key words: thyroid hormones, iodothyronines, adaptation, environmental exposure, stress resistance.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Shatyr Yu. A., e-mail: yuliashatyr@gmail.com

Citation: Shatyr Yu.A., Nazarov N.O., Glushakov R.I. Role of thyroid hormones in the implementation of adaptive reactions of the organism. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):58–67. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240306

Введение

На протяжении всей жизни на организм человека оказывают влияние как внешние, так и внутренние факторы, дестабилизирующие его гомеостаз. В ходе эволюционного развития для адекватного противостояния негативному воздействию среды с целью сохранения динамического равновесия организма и успешной адаптации сформирована сложная нейроэндокринная система, позволяющая организму успешно адаптироваться к воздействующим на него средовым факторам. Именно физиологическому уровню адаптации принадлежит ведущая роль в формировании адаптационного ответа, как немедленно (срочная адаптация), так и отсроченного (долговременная адаптация) [1, 2]. При этом одним из ключевых элементов регуляции адаптационных реакций организма является активность гормонов щитовидной железы, регулирующих многие физиологические функции, такие как термогенез, репродуктивная функция, метаболические процессы в организме и др. [3]. В частности, гормон щитовидной железы трийодтиронин способствует созреванию и функционированию дендритных клеток, вызывая воспалительные и цитотоксические адаптивные реакции [4]. В целом тиреоидные гормоны (ТГ) играют важную роль в поддержании функциональной активности организма,

а их эффекты подразделяются на две основные категории взаимосвязанных физиологических реакций: влияние на клеточную дифференцировку, рост и развитие, в том числе нервной системы, и на процессы метаболизма белков, углеводов и липидов [5, 6]. ТГ регулируют деятельность сердечно-сосудистой, нервной, костно-суставной и мышечной системы, процессы сна и бодрствования, дыхание, движение, прием пищи, поддерживая тем самым нормальный метаболизм [7–9]. В ряде исследований показана роль ТГ щитовидной железы в формировании исследовательского поведения [10], в модуляции ряда нейротрансмиттерных систем мозга [11, 12], в формировании устойчивости организма к стрессорному воздействию [13–16]. Настоящее исследование выполнено с целью конкретизации роли йодтиронинов в формировании адаптационных реакций организма.

Материал и методы

Анализ литературы выполнялся с использованием баз данных PubMed, SpringerLink, eLibrary, GoogleScholar по следующим ключевым словам: «гормоны щитовидной железы», «тиреоидные гормоны», «адаптация», «средовое воздействие», «стрессоустойчивость». Поиск осуществлялся по публикациям за период 2016–2023 гг.

Результаты и их обсуждение

Регуляция функционирования нервных процессов в неблагоприятных условиях жизнедеятельности рассматривается в ряде исследований с точки зрения возможностей сохранения функций щитовидной железы. ТГ щитовидной железы, или йодтиронины, участвуют практически во всех процессах, происходящих в живом организме, оказывая метаболическое действие на ряд тканей и систем организма, а также влияя на редокс-баланс [17, 18].

Механизм действия тиреоидных гормонов

ТГ и специфические агонисты различных изоформ рецепторов ТГ в дозозависимой манере способны индуцировать проангиогенный, промитотический, антиоксидантный и противовирусный эффекты посредством четырех основных механизмов: изменение экспрессии тиреоид-зависимых генов; повышение активности митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов; повышение активности и экспрессии антиоксидантных ферментов и цитокинов; увеличение чувствительности клеток к действию цитокинов [19].

Действие ТГ на уровне клетки-мишени реализуется посредством геномных (ядерных) и негеномных механизмов, совокупно опосредуя их окончательные эффекты в тканях-мишенях. Регулируя экспрессию генов в разных тканях, йодтиронины могут влиять на критические события как в развивающемся, так и во взрослом организме. Через геномные механизмы йодтиронины воздействуют на развитие, дифференцировку и гомеостаз тканей-мишеней. Негеномные (внеядерные) механизмы отличаются быстротой действия (от секунд до минут), не зависящего от ингибиторов генетической транскрипции [20–24], и могут как реализовываться независимо от генома, так и дополнять, усиливать или угнетать эффекты связывания ТГ с транскрипционно активными ядерными рецепторами при реализации их геномного действия. Последнее дополняющее влияние реализуется в том случае, если негеномные эффекты качественно схожи с геномными и при этом предшествуют им. Усиление геномного действия негеномным опосредуется увеличением количества или активности ядерных рецепторов ТГ в клетке, угнетение же обусловлено конкуренцией за гормон между транскрипционно активными и неактивными изоформами ядерных рецепторов. Дополняющее действие геномного и негеномного влияния ТГ определяет эффективность тиреоидной регуляции клеточных процессов [25].

Гормоны щитовидной железы играют важную роль для антиоксидантной системы организма:

нарушение регуляции ТГ влияет на редокс-баланс и способствует образованию активных форм кислорода. Трийодтиронин (T_3) способствует развитию в организме противовоспалительных реакций, а также бактерицидной и фагоцитарной активности макрофагов посредством связывания с ядерными рецепторами йодтиронинов (TR). В ответ на образование комплекса T_3 -TR происходит подавление воспалительных процессов посредством угнетения TLR4, NF- κ B, NLRP3, про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18. Но затем в состоянии гипотиреоза тироксин (T_4) связывается с интегрином $\alpha\beta_3$ плазматической мембраны и активируют сигнальный каскад PI3K-AKT, что вызывает устойчивую выработку активных форм кислорода и запуск высвобождения воспалительных и провоспалительных цитокинов [26].

Концентрация тиреотропного гормона (ТТГ), являющегося регулятором гомеостаза, в оптимальном состоянии организма должна находиться на постоянном уровне [26]. В то же время в сыворотке крови она колеблется в зависимости от циркадианного и цирканнуального ритма, под действием кортизола, цитокинов. Любое нарушение продукции ТГ, регулируемое действием ТТГ, как гипо-, так и гипертиреоз, обуславливает развитие окислительного стресса, отличающегося в зависимости от дефицита или избытка ТГ патогенетическим механизмом. В целом состояние гипертиреоза вызывает активацию, а состояние гипотиреоза – угнетение иммунной системы. Так, в первом случае увеличение уровня ТГ модифицирует состав мембранных фосфолипидов, вызывая их окислительное повреждение, в первую очередь митохондриальное, во втором снижается продукция свободных радикалов за счет подавления метаболизма [27].

На содержание ТГ в организме влияют стрессоры различной природы. Так, отмечено наличие связи между симптомами дисфункции щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз) и снижением стрессоустойчивости организма [28, 29]. В исследовании Т.Н. Маркевич и соавт. в экспериментах на животных (крысы) обнаружено, что под действием холодного стресса уменьшается концентрация свободного T_4 и увеличивается содержание свободного T_3 , что вызывает дисбаланс в гипофизарно-тиреоидной системе; в случае иммобилизационного стресса отмечено снижение содержания в плазме крови одновременно T_3 и T_4 , что свидетельствует о развитии гипотиреоидного состояния [30].

В ряде работ отмечается, что уровень ТТГ и свободного T_4 у здоровых людей при нормальном функционировании щитовидной железы снижается при голодании и депрессии и увеличивается при простудных заболеваниях, психозах, ожирении. Развивающиеся при гипертиреозе невроло-

гические симптомы включают периферическую нейропатию вследствие демиелинизации нервных волокон, хорею, тремор, цефалгический синдром, эпилептические припадки, тиреотоксический периодический паралич, а также раздражительность, тревожно-фобические состояния и целый спектр психических расстройств. Выявлено, что повышение концентрации ТТГ при депрессии затрудняет ее лечение [31–33]. Состояние длительного гипотиреоза (снижение содержания циркулирующих в крови гормонов T_3 и T_4 , наряду с повышением уровня ТТГ в передней доле гипофиза) ассоциировано с развитием гиперхолестеринемии, диастолической гипертензии, а также с эндотелиальной дисфункцией и повышением риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [34–36]. Гипотиреоз признается значимым фактором риска возникновения депрессивных, затяжных астеноневротических состояний, что также вызывает расстройство адаптации [37].

При гипертиреозе наблюдается тканеспецифичное изменение экспрессии генов, что приводит к накоплению время- и дозозависимых метаболических нарушений. Одним из значимых системных эффектов йодтиронинов является активация экспрессии регуляторов ангиогенеза и тканеспецифичных провоспалительных генов, при этом в клетках иммунной системы под действием ТГ, наоборот, развивается дефицит хемотаксической активности, дисбаланс между производством и утилизацией активных форм кислорода [38–43]. Совокупность данных изменений демонстрирует иммуномодулирующие свойства ТГ, что реализуется в условно компенсированной системной воспалительной реакции и выраженном окислительном стрессе. Наличие провоспалительной активности ТГ предполагает возможность возникновения хронической неактивной воспалительной реакции в клетках организма [23].

Тиреоидные гормоны и адаптация

В исследовании И.В. Городецкой и соавт. доказана способность ТГ модулировать активность центрального отдела стресс-лимитирующей системы, детерминируя таким образом адапционно-компенсаторный потенциал организма. Так, при гипофункции щитовидной железы отмечено снижение уровня тормозных медиаторов (серотонина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты, глицина, опиоидных пептидов), а при гиперфункции – увеличение, вследствие чего предполагается возможность управления стрессреактивностью организма посредством влияния на его тиреоидный статус [44].

В ответ на стрессовое воздействие в организме последовательно развивается каскад реакций

в виде адаптационного ответа, связанных с деятельностью йодтиронинов. В исследовании на лабораторных животных продемонстрировано, что под действием хронического стресса в крови на первом этапе действия стрессового раздражителя наблюдается снижение концентрации общего T_3 , общего T_4 и их свободных фракций. Затем по мере увеличения продолжительности стресса отмечена стабилизация в крови уровня T_3 , в то время как содержание T_4 (общего и свободного) уменьшается, что свидетельствует о смещении баланса йодтиронинов при длительном стрессе в сторону T_3 , обладающего большей физиологической активностью, и может рассматриваться в качестве приспособительной реакции к стрессовому воздействию со стороны гипофизарно-тиреоидной системы [45]. При этом угнетение тиреоидной функции в организме сопровождается регуляторно-обусловленным компенсаторным увеличением сывороточной концентрации ТТГ вследствие наличия отрицательной обратной связи в системе «гипофиз – щитовидная железа» [46]. Таким образом, йодтиронины при формировании адаптационных реакций организма оказывают влияние на их качественные характеристики посредством потенцирования скорости и интенсивности этих реакций.

Особая роль ТГ отводится в регуляции холодовой адаптации. Выявлено снижение продукции ТГ в условиях длительного стрессового воздействия низкой температуры в качестве климатического фактора, что сопровождается снижением адаптационных возможностей организма [47, 48]. Отмечается, что время и успешность адаптации к неблагоприятным условиям среды, в частности к холоду, определяются функционированием щитовидной железы совместно с деятельностью симпатoadреналовой системы. Так, в исследовании И.Н. Горенко и соавт. отмечено увеличение активности щитовидной железы у жителей Азиатского Севера, проявляющееся повышением содержания в крови свободного T_3 , как следствие адаптации организма к экстремальным климатическим факторам среды [49]. В аналогичном исследовании В.А. Попковой, заключавшемся в анализе функциональных и адаптационных возможностей организма человека в неблагоприятных климатических условиях Крайнего Севера в совокупности с действием неблагоприятных факторов производственной среды, отмечена активация тиреоидной системы за счет усиления периферической конверсии йодтиронинов на фоне общего снижения концентрации ТГ и их белка-переносчика [50].

Возможности коррекции адаптационных реакций организма посредством регулирования уровня тиреоидных гормонов

В настоящее время активно анализируются возможности управления развитием адаптационных реакций организма в экстремальных условиях среды посредством регулирования содержания йодтиронинов. Изучаются факторы, определяющие возможность поддержания оптимального уровня T_3 и T_4 . В ряде работ рассматривается алиментарный фактор, влияющий на содержание йодтиронинов в организме. Так, отмечено, что недостаток йода в пище, наряду с повышенной активностью щитовидной железы, дополнительно усиливает выраженность дизадаптации в неблагоприятных климатических условиях Севера [51, 52]. В исследовании Д.Б. Демина, посвященном изучению возможностей сохранения функциональных возможностей стабильности щитовидной железы у людей, проживающих в неблагоприятных климатических условиях Севера России, выявлено наличие дефицита йода, являющегося составной частью T_3 и T_4 , что, в свою очередь, отражается на нормальном развитии ЦНС (ТГ принимают участие во всех процессах постнатального нейрогенеза) [53].

В современной медицине для лечения гипотиреоза применяют заместительную гормональную терапию, в основном синтетическими аналогами гормонов щитовидной железы, при этом несмотря на высокую функциональность T_3 и комбинированных препаратов на основе различного соотношения $T_3:T_4$ с учетом особенностей однократного суточного приема препаратом выбора является T_4 [54, 55]. Однако отмечается высокий удельный вес субклинических дисфункций щитовидной железы, что наряду с отсутствием установленных референтных значений содержания ТГ для различных когорт пациентов (онкологические, беременные, пострадавшие от травмы или ожогов и т.д.) и социально-профессиональных групп (спортсмены, военнослужащие, длительно находящиеся в экстремальных климатических условиях и т.д.) приводит к шаблонному назначению синтетических йодтиронинов. R.B. Teixeira et al. определили, что прием ТГ позволяет улучшить выполнение теста с максимальной физической нагрузкой у крыс после перенесенного ими инфаркта миокарда [56]. В исследовании G. Luo et al. обоснована возможность снижения выраженности параметров избыточной массы тела и ожирения у пациентов с тревожной и большим депрессивным расстройством посредством введения ТГ [57]. На лабораторных животных (крысах) было продемонстрировано протекторное действие ТГ в отношении повреждения слизи-

стой оболочки желудка при стрессе посредством уменьшения активности процессов перекисного окисления липидов и протеолиза, а также за счет стимуляции экспрессии в миокарде генов раннего ответа (c-fos и c-jun) [58–60]. Исследуются возможности применения T_3 и T_4 в качестве допинга в спорте, вследствие их анаболического действия в виде активации миогенеза, регенерации и кровоснабжения мышц [61]. В то же время ряд исследователей относится с осторожностью к применению гормональной терапии в отношении лекарственной коррекции гипотиреоза вследствие неопределенности в отношении потенциального вреда от лечения гормонами щитовидной железы, особенно у пожилых людей с субклиническим гипотиреозом [62–65].

Анализируются возможности коррекции диеты, направленной на восстановление функции щитовидной железы. В исследовании E. Rabbani et al. изучено влияние добавок цинка, витамина А и магния на восстановление функции щитовидной железы и окислительный стресс у пациентов с гипотиреозом. Показано, что снижение уровня биомаркеров хронического воспаления в сыворотке крови достигается при значительном увеличении содержания в сыворотке общего тироксина [36]. Исследуются возможные взаимосвязи между выработкой гормонов щитовидной железы и потреблением бета-каротина как антиоксиданта [62]. G. Napolitano et al. оценили возможности коррекции негативных последствий гипертиреоза, связанных с окислительными повреждениями, возникающими в результате повышения продукции митохондриальных активных форм кислорода, посредством алиментарного введения витамина Е. Согласно результатам выполненного исследования, назначение крысам витамина Е при моделировании гипертиреоза способствует уменьшению окислительного повреждения как в печени, так и в митохондриях мышц, причем протекторное действие витамина Е усиливалось воздействием холода, предположительно повышающего уровень α -токоферола в митохондриях печени за счет мобилизации резерва эндогенного токоферола и/или интенсификации его ассимиляции из печени [66]. Исследуется использование молекулярных синергистов йода в профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний [67]. Показано, что диета с ограничением метионина способствует предотвращению дисфункции щитовидной железы [68].

В работе Т.Ю. Демидовой и соавт. исследованы возможности коррекции активности йодтиронинов, играющих существенную роль в энергетическом метаболизме организма, посредством физических упражнений [69]. R.A. Marschner et al. оценили влияние кратковременных физиче-

ских упражнений на функционирование сердечно-сосудистой системы, активность дейодиназы 3 типа и маркеры окислительного стресса у крыс со спонтанной гипертензией после экспериментального инфаркта миокарда. Согласно результатам выполненного исследования, физическая нагрузка помимо уменьшения массы левого желудочка и восстановления сердечного выброса привела к снижению активности дейодиназы 3 типа, что свидетельствовало об увеличении концентрации T_3 в кардиомиоцитах и усилении их антиоксидантной защиты. Авторы пришли к выводу, что улучшение функции сердца под действием физической активности в виде регулярных тренировок обусловлено благоприятными изменениями окислительно-восстановительного баланса и снижением активности дейодиназы 3 в сердечной ткани [70].

Заключение

Согласно результатам современных исследований, йодсодержащие гормоны щитовидной железы за счет совокупности геномных и негеномных механизмов принимают активное участие в экспрессии более 100 генов, поддержании редокс-баланса, а также во множестве метаболических реакций, что оказывает влияние на адаптационный потенциал организма. При этом развитие как гипо-, так и гипертиреоза отрицательно сказывается на функционировании ряда органов и систем организма. Следовательно, для успешности адаптации человека к стрессовым факторам среды целесообразна коррекция содержания в организме йодотиронинов. Активно используемое гормональное сопровождение несмотря на доказанную эффективность имеет ряд ограничений в силу потенциального вреда такой терапии, вследствие чего в настоящее время анализируются подходы к коррекции содержания йодотиронинов, в частности, путем алиментарного приема ряда витаминов и микроэлементов, а также посредством дозированной физической нагрузки.

Список литературы / References

1. Красильников А.Н., Турбина Е.Г. Роль функциональных систем организма к физическим нагрузкам. *Изв. Самар. науч. центра РАН. Соц., гум., мед.-биол. науки.* 2022;(24):42–46. doi: 10.37313/2413-9645-2022-24-83-42-46
- Krasilnikov A.N., Turbina E.G. The role of the body's functional systems to physical activity. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. Sotsial'nyye, humanitarneye, mediko-biologicheskiye nauki = Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. Social, humanities, medical and biological sciences.*

- 2022;(24):42–46. [In Russian]. doi: 10.37313/2413-9645-2022-24-83-42-46
2. Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю. Адаптация человека к экстремальным условиям деятельности. Физиологические механизмы (структурный след адаптации). *Forcipe.* 2021;4(4):18–25.
- Oppedizano M.D.L., Artyukh L.Yu. Human adaptation to extreme conditions of activity. Physiological mechanisms (structural trace of adaptation). *Forcipe.* 2021;4(4):18–25. [In Russian].
3. Al-Suhaimi E.A., Khan F.A. Thyroid glands: physiology and structure. In: *Emerging Concepts in Endocrine Structure and Functions.* Singapore: Springer, 2022. P. 133–160. doi: 10.1007/978-981-16-9016-7_5
4. Schiera G., di Liegro C.M., di Liegro I. Involvement of thyroid hormones in brain development and cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(11):2693. doi: 10.3390/cancers13112693
5. Litwack G. Thyroid hormones. In: *Hormones (Fourth Ed.).* Pennsylvania: Academic Press, 2022. P. 101–121. doi: 10.1016/B978-0-323-90262-5.00028-7
6. Ma Z., Song P., Ji D., Zheng M., Qiu G., Liu Z., Wang B. Thyroid hormones as biomarkers of lung cancer: a retrospective study. *Ann. Med.* 2023;55(1):2196088. doi: 10.1080/07853890.2023.2196088
7. Gelen V., Sengul E., Kükürt A. Thyroid hormones (T3 and T4) and their effects on the cardiovascular system. In: *Hyperthyroidism.* EBOOK (PDF). doi:10.5772/intechopen.100994
8. Grasseli E., Voci A., Demori I., Vecchione G., Compalati A.D., Gallo G., Goglia F., de Matteis R., Silvestri E., Vergani L. Triglyceride mobilization from lipid droplets sustains the anti-steatotic action of iodothyronines in cultured rat hepatocytes. *Front. Physiol.* 2015;6:418. doi: 10.3389/fphys.2015.00418
9. Kazakou P., Nicolaides N.C., Chrousos G.P. Basic concepts and hormonal regulators of the stress system. *Horm. Res. Pediatr.* 2023;96(1):8–16. doi: 10.1159/000523975
10. Давтян А.Р., Памаев С.В., Давудов И.Т. Исследовательская активность у самок мышей линии СЗН-А на фоне измененного тиреоидного статуса. *Смолен. мед. альманах.* 2019;(1):87–89.
- Davtyan A.R., Pamaev S.V., Davudov I.T. The influence of experimentally changed thyroid status on cognitivity of female of inbred mice C3H-A. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh = Smolensk Medical Almanac.* 2019;(1):87–89. [In Russian].
11. Молодовская И.Н. Дофаминергическая система и ее взаимосвязь с гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системами (обзор литературы). *Сиб. науч. мед. ж.* 2020;40(6):34–43. doi: 10.15372/SSMJ20200604
- Molodovskaya I.N. The dopaminergic system and its relationship with the hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-thyroid systems (literature review). *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2020;40(6):34–43. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200604

12. Yavuz S., del Prado S.N., Celi F.S. Thyroid hormone action and energy expenditure. *J. Endocr. Soc.* 2019;3(7):1345–1356. doi: 10.1210/js.2018-00423
13. Раджаббадиев Р.М., Выборная К.В., Лавриненко С.В., Васильев А.В. Тиреоидный статус спортсменов различных дисциплин. *Человек. Спорт. Мед.* 2020;20(S1):5–12. doi: 10.14529/hsm20s101
- Radzhabkadiyev R.M., Vybornaya K.V., Lavrinenko S.V., Vasiliev A.V. Thyroid status of athletes of various disciplines. *Chelovek. Sport. Meditsina = Human. Sport. Medicine.* 2020;20(S1):5–12. [In Russian]. doi: 10.14529/hsm20s101
14. Садыкова Г.С. Физиологические механизмы функциональных взаимоотношений гормонов щитовидной железы и катехоламинов в условиях высокогорья (3600 м). *Известия НАН КР.* 2022;(6):145–149.
- Sadykova G.S. Physiological mechanisms of functional relationships between thyroid hormones and catecholamines in high altitude conditions (3600 m). *Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Kyrgyzskoy respubliki = News of the National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic.* 2022;(6):145–149. [In Russian].
15. Салтыкова М.М. Основные физиологические механизмы адаптации человека к холоду. *Рос. физиол. ж.* 2017;103(2):138–151. [In Russian].
- Saltykova M.M. Basic physiological mechanisms of human adaptation to cold. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2017;103(2):138–151.
16. Tsubulnikov S., Maslov L., Voronkov N., Oeltgen P. Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold. *Hormones (Athens).* 2020;19(3):329–339. doi: 10.1007/s42000-020-00200-2
17. Machado M., Bachini F., Itaborahy A. Thyroid hormones and skeletal muscle beyond thermogenesis. *J. Sci. Sport Exercise.* 2023. doi: 10.1007/s42978-023-00235-y
18. McDermott M.T. Hypothyroidism. *Ann. Intern. Med.* 2020;173(1):ITC1–ITC16. doi: 10.7326/AITC202007070
19. Goharbari M.H., Shadboorestan A., Abdollahi M. Inhibitory effects of thyroid hormones on mitochondrial oxidative stress: a systematic review. *Int. J. Pharm.* 2016;12(3):249–261. doi: 10.3923/ijp.2016.249.261
20. Cioffi F., Giacco A., Goglia F., Silvestri E. Bioenergetic aspects of mitochondrial actions of thyroid hormones. *Cells.* 2022;11(6):997. doi: 10.3390/cells11060997
21. Giammanco M., di Liegro C.M., Schiera G., di Liegro I. Genomic and non-genomic mechanisms of action of thyroid hormones and their catabolite 3,5-Diiodo-L-Thyronine in mammals. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):4140. doi: 10.3390/ijms21114140
22. Incerpi S., Gionfra F., de Luca R., Candelotti E., de Vito P., Percario Z.A., Leone S., Gnocchi D., Rossi M., Caruso F., ... Pedersen J.Z. Extranuclear effects of thyroid hormones and analogs during development: An old mechanism with emerging roles. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:961744. doi: 10.3389/fendo.2022.961744
23. Глушаков Р.И., Власьева О.В., Соболев И.В., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Тиреоидный статус как прогностический маркер в онкологии. *Злокачеств. опухоли.* 2015;(2):13–20. doi: 10.18027/2224-5057-2015-2-13-20
- Glushakov R.I., Vlaseva O.V., Sobolev I.V., Proshin S.N., Tapil'skaya N.I. Thyroid hormonal status as a prognostic risk factors in cancer patients. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors.* 2015;(2):13–20. [In Russian]. doi: 10.18027/2224-5057-2015-2-13-20
24. Schiera G., di Liegro C.M., di Liegro I. Involvement of thyroid hormones in brain development and cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(11):2693. doi: 10.3390/cancers13112693
25. Селиванова Е.К., Тарасова О.С. Негеномное действие тиреоидных гормонов: роль в регуляции сосудистой системы. *Вестн. МГУ. Сер. 16: Биология.* 2020;75(4):226–236.
- Selivanova E.K., Tarasova O.S. Non-genomic action of thyroid hormones: role in the regulation of the vascular system. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16: Biologiya = The Moscow University Bulletin: Series 16: Biology.* 2020;75(4):226–236. [In Russian].
26. Lasa M., Contreras-Jurado C. Thyroid hormones act as modulators of inflammation through their nuclear receptors. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:937099. doi: 10.3389/fendo.2022.937099
27. Рыбакова А.А., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Оксидативный стресс и его роль в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. *Пробл. эндокринолог.* 2019;65(6):451–457. doi: 10.14341/probl11827
- Rybakova A.A., Platonova N.M., Troshina E.A. Oxidative stress and its role in the development of autoimmune thyroid diseases. *Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology.* 2019;65(6):451–457. [In Russian]. doi: 10.14341/probl11827
28. Guerri G., Bressan S., Sartori M., Costantini A., Benedetti S., Agostini F., Tezzele S., Cecchin S., Scaramuzza A., Bertelli M. Hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Biomed.* 2019;90(10-S):83–86. doi:10.23750/abm.v90i10-S.8765
29. Almojoli A.I., Almalki S.A., Alothman A.S., Masuadi E.M., Alaqeel M.K. The prevalence and association of stress with sleep quality among medical students. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2017;7(3):169–174. doi: 10.1016/j.jegh.2017.04.005
30. Маркевич Т.Н., Городецкая И.В. Влияние стресса на уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы. *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации:* сб. тр. 76 науч. сессии ВГМУ; Витебск, 28–29 января 2021 г. Витебск, 2021. С. 282–284.
- Markevich T.N., Gorodetskaya I.V. The effect of stress on the level of iodine-containing thyroid hor-

mones. *Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy: proc. 76th scientific session of VSMU*; Vitebsk, January 28–29, 2021. Vitebsk, 2021. P. 282–284. [In Russian].

31. Зябишева В.Н. Актуальность физиологических исследований в условиях Европейского Севера на примере изучения фотопериодической динамики показателей тиреоидного профиля. *Ж. мед.-биол. исслед.* 2022;10(2):180–183. [In Russian]. doi: 10.37482/2687-1491-Z100

Zyabisheva V.N. The relevance of physiological research in the conditions of the European North using the example of studying the photoperiodic dynamics of thyroid profile indicators. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research.* 2022;10(2):180–183. [In Russian]. doi: 10.37482/2687-1491-Z100

32. di Munno C., Busiello R.A., Calonne J., Salzano A.M., Miles-Chan J., Scaloni A., Ceccarelli M., de Lange P., Lombardi A., Senese R., ... Silvestri E. Adaptive Thermogenesis driving catch-up fat is associated with increased muscle type 3 and decreased hepatic type 1 iodothyronine deiodinase activities: a functional and proteomic study. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:31176. doi: 10.3389/fendo.2021.631176

33. Hong H., Lee J. Thyroid-stimulating hormone as a biomarker for stress after thyroid surgery: a prospective cohort study. *Med. Sci. Monit.* 2022;28:E937957. doi: 10.12659/MSM.937957

34. Mancini A., Segni C., Raimondo S., Olivieri G., Silvestrini A., Meucci E., Currò D. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6757154. doi: 10.1155/2016/6757154

35. Naseem Z., Iqbal M.A., Ahmad S., Roohi N. Inflammatory markers as prognosticators of cardiovascular dysfunction in hypothyroid patients. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2019;33(6):1891–1895. doi: 10.23812/19-334-L

36. Rabbani E., Golgiri F., Janani L., Moradi N., Fallah S., Abiri B., Vafa M. Randomized study of the effects of zinc, vitamin a, and magnesium co-supplementation on thyroid function, oxidative stress, and hs-CRP in patients with hypothyroidism. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021;199(11):4074–4083. doi: 10.1007/s12011-020-02548-3

37. Cheung Y.M., Wang W., McGregor B., Hamnvik O.R. Associations between immune-related thyroid dysfunction and efficacy of immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Immunol. Immunother.* 2022;71(8):1795–1812. doi: 10.1007/s00262-021-03128-7

38. Chang X.R., Yao Y.L., Wang D., Ma H.T., Gou P.H., Li C.Y., Wang J.L. Influence of hypothyroidism on testicular mitochondrial oxidative stress by activating the p38 mitogen-activated protein kinase and c-Jun NH2-terminal kinase signaling pathways in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2019;38(1):95–105. doi: 10.1177/0960327118781927

39. Davis P. J., Leonard J. L., Lin H. Y., Leinung M., Mousa S.A. Molecular basis of nongenomic actions of thyroid hormone. *Vitam. Horm.* 2018;106:67–96. doi: 10.1016/bs.vh.2017.06.001

40. Gachkar S., Nock S., Geissler C., Oelkrug R., Johann K., Resch J., Rahman A., Arner A., Kirchner H., Mittag J. Aortic effects of thyroid hormone in male mice. *J. Mol. Endocrinol.* 2019;62(3):91–99. doi: 10.1530/JME-18-0217

41. Venediktova N., Solomadin I., Starinets V., Mironova G. Structural and dynamic features of liver mitochondria and mitophagy in rats with hyperthyroidism. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(22):14327. doi: 10.3390/ijms232214327

42. Venditti P., Napolitano G., Fasciolo G., di Meo S. Thyroid state affects H₂O₂ removal by rat heart mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys.* 2019;662:61–67. doi: 10.1016/j.abb.2018.11.025

43. Wiersinga W.M., Poppe K.G., Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(4):282–298. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00005-0

44. Городецкая И.В., Гусакова Е.А. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на центральный отдел стресс-лимитирующей системы. *Вестн. ВГМУ.* 2018;17(3):7–15. doi: 10.22263/2312-4156.2018.3.7

Gorodetskaya I.V., Gusakova E.A. The influence of iodine-containing thyroid hormones on the central part of the stress-limiting system. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2018;17(3):7–15. [In Russian]. doi: 10.22263/2312-4156.2018.3.7

45. Кореневская Н.А., Гусакова Е.А., Городецкая И.В., Евдокимова О.В. Динамика ответной реакции гипоталамико-тиреоидной системы при хроническом стрессовом воздействии у крыс с интактным и измененным тиреоидным статусом. *Вестн. ВГМУ.* 2011;10(4):21–29.

Korenevskaya N.A., Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V., Evdokimova O.V. Dynamics of the response of the pituitary-thyroid system under chronic stress in rats with intact and altered thyroid status. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2011;10(4):21–29. [In Russian].

46. Масюк Н.Ю., Городецкая И.В. Характеристика тиреоидного статуса при изолированном и комбинированном с карциногенной диетой крайним стрессе. *Вестн. ВГМУ.* 2018;17(4):48–54. doi: 10.22263/2312-4156.2018.4.48

Masyuk N.Yu., Gorodetskaya I.V. Characteristics of thyroid status under isolated and combined with a carcinogenic diet crowding stress. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2018;17(4):48–54. [In Russian]. doi: 10.22263/2312-4156.2018.4.48

47. Дудко А.В. Особенности показателей физиологических систем спортсменов в природно-климатических условиях Севера. *Международный журнал прикладных наук и технологий Integral*. 2021;3(2). doi:10.24412/2658-3569-2021-10053

Dudko A.V. Features of indicators of physiological systems of athletes in the natural and climatic conditions of the North. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh nauk i tekhnologiy Integral = International Journal of Applied Sciences and Technologies Integral*. 2021;3(2). [In Russian]. doi:10.24412/2658-3569-2021-10053

48. Овечкина Е.С., Овечкин Ф.Ю. Патология физиология человека в условиях Севера России. *Бюл. науки и практ.* 2021;7(8):185–191. doi: 10.33619/2414-2948/69/24

Ovechkina E.S., Ovechkin F.Yu. Human pathology physiology in the conditions of the Russian North. *Byulleten' nauki i praktiki = Bulletin of Science and Practice*. 2021;7(8):185–191. [In Russian]. doi: 10.33619/2414-2948/69/24

49. Горенко И.Н., Типисова Е.В., Попкова В.А., Елфимова А.Э. Соотношение гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, дофамина и цАМФ у жителей Европейского и Азиатского Севера. *Ж. мед.-биол. исслед.* 2019;7(2):140–150. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.140

Gorenko I.N., Tipisova E.V., Popkova V.A., Elfimova A.E. The ratio of hormones of the pituitary-thyroid system, dopamine and cAMP in residents of the European and Asian North. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research*. 2019;7(2):140–150. [In Russian]. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.140

50. Попкова В.А. Кинетика тиреоидных гормонов у работников целлюлозно-бумажной промышленности и контрольной группы мужчин г. Архангельска в зависимости от года исследования. *Ж. мед.-биол. исслед.* 2020;8(3):241–249. doi: 10.37482/2687-1491-Z015

Popkova V.A. Kinetics of thyroid hormones in pulp and paper industry workers and a control group of men in Arkhangelsk, depending on the year of study. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research*. 2020;8(3):241–249. [In Russian]. doi: 10.37482/2687-1491-Z015

51. Алексеева С.Н., Антипина У.Д., Слепцова А.В., Портнягина А.П. Анализ гормонального статуса жителей Республики Саха (Якутия) на примере Таттинского и Верхоянского районов. *Вестн. СВФУ. Сер.: Мед. науки*. 2021;(4):7–14.

Alekseeva S.N., Antipina U.D., Sleptsova A.V., Portnyagina A.P. Analysis of the hormonal status of residents of the Republic of Sakha (Yakutia) using the example of the Tattinsky and Verkhoyansk districts. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta imeni Maksima Kirovicha Ammosova. Seriya: Meditsinskiye nauki = Vestnik of North-Eastern Federal University. Series: Medical Sciences*. 2021;(4):7–14. [In Russian]. doi: 10.25587/SVFU.2021.25.4.001

52. Наумова А.Р., Платонова З.Н. Психологические факторы заболевания гипотиреозом у жителей Республики Саха (Якутия). *Вестн. СВФУ. Сер.: Педагогика. Психология. Философия*. 2020;(2):36–43.

Naumova A.R., Platonova Z.N. Psychological factors of hypothyroidism in residents of the Republic of Sakha (Yakutia). *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta imeni Maksima Kirovicha Ammosova. Seriya: Pedagogika. Psikhologiya. Filosofiya = Vestnik of North-Eastern Federal University. Series: Pedagogy. Psychology. Philosophy*. 2020;(2):36–43. [In Russian].

53. Дёмин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор). *Ж. мед.-биол. исслед.* 2018;6(2):115–127. doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115

Demin D.B. Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research*. 2018;6(2):115–127. [In Russian]. doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115

54. Hepşen S., Akhanli P., Sencar M.E., Düger H., Bostan H., Kizilgul M., Arslan I.E., Çakal E. Changes in thyroid hormones and free triiodothyronine-to-free thyroxine ratio in euthyroid patients with obesity in terms of different glucose metabolism statuses. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2021;25:279–287. doi: 10.25179/tjem.2021-82919

55. Hughes K., Eastman C. Thyroid disease: Long-term management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Aust. J. Gen. Pract.* 2021;50(1-2):36–42. doi: 10.31128/AJGP-09-20-5653

56. Teixeira R.B., Zimmer A., Guerra Godoy A.E., de Castro A.L., Campos-Carraro C., Belló-Klein A., da Rosa Araujo A.S. Thyroid hormone treatment improved the response to maximum exercise test and preserved the ventricular geometry in myocardial infarcted rats. *Exp. Physiol.* 2020;105(9):1561–1570. doi: 10.1113/EP088614

57. Luo G., Li Y., Yao C., Li M., Li J., Zhang X. Prevalence of overweight and obesity in patients with major depressive disorder with anxiety: Mediating role of thyroid hormones and metabolic parameters. *J. Affect. Disord.* 2023;335(1):298–304. doi: 10.1016/j.jad.2023.05.008

58. Городецкая И.В., Гусакова Е.А., Евдокимова О.В. Периферические механизмы стресс-протекторного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы. *Вестн. ВГМУ*. 2016;15(6):41–53. doi: 10.22263/2312-4156.2016.6.41

Gorodetskaya I.V., Gusakova E.A., Evdokimova O.V. Peripheral mechanisms of the stress-protective effect of iodine-containing thyroid hormones. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2016;15(6):41–53. [In Russian]. doi: 10.22263/2312-4156.2016.6.41

59. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Влияние стресса «дефицита времени» на тиреоидный статус и показатели стресс-реакции. *Ж. Гродненск. гос. мед. ун-та*. 2019;17(1):45–49. doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-1-45-49
- Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V. The influence of “time shortage” stress on thyroid status and stress response indicators. *Zhurnal Grodenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(1):45–49. [In Russian]. doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-1-45-49
60. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Йодсодержащие тиреоидные гормоны ограничивают повреждение слизистой оболочки желудка при стрессе. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2019;3(1):71–76. doi: 10.25298/2616-5546-2019-3-1-71-76
- Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V. Iodine-containing thyroid hormones limit damage to the gastric mucosa during stress. *Gepatologiya i gastroenterologiya = Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(1):71–76. [In Russian]. doi: 10.25298/2616-5546-2019-3-1-71-76
61. Gałazka J. The potential usage of thyroid hormones as sport doping - a mini-review. *Quality in sport*. 2022;8(3):61–65. doi: 10.12775/QS.2022.08.03.007
62. Bekkering G.E., Agoritsas T., Lytvyn L., Heen A.F., Feller M., Moutzouri E., Abdulazeem H., Aertgeerts B., Beecher D., Brito J.P., ... Vermandere M. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2019;365:l2006. doi: 10.1136/bmj.l2006
63. Far B.F., Broomand N., Gharedaghi H., Sahrai H., Mahmoudvand G., Karimi Rouzbahani A. Is beta-carotene consumption associated with thyroid hormone levels? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;14:1089315. doi: 10.3389/fendo.2023.1089315
64. Stott D.J., Rodondi N., Kearney P.M., Ford I., Westendorp R.G.J., Mooijaart S.P., Sattar N., Aubert C.E., Aujesky D., Bauer D.C., ... Gussekloo J. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(26):2534–2544. doi: 10.1056/NEJMoa1603825
65. Ettleson M.D., Bianco A.C. Individualized therapy for hypothyroidism: is T4 enough for everyone? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(9):e3090–3104. doi: 10.1210/clinem/dgaa430
66. Napolitano G., Fasciolo G., di Meo S., Venditti P. Vitamin E supplementation and mitochondria in experimental and functional hyperthyroidism: a mini-review. *Nutrients*. 2019;11(12):2900. doi: 10.3390/nu11122900
67. Майорова А.А., Сухов В.А. Изучение влияния элементного статуса территории проживания и внешнего облучения на заболеваемость раком щитовидной железы. *Фундаментальные и прикладные исследования по приоритетным направлениям биоэкологии и биотехнологии: сб. тр. V Всерос. конф., 20 мая 2022 г., Ульяновск. 2022. С. 166–169.*
- Mayorova A.A., Sukhov V.A. Study of the influence of the elemental status of the territory of residence and external exposure on the incidence of thyroid cancer. *Fundamental and applied research in priority areas of bioecology and biotechnology: proc. conf., May 20, 2022, Ulyanovsk. 2022. P. 166–169.* [In Russian].
68. Yang Y., Zhang J., Wu G., Sun J., Wang Y., Guo H., Shi Y., Cheng X., Tang X., Le G. Dietary methionine restriction regulated energy and protein homeostasis by improving thyroid function in high fat diet mice. *Food Funct.* 2018;9(7):3718–3731. doi: 10.1039/c8fo00685g
69. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В., Кочина А.С. Влияние физической активности на пролактин и гормоны щитовидной железы. *Академия медицины и спорта*. 2021;2(3):25–29. doi: 10.15829/2712-7567-2021-34
- Demidova T.Yu., Skuridina D.V., Kochina A.S. The effect of physical activity on prolactin and thyroid hormones. *Akademiya meditsiny i sporta = Academy of Medicine and Sports*. 2021;2(3):25–29. [In Russian]. doi: 10.15829/2712-7567-2021-34
70. Marschner R.A., Banda P., Wajner S.M., Markoski M.M., Schaun M., Lehnen A.M. Short-term exercise training improves cardiac function associated to a better antioxidant response and lower type 3 iodothyronine deiodinase activity after myocardial infarction. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222334. doi: 10.1371/journal.pone.0222334

Сведения об авторах:

Шатыр Юлия Александровна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9279-5282, e-mail: yuliashatyr@gmail.com

Назаров Никита Олегович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0668-4664, e-mail: naznik@gmail.com

Глушаков Руслан Иванович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0161-5977, e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

Information about the authors:

Yulia A. Shatyr, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9279-5282, e-mail: yuliashatyr@gmail.com

Nikita O. Nazarov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0668-4664, e-mail: naznik@gmail.com

Ruslan I. Glushakov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0161-5977, e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.10.2023

Принята к публикации 22.01.2024

Received 13.10.2023

Accepted 22.01.2024

Макромикроскопическая анатомия и гистотопография стенок левого ушка сердца плода человека

А.А. Гапонов^{1,2}, И.Д. Уфимцева¹, Е.Г. Дмитриева^{1,2}, Д.К. Кузнецов¹, В.И. Пряхина¹, А.А. Якимов^{1,2}

¹ Уральский Федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

² Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Резюме

Данные о строении стенок левого ушка сердца (ЛУС) плода человека актуальны в связи с развитием фетальной кардиохирургии и биопечати сердца. Цель исследования – определить особенности макромикроскопической анатомии и гистотопографии разных отделов стенок левого ушка нормального сердца человека 16–22 недель внутриутробного развития. **Материал и методы.** При помощи микроскопа Olympus CX, камеры TOUPCAM U31S, программы ADF-Image изучили окрашенные орсеином, зеленым прочным и по Массону серийные гистотопографические срезы левого предсердия и ЛУС 10 сердец плодов человека. При помощи сканирующего электронного микроскопа Carl Zeiss EVO LS 10 при увеличении в 15–5000 раз исследовали три образца по методу замораживания-скальвания. **Результаты.** При морфометрии стенок межтрабекулярных пространств ЛУС установлено, что на уровне средней трети левого предсердия их толщина минимальна в задней стенке (80 [61–97] мкм) (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]), толщина в передней стенке составляет $142,9 \pm 33,2$ мкм (среднее $\pm$ стандартное отклонение) (101 [79–192] мкм). На уровне венечной борозды толщина передней стенки равна $137,4 \pm 33,9$ мкм (101 [68–195] мкм), задней стенки – $143,7 \pm 23,6$ мкм ($147,5$ [90–180] мкм). В направлении сверху вниз толщина передней стенки ЛУС не изменялась, толщина задней стенки возрастала в среднем в 1,8 раза за счет утолщения миокарда. Толщина эндокарда во всех изученных локализациях одинакова. Миокард ЛУС на макромикроанатомическом уровне организован в виде «анатомического синцития», иногда формировал отдельные пучки. Слои коллагеновых и эластических волокон характерны для эндокарда, реже для эпикарда. Из-за проникновения эластических волокон в подлежащий коллагеновый слой граница между ними условна. **Заключение.** Макромикроанатомические особенности стенок ЛУС плода человека состоят в различиях их толщины на разных уровнях, организации миокарда как «анатомического синцития» с возможным формированием пучков, в отсутствии слоев миокарда, существовании безмышечных и гипомускулярных участков, а также в послойном расположении эластических и коллагеновых волокон в эндокарде без четкой границы между этими слоями.

Ключевые слова: анатомия человека, анатомия сердца, плод человека, предсердия, ушки сердца, миокард, эндокард, рыхлая соединительная ткань сердца.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена с использованием оборудования анатомо-физиологической лаборатории департамента биологии и фундаментальной медицины, лаборатории кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики Уральского Федерального университета, а также УЦКП «Современные нанотехнологии» Уральского Федерального университета (рег. № 2968), поддержанным Минобрнауки РФ (проект 075-15-2021-677).

Автор для переписки: Якимов А.А., e-mail: ayakimov07@mail.ru

Для цитирования: Гапонов А.А., Уфимцева И.Д., Дмитриева Е.Г., Кузнецов Д.К., Пряхина В.И., Якимов А.А. Макромикроскопическая анатомия и гистотопография стенок левого ушка сердца плода человека. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):68–77. doi: 10.18699/SSMJ20240307

Mesoscopic anatomy and histotopography of the left atrial appendage walls in human fetal heart

A.A. Gaponov^{1,2}, I.D. Ufimtseva¹, E.G. Dmitrieva^{1,2}, D.K. Kuznetsov¹, V.I. Pryakhina¹,
A.A. Iakimov^{1,2}

¹ Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
620002, Ekaterinburg, Mira st., 19

² The Ural State Medical University of Minzdrav of Russia
620028, Ekaterinburg, Repina st., 3

Abstract

Normal anatomy of the left atrial appendage (LAA) of human fetus is of a great importance for fetal cardiac surgery and heart bioprinting. Aim of the study was to clarify the mesoscopic anatomy and histotopography of different parts of the LAA walls in normal human fetuses of 16–22 gestation weeks. **Material and methods.** We prepared serial histotopograms of the left atrial appendages from 10 normal human fetal hearts stained by Masson trichrome, orcein and fast green. We studied slides by means Olympus CX microscope, TOUPCAM U31S digital camera, and ADF-Image program for measuring. Using a Carl Zeiss EVO LS 10 scanning electron microscope at a magnification of 15–5000 times, three samples were examined using the freeze-chip method. **Results.** Having measured the outer walls of the LAA intertrabecular spaces, we found that at the level of the middle third of the left atrium, their thickness is minimal in the posterior wall (80 [61–97] μm) (median [lower quartile; upper quartile]), thickness in the anterior wall is $142.9 \pm 33.2 \mu\text{m}$ (mean $\pm$ standard deviation) (101 [79–192] μm). At the level of the coronary sulcus, the same parameters were $143.7 \pm 23.6 \mu\text{m}$ (147.5 [90–180] μm) and $137.4 \pm 33.9 \mu\text{m}$ (101 [68–195] μm), respectively. Downward, LAA posterior wall increased about 1.8 in thickness, whereas the thickness of the anterior wall was the same. The endocardium showed the same thickness in all locations. Microanatomically, the LAA myocardium never discovered to build from distinct layers but “anatomical syncytium” or seldom bundles. Collagen and elastic layers were common for endocardium, rare for epicardium. Endocardial elastic fibers interweaved in the underlying collagen so the distinct boundary lacks there. **Conclusions.** Mesoscopic and microanatomical features of LAA walls in human fetus consist of variable thickness at different levels, unlayered but “syncytial” myocardium, muscleless areas, elastic and collagen layers of the endocardium.

Key words: human anatomy, heart anatomy, human fetus, atria, atrial auricles, atrial appendages, myocardium, endocardium, loose connective tissue of the heart.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing: The work was carried out using the equipment of the anatomical and physiological laboratory of the Department of Biology and Fundamental Medicine, the laboratory of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics of the Institute of Natural Sciences and Mathematics of Ural Federal University, as well as the Ural CCU “Modern Nanotechnologies” of Ural Federal University (reg. No. 2968), supported by the Minobrnauki of Russia (project 075- 15-2021-677).

Correspondence author: Iakimov A.A., e-mail: ayakimov07@mail.ru

Citation: Gaponov A.A., Ufimtseva I.D., Dmitrieva E.G., Kuznetsov D.K., Pryakhina V.I., Iakimov A.A. Mesoscopic anatomy and histotopography of the left atrial appendage walls in human fetal heart. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):68–77. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240307

Введение

Ушки сердца – отделы предсердий, обладающие специфическими структурно-функциональными особенностями. Отрицательное давление, возникающее в полости ушек при сокращении их стенок, способствует поступлению венозной крови к сердцу. При увеличении объемов крови, поступающей в предсердия, они служат дополнительными резервуарами. Кардиомиоциты стенок ушек сердца содержат большое количество предсердного натрийуретического фактора,

который, стимулируя диурез, уменьшает объем циркулирующей крови и по принципу обратной связи уменьшает гемодинамическую нагрузку на предсердия [1, 2]. Есть данные об участии гребенчатых мышц, специфичных для ушек сердца, в регуляции синхронной сократительной деятельности предсердий, которая коррелирует с экспрессией белков клеточных соединений и каналов Cx40, Cx43 и Nav 1.5, обеспечивающих быструю проводимость возбуждения [3]. Ушки сердца – это уникальные анатомические маркеры «своих» предсердий. В отличие от правого, левое

ушко сердца (ЛУС) характеризуется особыми признаками, среди которых важнейшими можно считать относительную обособленность от тела левого предсердия (ЛП), преобладание продольного размера над поперечным и выраженную изменчивость формы [1, 4]. В литературе представлены по меньшей мере шесть классификаций вариантов формы ЛУС [1, 2]. Для определенных форм характерно многодолевое строение, расположение долей под разными углами друг к другу. Интерес клиницистов к анатомии ЛУС обусловлен тем, что эта полость часто является источником тромбозов, особенно у пациентов с фибрилляцией предсердий [5, 6]. Для профилактики рецидивов тромбозов из ЛУС предложены способы герметизации его устья, например, посредством установки окклюдеров, однако эта манипуляция, как и другие внутрисердечные вмешательства, иногда осложняется перфорацией истонченных участков стенок ЛУС или околоушковых зон, что приводит к гемоперикарду.

Макроскопическая анатомия и локальная топография ЛУС изучены достаточно подробно как на секционном материале, так и методами прижизненной визуализации. Существенно меньше публикаций, содержащих данные о микроскопической анатомии и гистотопографии стенок ЛУС. Г.Н. Бородин и соавт. установили, что в обоих ушках толщина стенок в утолщенных и истонченных участках различается в 4–5 раз [2]. Отмечены существенные различия в толщине мышечных пучков средней оболочки ЛУС [7, 8]. Однако все эти данные получены при исследовании препаратов сердца взрослых людей.

Актуальность изучения стенок ушек сердца плода обусловлена развитием перинатальной медицины. Ежегодно расширяется спектр болезней сердца, которые можно корректировать внутриутробно. Разработаны и внедрены в практику фетальной хирургии способы лечения стеноза легочного ствола и устья аорты, гипоплазии левого желудочка, вальвулопластики овального окна при его рестрикции [9]. Выполняются исследования по трехмерной реконструкции и биопечати структур сердца [10]. Одним из обязательных условий для создания скаффолдов для биопечати является знание трехмерной анатомии, прежде всего соединительнотканного каркаса органа или его элемента. Информация о микроанатомическом строении стенок ушек сердца плода человека обнаружена нами в единичных источниках [2, 11, 12]. В диссертационном исследовании М.В. Галочкиной, включавшем в себя все периоды как пренатального, так и постнатального онтогенеза, представлены данные о структурной организации соединительнотканного остова миокарда, в

частности, определены значения объемной плотности стромы в разных отделах сердца, относительный объем компонентов стромы, рассчитана относительная скорость роста объемных и поверхностных показателей миокарда [12]. Однако стенка предсердий в этой работе была изучена обобщенно, без анализа локальных особенностей различных стенок тела ЛП и ЛУС. В монографии [2] представлены результаты сравнительного анализа объемной плотности кардиомиоцитов и соединительнотканых элементов в стенках предсердий и желудочков у плодов, детей и взрослых, но не описаны особенности микроанатомии и гистотопографии разных стенок ЛУС и их участков. При исследовании гистологических препаратов, изготовленных из 28 сердец плодов 15–28 недель развития, Е.С. Филиппова получила данные о толщине стенок и их оболочек, выявила особенности возрастной динамики морфометрических параметров толщины стенок ЛУС, а также пришла к заключению, что стенка ушек сердца имеет неодинаковую толщину в различных областях: становится тоньше по направлению от основания к верхушке [11]. Никто из этих авторов не уделял внимания участкам стенок между гребенчатыми мышцами (межтрабекулярным участкам), которые следует считать местами наибольшего тромбогенного и перфоративного риска.

Цель исследования – определить особенности макромикроскопической анатомии и гистотопографии разных отделов стенок левого ушка нормального (обычно сформированного) сердца человека 16–22 недель внутриутробного развития.

Материал и методы

Поперечное, наблюдательное, нерандомизированное, маскированное исследование выполнено на базе кафедры анатомии человека Уральского государственного медицинского университета и в лабораториях Уральского федерального университета. Отбор препаратов производил патолог, который в нем не участвовал. Протокол исследования сердец плодов одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 3 от 18.03.2016). Основными причинами прерывания беременности были тяжелый гестоз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелая соматическая патология беременной. Критерии включения: гестационный возраст 16–22 недели, внешне обычно сформированное леворасположенное сердце. Критерии ограничения: хромосомная аномалия плода в структуре диагноза; подэпикардальные кровоизлияния (маркер гипоксии); врожденные

пороки сердца, деформация, повреждение стенок ЛУС и ЛП; гистологические признаки общепатологических процессов в стенках или клапанах сердца; аутолиз. В выборочную совокупность вошло 13 макропрепаратов: 10 – для изготовления гистологических препаратов и три – для сканирующей электронной микроскопии.

Для гистологического исследования материал фиксировали в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина не менее трех суток и хранили в этом растворе не более двух месяцев. Микрохирургическим инструментарием под стереоскопическим микроскопом при ув. $\times 7$ –10 отсекали от желудочков сердца комплексы «ЛП и ЛУС» по венечной борозде и поперечной пазухе перикарда, располагали их в блоках целиком. После проводки материала по батарею изопропанолов и заливки в парафин на микротоме Microm HM 450 (Thermo Fisher Scientific, США) делали серийные гистотопографические срезы толщиной 3 мкм с шагом 30 мкм. Срезы окрашивали пикрофуксином по Ван Гизону, по Массону с анилиновым синим (Биовитрум, Россия, стандартные протоколы окраски), зеленым прочным FCF и орсеином для выявления коллагеновых и эластических волокон [13]. Всего изучено 10 серий срезов, по 30–40 гистотопографических срезов в каждой. Для изучения выбирали наиболее сохранные, информативные срезы на уровне средней и нижней трети стенок ЛП, на которых можно было проследить переднюю и заднюю стенки ЛУС на всем протяжении. Препараты изучали с помощью микроскопа Olympus CX (Olympus Corp., Япония) с цифровой камерой TOUPCAM U31S, измеряли в программе ADF-Image (2020).

Измерения выполняли в межтрабекулярных участках стенок ЛУС трижды, вычисляли среднее арифметическое. Выбор для морфометрии данных участков прежде всего был обусловлен их наибольшим клиническим значением. В межтрабекулярных участках стенок ЛУС самая низкая скорость кровотока, что способствует тромбообразованию. Они наиболее тонки, следовательно, при внутрисердечных манипуляциях именно в них особенно высок риск перфорации и последующего гемоперикарда. При повышении давления в ЛП и/или при патологии соединительной ткани именно эти участки в пренатальном периоде дадут начало дивертикулам ушка. Кроме того, измерение в данной локализации позволило более точно оценить вклад различных компонентов миокарда тела ЛП в структурную организацию средней оболочки ЛУС, а также минимизировать методическую погрешность, обусловленную усадкой кусочков при проводке и ориентации в блоке.

Для сканирующей электронной микроскопии по методу замораживания-скалывания из стенок ЛУС под стереоскопическим микроскопом вырезали кусочки размером 1,5–2,0 мм, фиксировали в 10%-м нейтральном формалине на фосфатном буфере, замораживали в жидком азоте и помещали в контейнер для транспортировки при давлении около 10^{-2} мбар, чтобы образец не контактировал с окружающей атмосферой. С помощью контейнера образец перемещали в камеру предварительной подготовки (давление 10^{-4} – 10^{-6} мбар), где проводилась сублимация поверхностного слоя льда и напыление проводящего покрытия (платины), затем – в камеру микроскопа EVO LS 10 (Carl Zeiss, ФРГ), в режиме SE при увеличении в 15–5000 раз при ускоряющем напряжении 5 кВ изучали морфологию поверхности объекта.

Тезаурус статьи

Гребенчатые мышцы (син. – пристеночные трабекулы) – выступы стенки ЛУС в его полость, сформированные преимущественно миокардом и покрытые изнутри эндокардом. Пространства между ними, представляющие собой ответвления основной полости ЛУС, называли межтрабекулярными. Волокна миокарда – условные макроскопические структурные единицы миокарда, визуально определяемые невооруженным глазом или на макромикроанатомическом уровне (при увеличении $\times 5$ –50), представляющие собой цепочки сонаправленных кардиомиоцитов, расположенных по одной длинной оси и контактирующих друг с другом по типу «конец в конце». Слой миокарда – упорядоченные компактные группы сонаправленных волокон миокарда, находящиеся на некотором одном уровне в пределах всей стенки ЛУС и явно отличающиеся по направлению от групп волокон, расположенных в мышечной оболочке ЛУС более поверхностно и/или более глубоко. Толщина эндокарда – расстояние от полости ЛУС до наиболее глубоких (близких к эндокарду) волокон миокарда. Толщина эпикарда – толщина висцерального листка перикарда (расстояние от наружной поверхности висцерального листка перикарда до самых поверхностных волокон миокарда). Толщина миокарда – совокупная толщина всех волокон миокарда, расположенных между эндокардом и эпикардом.

Соответствие распределения значений нормальному закону оценивали при помощи W-критерия Шапиро – Уилка. Результаты представляли в виде медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей (p25; p75), среднего значения, его стандартного отклонения ($M \pm SD$) и крайних значений (min; max). При выполнении множественных сравнений применяли критерий Краскела –

Таблица 1. Толщина стенок ЛУС и их оболочек на нижнем уровне стенок левого предсердия**Table 1.** Thickness of the walls of the left atrial appendage and their layers at the lower level of the left atrial walls

Стенка ЛУС	Статистический параметр	Толщина стенок, мкм	Толщина оболочек, мкм		
			Эндокард	Миокард	Эпикард
Передняя	M ± SD	137,4 ± 33,9	17,6 ± 7,8	95,2 ± 74,5	24,6 ± 19,4
	Me	101	17,5	65,5	17,5
	p25; p75	68; 195	12; 22	44; 142	12; 31
	Min; max	29; 361	6; 31	15; 256	8; 74
Задняя	M ± SD	143,7 ± 23,6	17,6 ± 7,8	98,6 ± 48,7	27,5 ± 14,3
	Me	147,5	17,5	106	24
	p25; p75	90; 180	12; 22	64; 116	14; 42
	Min; max	38; 270	6; 31	22; 193	10; 46

Уоллиса, при выявлении статистически значимых различий переходили к попарному сравнению (U-критерий Манна – Уитни), в противном случае принимали нулевую гипотезу о равенстве средних. Уровень значимости α принимали равным 0,05.

Результаты

Толщина миокарда передней стенки ЛУС на уровне нижней трети стенок ЛП превышала толщину двух других оболочек ($p = 0,00$), в то время как толщина эндокарда и эпикарда этой стенки не имели различий ($p = 0,6$). Толщина миокарда составляла в среднем 50 % всей толщины передней стенки ЛУС. На том же уровне толщина миокарда задней стенки ЛУС была больше толщины эндокарда (в 6 раз, $p = 0,0004$) и толщины эпикарда (в 4,4 раза, $p = 0,0009$). В нижней трети стенок толщина миокарда составляла 66 % от толщины всей задней стенки ЛУС. При сравнении толщины передней и задней стенок ЛУС на уровне нижней трети стенок ЛП различий не выявлено ($p = 0,27$). Значения толщины эпикарда и эндокарда перед-

ней стенки ЛУС не отличались от значений толщины аналогичных оболочек задней стенки ЛУС (табл. 1). Различия между значениями толщины миокарда передней и задней стенок находились на границе выбранного уровня статистической значимости ($p = 0,054$).

Толщина миокарда передней стенки ЛУС на уровне средней трети стенок ЛП была наибольшей и превышала толщину эпикарда (в 4,1 раза, $p = 0,00$) и эндокарда (в 6,2 раза, $p = 0,00$). Здесь толщина миокарда составляла 68 % от всей толщины передней стенки ЛУС (табл. 2). В задней стенке ЛУС миокард также был самой толстой оболочкой, превышая по толщине эндокард (в 5 раз, $p = 0,00$) и эпикард (в 3,3 раза, $p = 0,00$). В задней стенке ЛУС на уровне середины ЛП миокард составлял 63 % (рис. 1), в то же время в данной локализации стенка ЛУС была самой тонкой. Толщина эпикарда задней стенки ЛУС на уровне нижней трети превышала таковую на уровне средней трети в 1,5 раза ($p = 0,017$).

При изучении миоархитектоники ЛУС мы не выявили расположенных на разных уровнях сонаправленных скоплений цепочек кардиомиоци-

Таблица 2. Толщина стенок ЛУС и их оболочек на среднем уровне стенок левого предсердия**Table 2.** Thickness of the walls of the left atrial appendage and their layers at the middle level of the left atrial walls

Стенка ЛУС	Статистический параметр	Толщина стенок, мкм	Толщина оболочек, мкм		
			Эндокард	Миокард	Эпикард
Передняя	M ± SD	142,9 ± 33,2	17,2 ± 12,6	102,6 ± 73,1	23,1 ± 14
	Me	101	11,5	71,5	17,5
	p25; p75	79; 192	10; 21	56; 144	13; 27
	Min; max	54; 359	9; 48	35; 262	10; 49
Задняя	M ± SD	91,6 ± 48,6	13,8 ± 6,6	58,7 ± 30,6	19,1 ± 11,4
	Me	80	11	52,5	16
	p25; p75	61; 97	10; 17	40; 58	11; 22
	Min; max	51; 216	7; 30	34; 139	10; 47

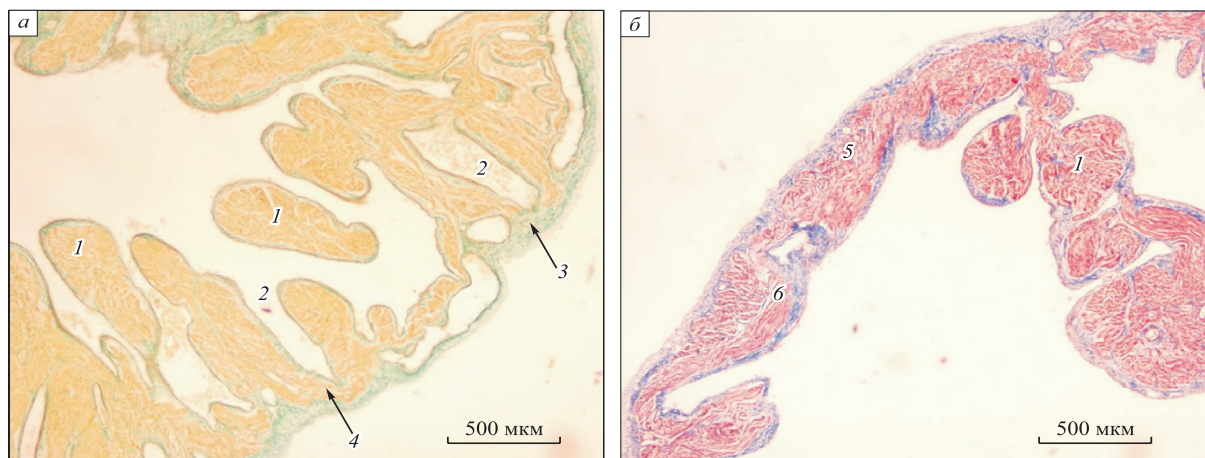


Рис. 1. Строение передней (а) и задней (б) стенок ЛУС. Срез вдоль длинной оси ушка. 1 – трабекулы пристеночного типа (гребенчатые мышцы); 2 – межтрабекулярные пространства, 3 и 4 – безмышечные и гипомускулярные участки; 5 и 6 – наружные и внутренние пучки миокарда. Окраска орсеином и зеленым прочным (а), по Массону (б). $\times 4$

Fig. 1. The structure of the anterior (a) and posterior (б) walls of the left atrial appendage. Cut along the long axis. 1 – parietal trabeculae (pectinate muscles); 2 – intertrabecular spaces; myocardialless (3) and hypomuscular (4) areas; external (5) and internal (6) myocardial bundles. Orcein and fast green staining (a), Masson trichrome staining (б). $\times 4$

тов (мышечных «волокон» миокарда), которые могли бы называть слоями. Миокард ЛУС, по нашему мнению, на макромикроанатомическом и микроанатомическом уровнях организован как «анатомический синцитий». При изучении гистотопограмм в определенных участках стенок обнаружены разнонаправленные группы кардио-

миоцитов. Некоторые из них были расположены вдоль длинной оси ЛУС, другие – поперечно к ней (см. рис. 1, б). По данным электронной микроскопии по методу замораживания-скалывания видно, что эти группы располагались довольно компактно (рис. 2). Участки стенок ЛУС, в которых сонаправленные группы кардиомиоцитов

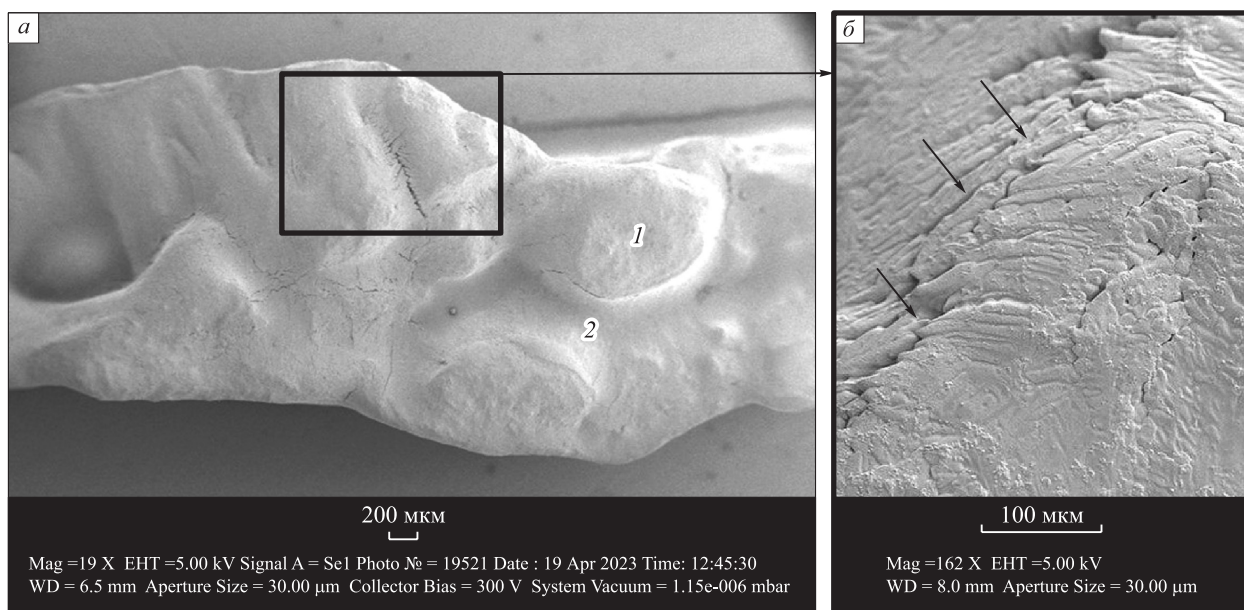


Рис. 2. Рельеф стенки ЛУС (а). Срез вдоль длинной оси ушка. 1 – трабекулы пристеночного типа (гребенчатые мышцы); 2 – межтрабекулярные пространства. $\times 19$. Миокард ЛУС (б). Места контакта кардиомиоцитов на линии скола образца (стрелки). $\times 162$

Fig. 2. Relief of the left atrial appendage wall (a). Cross section along the long axis of the appendage. 1 – parietal trabeculae (pectinate muscles); 2 – intertrabecular spaces. $\times 19$. Myocardium of the left atrial appendage (б). Tight connections of cardiomyocytes (arrow). $\times 162$. Freeze-fracture scanning electron microscopy

утрачивали параллельную ориентацию, меняли свое направление или прерывались, как правило, были наиболее тонкие, гипомускулярные или безмышечные. На макромикрoанатомическом уровне эти углубления представляли собой дно межтрабекулярных пространств (см. рис. 1, а).

Соединительная ткань в миокарде ЛУС плохо развита очень слабо. Клетки фибробластического ряда были малочисленны, преобладали в аморфном веществе вблизи кровеносных сосудов. Волоконный компонент формировали почти исключительно коллагеновые волокна, которые проникали в миокард как изнутри, так и снаружи ушка. При увеличении в 1500–2500 раз можно видеть, что коллагеновые волокна плотно прилежали к кардиомиоцитам. Между коллагеновыми волокнами и сарколеммой кардиомиоцитов формировалась трехмерная сеть ретикулярных волокон (рис. 3). На светооптическом уровне преобладание коллагеновых волокон над другими стромальными компонентами миокарда отмечено в участках стенок, которые соответствовали границам долей ушка. На некоторых препаратах в этих участках выявлен переход единичных коллагеновых волокон из эпикарда в эндокард.

В отличие от миокарда в составе двух других оболочек можно выделить слои. При окраске по Массону в эндокарде ЛУС визуализировали слой эндотелиальных клеток, слой с преобладанием эластических волокон и расположенный под ним преимущественно коллагеновый слой. Наиболее толстые участки эластического слоя были

характерны для вершин гребенчатых мышц, обращенных в полость «тела» ЛУС, тогда как на поверхностях этих мышц, обращенных в межтрабекулярные пространства, слой эластических волокон истончался. При окраске зеленым прочным с орсеином хорошо видно, что в эндокарде и эпикарде имелись как коллагеновые, так и эластические волокна, причем преобладание последних было характерно для эпикарда. В эндокарде более поверхностные эластические волокна направлялись тангенциально эндотелиальной выстилке, другие, более глубокие, проникали в подлежащий коллагеновый слой, будучи ориентированы почти под прямым углом к его волокнам. Такое проникновение эластики в коллагеновый слой редко встречалось в стенках межтрабекулярных пространств, но было особенно характерно для участков гребенчатых мышц, наиболее выступавших в полость «тела» ЛУС (см. рис. 3, а).

Обсуждение

В проведенном исследовании получены данные о толщине стенок ЛУС и формирующих их оболочек в межтрабекулярных участках, а также о соотношении толщины оболочек и диапазоне ее изменчивости. Разными методами исследовано распределение мышечных и соединительнотканых элементов по глубине стенки ЛУС. Установлено, что толщина передней и задней стенок ЛУС в межтрабекулярных участках на уровне нижней трети стенок ЛП (у венечной борозды) одинакова,

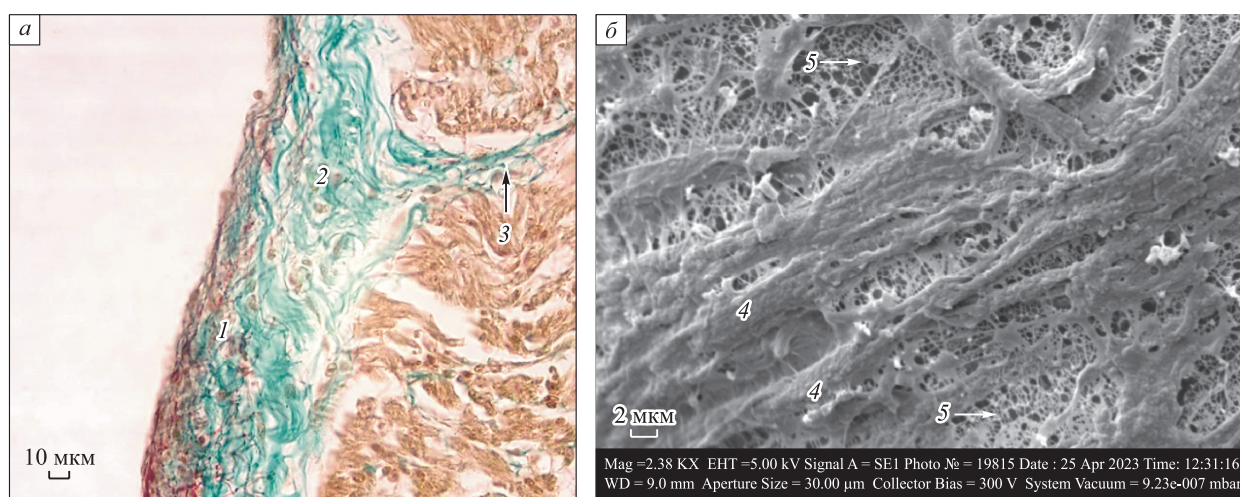


Рис. 3. Соединительная ткань стенки ЛУС. 1 – эластический слой волокон эндокарда; 2 – коллагеновый слой волокон эндокарда; 3, 4 – коллагеновые и 5 – ретикулярные волокна в месте внедрения из эндокарда в миокард. Окраска орсеином и зеленым прочным, $\times 40$ (а), сканирующая электронная микроскопия, замораживание, напыление платиной, $\times 2380$ (б)

Fig 3. Connective tissue in the left atrial appendage wall. 1 – elastic and 2 – collagen fibers of the endocardium; 3, 4 – collagen and 5 – reticular fibers enter myocardium from endocardium. Orcein and fast green staining, $\times 40$ (а), freeze scanning electron microscopy, $\times 2380$ (б)

тогда как на уровне середины ЛП задняя стенка ЛУС тоньше, чем передняя. На всех изученных уровнях срезов толщина миокарда превышала толщину двух других оболочек, при этом важно отметить неравномерность распределения миокарда даже в пределах одной и той же стенки. На срезах, сделанных на уровне нижней трети ЛП (ближе к венечной борозде), миокард был в среднем в 1,4 раза тоньше, чем на срезах, проходивших дальше от основания сердца, через среднюю треть ЛП. Уровень средней трети ЛП совпадал с передним межпредсердным (межушковым) пучком миокарда, который нередко ошибочно называют пучком Бахмана. В действительности передний межушковый пучок сократительного миокарда предсердий впервые описал Жерди в 1823 г., Бахман же лишь электрофизиологически доказал возможность проведения импульса между предсердиями. Увеличение доли миокарда на данном уровне можно объяснить внедрением этого пучка в переднюю стенку. Для гемодинамики в ЛУС характерен четырехфазный кровоток [6]. По-видимому, волокна миокарда переднего межпредсердного пучка, расположенные поперек длинной оси ЛУС (наружные пучки на рис. 1, б), обеспечивают реализацию четвертой фазы – изгнание крови из ЛУС в полость «тела» ЛП при систоле последнего.

Как на гистологических препаратах сердца плода человека (см. рис. 1, а; 1, б; 3 а), так и на трехмерных реконструкциях сердца эмбрионов мыши, сделанных по виртуальным четырехкамерным «срезам» эпископической микроскопии [14], можно отметить, что существенная часть стенки ЛУС представлена пристеночными трабекулами (гребенчатыми мышцами). По мере приближения к венечной борозде толщина передней стенки ЛУС не изменялась, тогда как медиана толщины задней стенки увеличивалась в 1,8 раза и достигала 147,5 мкм. При этом полученные нами величины существенно меньше, нежели значения, представленные в статье [11], что объясняется различными уровнями измерений: Е.С. Филиппова измеряла толщину стенки ЛУС с учетом гребенчатых мышц, тогда как в настоящем исследовании их толщину не учитывали, а морфометрию проводили в межтрабекулярных участках. «По верхнему краю толщина стенки ЛУС возрастала от $532,1 \pm 26,3$ мкм на 15–16-й неделе развития до $1196,4 \pm 23,1$ мкм на 27–28-й неделе, по нижнему – от $342,0 \pm 31,2$ до $1218,0 \pm 35,7$ мкм» [11]. В большинстве локализаций волокна миокарда располагались беспорядочно, но в некоторых участках, обычно лишенных гребенчатых мышц, формировали компартменты, напоминавшие пучки (см. рис. 1, б). Волокна

миокарда, которые непрерывно продолжались бы из одной гребенчатой мышцы в другую, образуя при этом среднюю мышечную оболочку, построенную из слоев, не обнаружены. Нет оснований утверждать, что для миокарда ЛУС характерна стратификация в том понимании слоя миокарда, как это определено в настоящей статье. Считаем, что на макромикроскопическом уровне миокард ЛУС организован, скорее, в виде пучков, нежели в виде слоев, но и пучковая организация не является закономерной для всех стенок. Концепцию пучкового строения миокарда предсердий использована в работах [7, 8]. На микроанатомическом уровне миокард организован в виде «анатомического синцития», для которого характерны тесные контакты кардиомиоцитов (см. рис. 2, б). Вариабельность толщины стенки ЛУС обусловлена, прежде всего, развитием пучков и компонентов предсердного миокарда и их топоспецифическим распределением в стенках.

В отличие от миокарда, для эндокарда ЛУС уже в плодном периоде развития характерна стратификация. Здесь обнаружены не только коллагеновые, но и эластические волокна, это согласуется с данными, полученными на препаратах ушек сердец плодов 15–28 недель развития [11]. При изучении нормальных сердец взрослых людей, плодов и млекопитающих животных доказано существование безмышечных и гипомускулярных участков стенок ЛУС, что согласуется с нашими результатами [2, 11]. В зонах эндокарда, выстилающих истонченные участки стенок ЛУС, содержание коллагена и эластина возрастало по сравнению со средними показателями в 1,9 и 1,6 раза соответственно [2]. Увеличение доли соединительнотканых элементов в этих участках отмечено и в настоящей работе. Как зеленый прочный на наших препаратах, так и световой зеленый при окраске по Массону – Голднеру в работе [15] окрашивал более интенсивно коллаген эпикарда, нежели коллагеновые волокна, проникавшие в поверхностные слои миокарда, а также переходившие из эпикарда в состав соединительнотканного слоя эндокарда. Это могло косвенно свидетельствовать о разной степени зрелости коллагеновых волокон, различавшихся по положению в стенке ЛУС. Подтверждение гетерохронного развития слоев и оболочек стенки предсердий получено при изучении развития сердца эмбриона крысы: в субэпикардиальных слоях количество фибробластоподобных клеток было больше, чем в глубоких субэндокардиальных слоях. По мнению авторов, это отражало факт миграции соединительнотканых клеток из формирующегося эпикарда и заселения этими клетками сначала компактного слоя миокарда, затем его более глубоких слоев

[16]. В отношении кардиомиоцитов, наоборот, максимальная степень пролиферативной активности отмечена в субэндокардиальных слоях миокарда, минимальная – в субэпикардиальных [17]. Коллагеновые волокна в миокарде ЛУС на светооптическом уровне визуализировались слабо и распределялись неравномерно, их наибольшая концентрация отмечена на границах долей ушка. Здесь стромальные элементы внедрялись из эпикарда в миокард в виде «язычков пламени» [17]. Полагаем, что эти элементы можно рассматривать как структурные составляющие соединительнотканного скелета сердца (опорно-сократительного комплекса сердца по [2]).

Заключение

Таким образом, установлено, что макромикрoанатомические особенности стенок левого ушка сердца плода человека состоят в различиях их толщины на разных уровнях организации миокарда как «анатомического синцития» с возможным формированием пучков, в отсутствие слоев миокарда, существовании безмышечных и гипомускулярных участков, а также в послойном расположении эластических и коллагеновых волокон в эндокарде без четкой границы между этими слоями.

Список литературы / References

- Whiteman S., Saker E., Courant V., Salandy S., Gielecki J., Zurada A., Loukas M. An anatomical review of the left atrium. *Translational Research in Anatomy*. 2019;17:100052. doi: 10.1016/j.tria.2019.100052
- Бородин Г.Н., Высотский Ю.А., Лебединский В.Ю. Ушки сердца. Строение и функции. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2012. 273 с.
Borodina G.N., Vysotsky Yu.A., Lebedinsky V.Yu. Auricles of the heart. Structure and functions. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2012. 273 p. [In Russian].
- Милуков В.Е., Брюханов В.А., Шарифова Х.М., Нгуен К.К. Роль гребенчатых мышц сердца в морфофункциональной регуляции сократительной деятельности миокарда: обзор литературы. *Вестн. аритмол.* 2023;30(1):61–67. doi: 10.35336/VA-2023-1-08
Milyukov V.E., Bryukhanov V.A., Sharifova Kh.M., Nguyen K.K. Role of pectinate muscle in the morphofunctional regulation of the contractile activity of the heart: a review. *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1):61–67. [In Russian]. doi: 10.35336/VA-2023-1-08
- Frescura C., Ho S.Y., Giordano M., Thiene G. Isomerism of the atrial appendages: morphology and terminology. *Cardiovasc. Pathol.* 2020;47:107205. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107205
- Beigel R., Wunderlich N.C., Ho S.Y., Arsanjani R., Siegel R.J. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2014;7(12):1251–1265. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009
- Silva T.M., Oliveira G.B., Barros T.L.S., Andrade A.B., Furlan B.B., Nunes M.C.P. Left atrial appendage: anatomy, function, and importance in thrombus formation. *Arq. Bras. Cardiol. Imagem. cardiovasc.* 2022;35(2):eabc301. doi: 10.47593/2675-312X/20223502eabc301
- Hensey M., O'Neill L., Mahon C., Keane S., Fabre A., Keane D. A review of the anatomical and histological attributes of the left atrial appendage with descriptive pathological examination of morphology and histology. *J. Atr. Fibrillation*. 2018;10(6):1650. doi: 10.4022/jafib.1650
- Cabrera J.A., Ho S.Y., Climent V., Sánchez-Quintana D. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2008;29(3):356–362. doi: 10.1093/eurheartj/ehm606
- Friedman K.G., Tworetzky W. Fetal cardiac interventions: Where do we stand? *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2020;113(2):121–128. doi:10.1016/j.acvd.2019.06.007
- Sazzad F., Ramanathan K., Moideen I.S., Gohary A.E., Stevens J.C., Kofidis T. A systematic review of individualized heart surgery with a personalized prosthesis. *J. Pers. Med.* 2023;13(10):1483. doi: 10.3390/jpm13101483
- Филиппова Е.С. Гистотопография ушек сердца плода человека на 15–28 неделе развития. *Вестн. Урал. мед. акад. науки*. 2011;(3):51–54.
Filippova E.S. The histotopography of the atrial appendages in fetuses at 15–28 weeks of gestation. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2011;(3):51–54. [In Russian].
- Галочкина М.В. Структурная организация соединительнотканного остова миокарда человека в условиях развития и при оперированных пороках сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 1995.
Galochkina M.V. Connective tissue framework structure of the human myocardium at developmental stages and with operated heart defects: abstract of thesis... cand. med. sci. Orenburg, 1995. [In Russian].
- Дмитриева Е.Г., Хацко С.Л. Способ гистологической окраски эластических и коллагеновых волокон на одном препарате. Пат. 2785548 РФ. Оpubл. 08.12.2022.
Dmitrieva E.G., Khatsko S.L. Method of histological staining of elastic and collagen fibers at the same specimen. Patent 2785548 RF. Published 08.12.2022. [In Russian].
- Anderson R.H., Lamers W.H., Hikspoors J.P.J.M., Mohun T.J., Bamforth S.D., Chaudhry B., Eley L., Kerwin J., Crosier M., Henderson D.J. Development of the

arterial roots and ventricular outflow tracts. *J. Anat.* 2023. doi: 10.1111/joa.13973

15. Picazo-Angelin B., Zabala-Argüelles J.I., Anderson R.H., Sánchez-Quintana D. Anatomy of the normal fetal heart: The basis for understanding fetal echocardiography. *Ann. Pediatr. Card.* 2018;11(2):164–173. doi: 10.4103/apc.APC_152_17

16. Горбунов А.А., Твердохлеб И.В. Количественная онтогенетическая динамика соединительнотканых клеток в желудочковом миокарде крыс. *Морфол.* 2008;2(1):45–50.

Gorbunov A.A., Tverdokhle I.V. Quantitative ontogenetic assessment of connective tissue cell dynamics in the ventricular rat myocardium. *Morfologiya = Morphology*. 2008;2(1):45–50. [In Russian].

17. Яковець О.О. Судинно-тканинні відношення в стінці лівого передсердя плодів людини. *Морфол.* 2014;8(3):76–81.

Yakovets O.O. Vascular-tissue interrelations in the wall of the left atrium of human fetus. *Morfologiya = Morphology*. 2014;8(3):76–81. [In Ukrainian].

Сведения об авторах:

Гапонов Антон Александрович, ORCID: 0000-0002-6681-7537, e-mail: gagaponov@gmail.com

Уфимцева Илана Дмитриевна, ORCID: 0009-0001-4594-1221, e-mail: ufimtsevailana20@gmail.com

Дмитриева Евгения Германовна, ORCID: 0000-0002-2973-3481, e-mail: anmayak@mail.ru

Кузнецов Дмитрий Константинович, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0001-5133-3962, e-mail: dimak@urfu.ru

Пряхина Виктория Игоревна, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0001-7001-051X, e-mail: viktor.pryahina@urfu.ru

Якимов Андрей Аркадьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8267-2895, e-mail: ayakimov07@mail.ru

Information about the authors:

Anton A. Gaponov, ORCID: 0000-0002-6681-7537, e-mail: gagaponov@gmail.com

Iana D. Ufimtseva, ORCID: 0009-0001-4594-1221, e-mail: ufimtsevailana20@gmail.com

Evgenia G. Dmitrieva, ORCID: 0000-0002-2973-3481, e-mail: anmayak@mail.ru

Dmitrii K. Kuznetsov, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0001-5133-3962, e-mail: dimak@urfu.ru

Victoria I. Pryakhina, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0001-7001-051X, e-mail: viktor.pryahina@urfu.ru

Andrei A. Iakimov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8267-2895, e-mail: ayakimov07@mail.ru

Поступила в редакцию 06.12.2023

После доработки 22.01.2024

Принята к публикации 04.03.2024

Received 06.12.2023

Revision received 22.01.2024

Accepted 04.03.2024

Морфометрические особенности структурных компонентов внутриоргального венозного русла селезенки как фрактальной системы

А.Ш. Дадашев¹, И.С. Милтых², О.К. Зенин², Э.С. Кафаров¹

¹ Чеченский государственный университет имени А.А. Кадырова
364093, г. Грозный, ул. Шерипова, 32

² Пензенский государственный университет
440026, г. Пенза, ул. Красная, 40

Резюме

Цель исследования – установить морфометрические особенности различного вида структурных компонентов (биюнитов, ВУ) внутриоргального венозного русла селезенки (ВВРС) у лиц разного пола и возраста. **Материал и методы.** В основу работы положены результаты морфометрического исследования коррозионных препаратов ВВРС 64 человек (32 мужчины, 32 женщины) в возрасте от 21 до 60 лет (32 – первого периода зрелого возраста, 32 – второго периода зрелого возраста), умерших от внезапной смерти и случайных причин. Работа проведена с соблюдением этических принципов, включая Хельсинкскую декларацию Всемирной медицинской ассоциации. Измеряли диаметры (D) и длины (L) венозных сегментов, составляющих ВУ. ВВРС представляли как систему, состоящую из трех видов ВУ: 1 ВУ — диаметр проксимального сегмента (D) меньше суммы диаметров связанных с ним дистальных сегментов ($d_{\max}$ и $d_{\min}$), $D < d_{\max} + d_{\min}$; 0 ВУ – $D = d_{\max} + d_{\min}$; 2 ВУ – $D > d_{\max} + d_{\min}$. **Результаты.** Установлено присутствие в составе ВВРС всех трех видов ВУ; наличие достоверной связи между относительным количеством ВУ разного вида, полом и возрастной группой; определены размеры всех трех видов ВУ. Наибольшие размеры имеет 1 ВУ, наименьшие – 0 ВУ; 0 ВУ являются самыми симметричными, 2 ВУ – самыми асимметричными; относительное количество 1 ВУ уменьшается, 0 ВУ увеличивается, а 2 ВУ практически не меняется в направлении от проксимальных участков русла к дистальным. ВУ 1-го вида обладают наибольшим диаметром проксимальных сегментов, в то время как ВУ 2-го вида занимают среднее положение в ряду значений исследуемых показателей. Наименьший диаметр принадлежит ВУ 0-го вида. Что касается длины сегментов L , максимальные значения характерны для 1 ВУ, минимальные – для 2 ВУ, среднее положение в ряду занимают 0 ВУ. **Заключение.** Полученные результаты могут служить фундаментом для создания морфометрического эталона ВВРС и должны учитываться при его численном моделировании.

Ключевые слова: селезенка, морфометрия, венозное русло, структурный компонент.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Зенин О.К., e-mail: zen.olegz@gmail.com

Для цитирования: Дадашев А.Ш., Милтых И.С., Зенин О.К., Кафаров Э.С. Морфометрические особенности структурных компонентов внутриоргального венозного русла селезенки как фрактальной системы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):78–85. doi: 10.18699/SSMJ20240308

Morphometric features of the venous vasculature in spleen as a fractal system

A.Sh. Dadashev¹, I.S. Milytkh², O.K. Zenin², E.S. Kafarov¹

¹ Kadyrov Chechen State University
364093, Grozny, Sheripova st., 32

² Penza State University
440026, Penza, Krasnaya st., 40

Abstract

The aim of the study is to determine the morphometric features of splenic vasculature structural components (biounits, BU) of various kinds in individuals of different sex and age. **Material and methods.** The paper is based on the results of morphometric study of corrosion casts of splenic venous vasculature of 64 people (32 men, 32 women) at the age of 21 to 60 years (32 first period of adulthood, 32 second period of adulthood), deceased from sudden death and accidental causes. The study was conducted in compliance with ethical principles, including the World Medical Association's Declaration of Helsinki. The diameters (D) and lengths (L) of the venous segments constituting BU were measured. Splenic venous vasculature was represented as a system consisting of three types of BU: 1 BU – the proximal segment diameter (D) is less than the sum of the diameters of distal segments ($d_{\max}$ and $d_{\min}$) associated with it, $D < d_{\max} + d_{\min}$; 0 BU – $D = d_{\max} + d_{\min}$; 2 BU – $D > d_{\max} + d_{\min}$. **Results.** All three kinds of BUs were identified; there was a significant relationship between the relative number of BUs of different kinds, sex and age group; the sizes of all three kinds of BUs were determined; 1 BU was the largest and 0 BU was the smallest; 0 BU was the most symmetrical and 2 BU was the most asymmetrical; the relative number of 1 BU decreased, 0 BU increased, and 2 BU practically did not change in the direction from proximal to distal parts of the channel. BUs of the 1st kind have the largest diameter of proximal segments, while 2 BUs occupy the middle position in the range of values of the investigated parameters. The smallest diameter belongs to 0 BU. As for the length of segments L , the maximum values are typical for 1 BU, the minimum – for 2 BU, and the middle position in the series is occupied by 0 BU. **Conclusions.** The results obtained can serve as a foundation for the creation of a morphometric standard of splenic venous vasculature, and should be considered in its numerical modelling.

Key words: spleen, morphometry, venous bed, structural component.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Zenin O.K., e-mail: zen.olegz@gmail.com

Citation: Dadashev A.Sh., Milykh I.S., Zenin O.K., Kafarov E.S. Morphometric features of the venous vasculature in spleen as a fractal system. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):78–85. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240308

Введение

В связи с ростом травматических повреждений селезенки, особенно у лиц социально активного возраста – первого и второго периодов зрелого возраста (от 21 до 60 лет), остро стоит вопрос о разработке и проведении органосберегающих (частичная резекция поврежденных тканей) операций [1]. Кроме того, активно обсуждается проблема ранней объективной диагностики патологии селезенки, основанной на поиске количественных критериев нормы. Разработка подобного рода методик невозможна без основательного теоретического изучения, каковым является морфологическое исследование внутриорганный сосудистого (артериального и венозного) русла селезенки [2, 3]. Следует добавить, что исследованию внутриорганный венозного русла селезенки (ВВРС) уделяется незаслуженно мало внимания.

В современной морфологии наметилось перспективное направление — исследование внутриорганный сосудистых русел различных органов человека как фрактальной или квазифрактальной системы [4, 5]. Предложены концептуальные модели, позволяющие количественно описывать особенности сосудистых русел. По мнению авторов работы [6], такой подход будет способствовать созданию морфометрического эталона внутриорганный сосудистого русла, что поможет объективной диагностике возможных

отклонений от нормального строения. Одной из моделей описания особенностей сосудистых русел является дихотомическая, т.е. представление русла как структуры, состоящей из взаимосвязанных бифуркаций. Применительно к венозному руслу, в частности к ВВРС, его можно представить как систему, состоящую из взаимосвязанных дистальных и проксимальных сосудистых сегментов. По аналогии с дихотомической моделью артериальных русел, венозное русло состоит из отдельных структурных компонентов, «двойных объединений» (бионитов (BU), от лат. bi – двойной, unitum – объединенный) венозных сегментов, т.е. структур, состоящих из двух дистальных сегментов (корней), одного проксимального (вновь образовавшегося венозного сегмента) и точки их объединения. При этом под венозным сегментом подразумевается участок венозного русла между ближайшими точками соединения (объединения).

Можно предположить, что ВВРС неоднородно по составу своих морфологических компонентов и состоит из структурно различных BU. Умозрительно их можно разделить на три вида: 1-й вид – величина внутреннего диаметра проксимального сегмента (D) меньше суммы внутренних диаметров дистальных сегментов ($d_{\max}$ и $d_{\min}$), $D < d_{\max} + d_{\min}$; 0-й вид – $D = d_{\max} + d_{\min}$; 2-й вид – $D > d_{\max} + d_{\min}$. Исследование морфометрических

особенностей различного вида этих структурных компонентов ВВРС у лиц разного пола и возраста и явилось целью данного исследования.

Материал и методы

На коррозионных препаратах исследованы ВВРС 64 человек, умерших от внезапной смерти и случайных причин в возрасте от 21 до 60 лет. Работа проведена с соблюдением этических принципов, включая Хельсинкскую декларацию Всемирной медицинской ассоциации (экспертная оценка локального этического комитета при Медицинском институте ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова», протокол № 258/24-77 от 16.10.2023). Использована возрастная периодизация, принятая на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии в 1965 г.

Для изготовления коррозионных препаратов забор секционного материала проводили в соответствии со следующими критериями: селезенки, полученные на аутопсии 64 человек (32 мужчин, 32 женщин) в возрасте от 21 до 60 лет (32 – первого периода зрелого возраста, 32 – второго периода зрелого возраста), умерших от внезапной смерти и случайных причин, не связанных с патологией селезенки и сосудистого русла; масса селезенки 150–190 г, отсутствие внешних повреждений. Критерии исключения: возраст пострадавших меньше 21 и больше 60 лет; механические повреждения органа; в анамнезе заболевания селезенки, крови, органов кроветворения и иные системные заболевания и/или состояния; визуально обнаруженные деформации и аномалии сосудистого русла. Регистрировали пол, возраст, дату смерти, причину смерти, номер протокола вскрытия, дату вскрытия, дату эксперимента, массу органа. Коррозионные препараты ВВРС изготавливали по стандартной методике: после установления факта смерти в течение 24 ч, во время вскрытия ВВРС промывали через селезеночную вену 0,9%-м раствором NaCl в течение 40–45 минут под давлением 80–90 мм рт. ст. и затем помещали в сосуд, заполненный 0,9%-м раствором NaCl, чтобы предотвратить деформацию органа под действием силы тяжести. В венозное русло вводили рентгеноконтрастную смесь, контейнер с селезенкой инкубировали при температуре 36 °C в течение 24 ч, затем погружали в раствор полноводной щелочи на 3–4 дня в термостат при температуре 36 °C. После этого промывали коррозионный слепок водопроводной водой до полного удаления возможных остатков мягких тканей [7].

Русло было представлено в виде связанных графов, где вершины соответствовали точкам объединения (слияния), а ребра – венозным сегментам. Вершины графа нумеровали произвольно и одинаково для всех исследованных случаев [6]. Для каждого венозного сегмента коррозионных препаратов ВВРС были измерены диаметр (D) сегмента в его центральной части (на середине расстояния между ближайшими точками объединения) и длина (L), определяемая как кратчайшее расстояние между двумя ближайшими точками объединения, с точностью измерения до 0,01 мм. Минимальный диаметр слепков сегментов, измеренный по данной методике, составил 0,1 мм. Полученные данные заносились в специальные таблицы, в которых фиксировали номер протокола, возрастную группу (первый или второй период зрелого возраста), пол, условный адрес начала сегмента, условный адрес конца сегмента, D (мм) и L (мм).

Слепки ВВРС сканировали на микротомографе SkyScan 1178 (Bruker, США) и анализировали с помощью программного пакета blender с надстройкой NeuroMorph Measuring tools [8]. Для характеристики конструкции на основании данных морфометрии определяли величины следующих показателей [6]:

– Gr – номер генерации – порядковый номер вновь образовавшейся группы вен, к которой относится данный сегмент (под «венной» подразумевали линейную конструкцию, состоящую из дистальных сегментов с большим внутренним диаметром);

– i – уровень деления – вновь образовавшийся ряд венозных сегментов;

– $FF1$ – фактор формы, $FF1 = \frac{2L}{D}$

– η – коэффициент ветвления, $\eta = \frac{d_{\max}^2 + d_{\min}^2}{D^2}$;

– γ – коэффициент асимметрии, $\gamma = \left(\frac{d_{\min}}{d_{\max}}\right)^2$.

Для получения представительной выборки использовали методику многоэтапной гнездовой выборки по Г.Г. Автандилову [9].

Для определения характера распределения величин исследуемых показателей использовали критерий Колмогорова – Смирнова, для оценки различий в группах – критерий Краскела – Уоллиса для независимых выборок. В ходе работы определяли медиану (Me), ее 95%-й доверительный интервал ([95 % ДИ]) и относительное количество категориальных величин на разных генерациях и уровнях деления. Статистический анализ проведен с использованием языка R [10].

Результаты и их обсуждение

Общее число исследованных ВУ ВВРС (рис. 1) составило 6917, они располагались на 24 уровнях деления и составляли 9 генераций. Установлено, что характер распределения величин всех изучаемых показателей, абсолютных (D и L) и относительных ($FF1$, η , γ), отличается от нормального.

Затем в соответствии с целью исследования все ВУ были разделены на три вида, как указано выше. Установлено, что в структуре ВВРС (рис. 2, а) преобладают ВУ 0-го вида, менее всего представлены ВУ 2-го вида, промежуточное положение занимают ВУ 1-го вида. Относительное количество ВУ 1-го и 2-го вида в составе ВВРС мужчин несколько больше, чем в составе ВВРС женщин, в отличие от числа ВУ 0-го вида (рис. 2, б). ВУ 1-го и 2-го вида преобладают в составе ВВРС лиц 2-го зрелого возраста в сравнении с ВВРС лиц 1-го зрелого возраста, тогда как относительное количество ВУ 0-го вида больше в составе ВВРС лиц 1-го зрелого возраста, чем в составе ВВРС лиц 2-го зрелого возраста (рис. 2, в). Полученные результаты убедительно свидетельствуют о наличии всех трех видов ВУ ВВРС. Установлена связь между относительным количеством ВУ разного вида, полом и возрастной группой.

На следующем этапе исследования были определены величины изучаемых морфометрических показателей различных видов ВУ ВВРС. Наибольшим диаметром проксимальных сегментов обладают ВУ 1-го вида (0,8 [0,8; 0,9] мм; среднее положение в ряду значений исследуемых показателей занимают ВУ 2-го вида (0,6 [0,6; 0,8] мм); наименьшее значение у ВУ 0-го вида (0,3 [0,3; 0,4] мм) ($p = 0,0001$, здесь и далее по тексту

пользовались критерием Краскела – Уоллиса для независимых выборок). Максимальные значения длин сегментов L характерны для ВУ 1-го вида (3,1 [3,1; 3,2] мм), минимальные – для ВУ 2-го вида (2,8 [2,7; 3,0] мм), среднее положение в ряду занимают ВУ 0-го вида (3,0 [3,0; 3,1] мм) ($p = 0,0001$). Наибольшая величина фактора формы $FF1$ у ВУ 0-го вида, средняя – у ВУ 2-го вида, наименьшая характерна для ВУ 1-го вида (16,67 [16,40; 17,5], 7,81 [7,33; 8,33], 7,75 [7,43; 8,00] соответственно, $p = 0,0001$). В ряду значений η максимальной величиной обладают ВУ 1-го вида, среднее положение занимают ВУ 0-го вида, минимальное значение характерно для ВУ 2-го вида (0,89 [0,89; 0,91], 0,50 [0,50; 0,50] и 0,31 [0,31; 0,35] соответственно, $p = 0,0001$). Наибольшая величина коэффициента симметрии характерна для ВУ 0-го вида, среднее значение – у ВУ 1-го вида, а наименьшее – у ВУ 2-го вида (1,00 [1,00; 1,00], 0,51 [0,47; 0,56] и 0,25 [0,25; 0,44] соответственно, $p = 0,0001$). Таким образом, самые большие размеры имеет ВУ 1-го вида, а самые маленькие – ВУ 0-го вида. При этом ВУ 0-го вида являются самыми симметричными, а ВУ 2-го вида – самыми асимметричными. Установленные факты следует использовать при численном моделировании ВВРС человека и создании морфометрического эталона нормы рассматриваемого объекта.

На заключительном этапе был проведен анализ расположения различных видов ВУ на разных номерах генераций и уровнях деления ВВРС (рис. 3). С увеличением номера генерации относительное количество ВУ 1-го вида заметно уменьшается, ВУ 0-го вида увеличивается, а ВУ

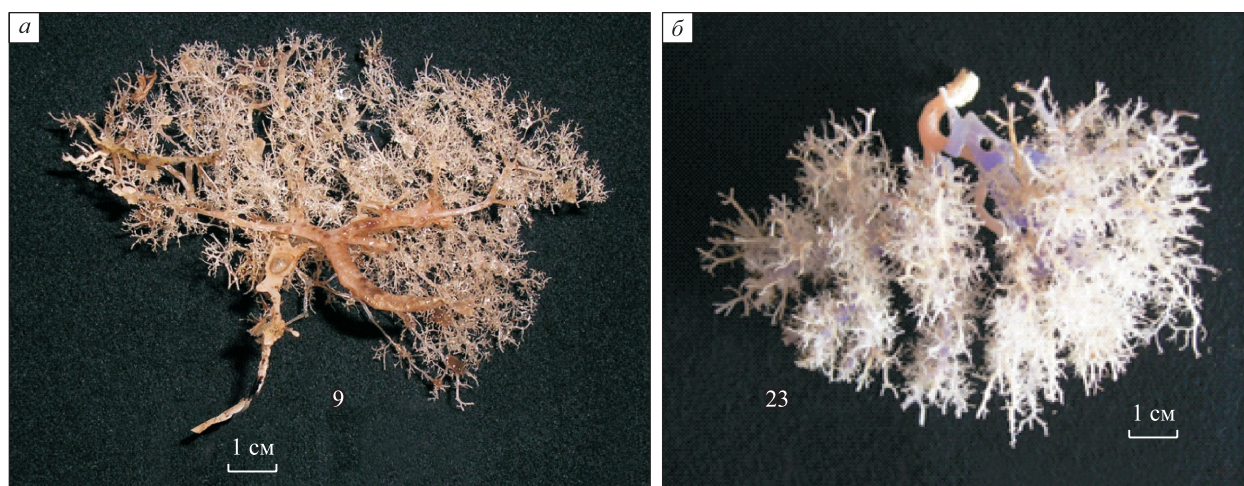


Рис. 1. Коррозионные препараты внутриорганного венозного русла селезенки мужчин (а) и женщин (б) первого зрелого возраста

Fig. 1. Corrosion cast of splenic venous vasculature of men (a) and women (b) of first period of adulthood

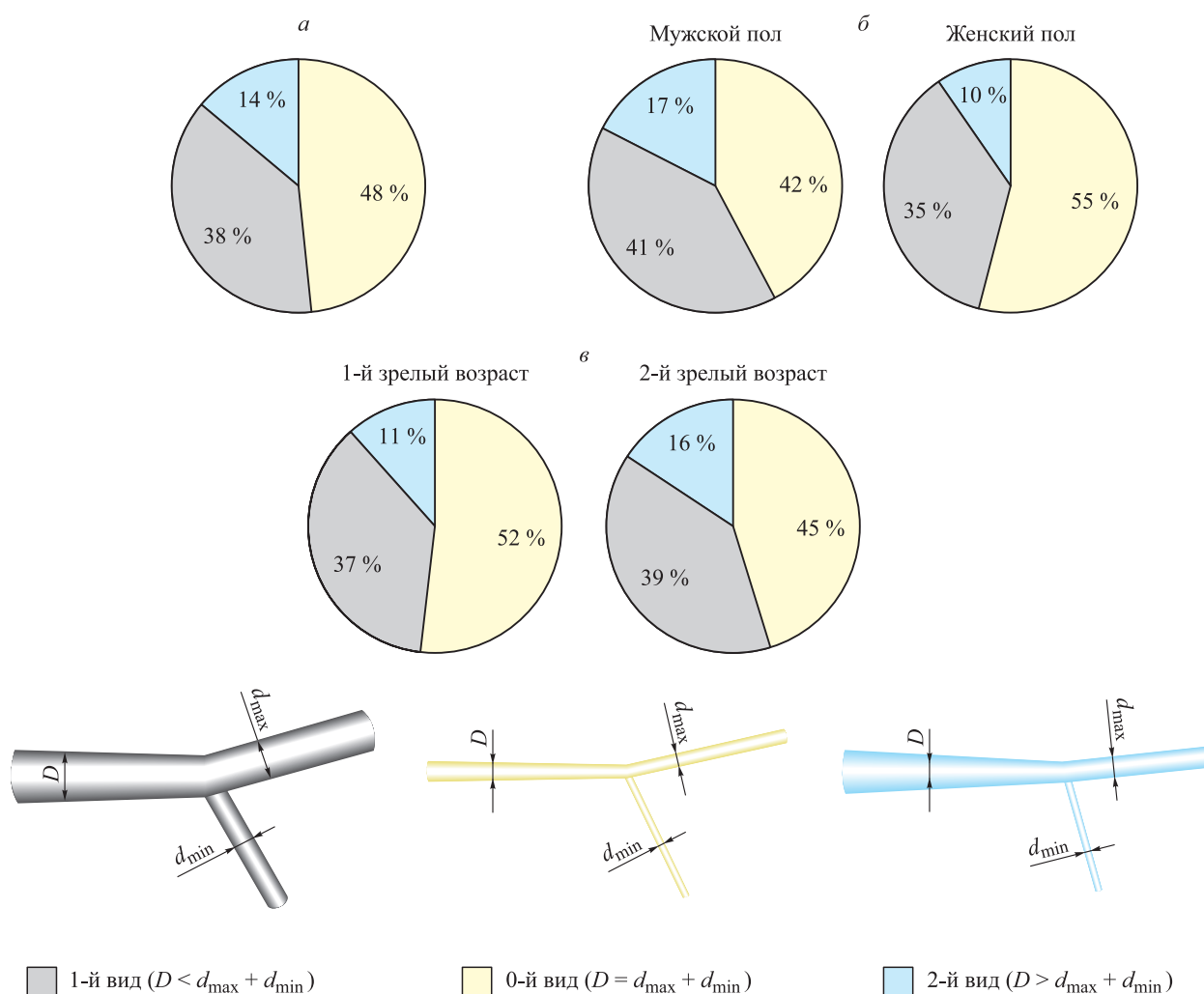


Рис. 2. Относительное количество разных видов ВУ, входящих в состав коррозионных препаратов ВВРС (а), по половым (б) и возрастным (в) группам

Fig. 2. Relative number of various kinds of BU in splenic venous vasculature corrosion casts (a) in sex (б) and age (в) groups

2-го вида практически не меняется. Похожая картина наблюдается для расположения ВУ различного вида до 12–13-го уровня деления. Шестой уровень деления и второй – третий номер генерации, являются «ключевой точкой», где относительное количество ВУ 1-го и 0-го вида одинаково. По всей видимости, она играет важную роль в функционировании всего ВВРС и может служить в качестве основного диагностического объекта. Морфометрические характеристики ВУ в данной топографической точке, а также ее расположение, вероятно, можно использовать в качестве морфометрического эталона. Т.е. смещение точки пересечения кривых, описывающих относительное количество ВУ 1-го и 0-го вида, может быть расценено как отклонение от нормы строения ВВРС.

Проблема поиска морфометрического эталона и, на его основе, морфометрического критерия

нормы сосудистых русел внутренних органов человека является одной из ключевых задач современной медицины. Сегодня одним из перспективных направлений поиска является исследование внутриорганных сосудистых русел различных органов человека как фрактальной или квазифрактальной системы [5, 6]. Предложены концептуальные модели, позволяющие количественно описывать их особенности (сегментарная, дихотомическая, стволовая) [5, 6]. Русла рассматривают как систему, состоящую из самоподобных, определенным образом взаимосвязанных структурных компонентов – сосудистых сегментов (сегментарная модель), бифуркаций (дихотомическая), стволов (стволовая). Такой подход позволяет не только определить морфометрический эталон, но и по проксимальным участкам сосудистого русла, т.е. участкам, доступным

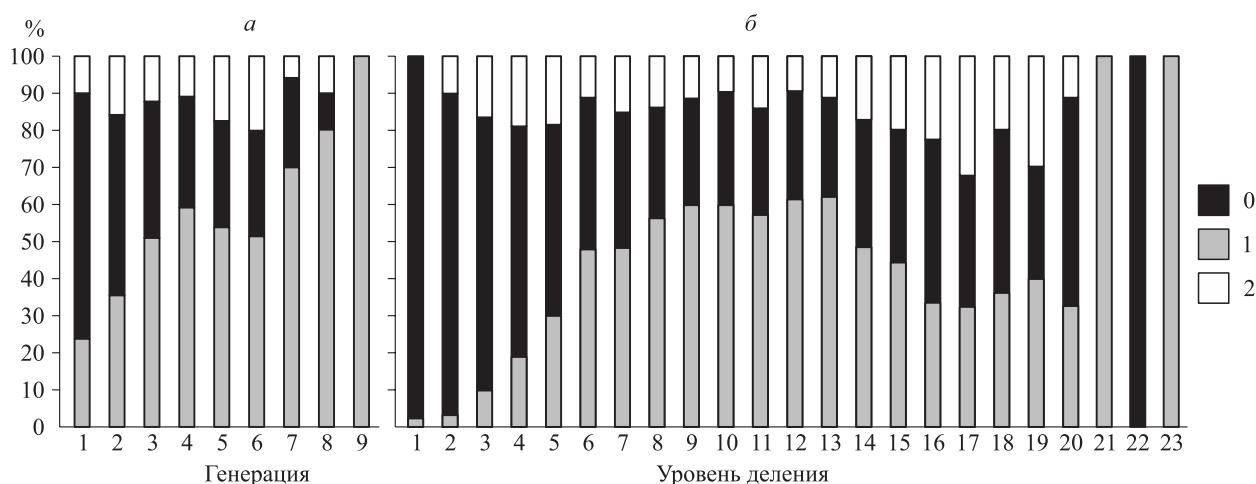


Рис. 3. Расположение разных видов BU ВВРС по номерам генерации (а) и уровням деления (б), результаты морфометрии коррозионных препаратов: 0, 1, 2 – BU 0-го, 1-го, 2-го вида соответственно

Fig. 3. Arrangement of various kinds of splenic venous vasculature's BUs by generation (a) and division level (б) according to corrosion casts morphometry

для исследования современными лучевыми методами, полностью восстановить путем численного моделирования [11–14] его структуру до дистального – гемомикроциркуляторного – уровня деления. Наибольшее распространение получила дихотомическая модель сосудистого русла. Широко известны работы W. Roux, C.D. Murray, Н.В.М. Uylings, M. Zamir, R. Rozen, посвященные этому вопросу [15–19]; будет уместным напомнить, что авторы вышеназванных работ рассматривали сосудистое русло, а точнее артериальное, как систему, состоящую из идеальных («оптимальных») бифуркаций, ориентированных на проведение крови с минимальными затратами [20]. В настоящей работе сделана попытка использовать подобную методику для исследования ВВРС. Известно, что дистальные артериальные сегменты формируются путем деления проксимальных, в то время как венозные проксимальные сегменты образуются путем объединения (слияния) дистальных венозных. Поэтому мы сочли возможным рассматривать в качестве структурных компонентов (фракталов) не разветвления сосудистых сегментов – бифуркации (дихотомии), а их объединения, которые мы назвали бионитами (BU).

Описанные факты, возможно, характерны только для ВВРС человека. Известно, что различные паренхиматозные органы выполняют разные функции, и, следовательно, структура внутриорганного русла и составляющих их структурных элементов может быть различна. Умозрительно можно предположить, что самым высоким сопротивлением току крови обладают BU ВВРС 1-го

вида, а самым низким – BU ВВРС 2-го или 0-го вида, и что функции, выполняемые BU ВВРС разных видов, не ограничиваются только проведением крови с наименьшими затратами. Проверить истинность сделанных предположений могло бы помочь специальное исследование. Сказанное нацеливает на проведение сравнительного количественного анализа всего возможного спектра выполняемых BU разных видов функций. Это может быть проведение и распределение крови, а также функция опоры. Необходимо осуществить подобные исследования в отношении внутриорганного венозного русла других паренхиматозных органов, например, почки и печени. Результаты настоящей работы могут помочь при разработке новых методов диагностики и лечения заболеваний селезенки, благодаря детальному пониманию структуры его внутриорганного венозного русла. Морфометрический эталон ВВРС может быть использован для создания морфометрического критерия нормы строения ВВРС, что будет способствовать объективной диагностике патологии селезенки. Кроме того, полученные результаты будут способствовать созданию более точных компьютерных (виртуальных) моделей ВВРС и их использованию в научных исследованиях и педагогическом процессе.

Важно отметить, что настоящая работа является лишь первым шагом на пути изучения количественной анатомии и функционирования ВВРС как фрактальной или квазифрактальной системы, состоящей из взаимосвязанных структурных компонентов – венозных BU. Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения или

отрицания гипотезы о функциональном различии разных видов венозных ВУ, а также других аспектов строения и функции ВВРС человека.

Заключение

Результаты исследования количественной анатомии ВВРС человека как системы взаимосвязанных структурных компонентов различного вида у лиц обоего пола, первого и второго периодов зрелого возраста расширяют научные представления о морфометрических особенностях этого органа иммунной системы, что позволяет сделать важный шаг на пути создания морфометрического эталона нормы рассматриваемого объекта. Показано, что в структуре ВВРС человека наиболее распространены ВУ 0-го вида, составляющие 48 % от общего числа, реже всего встречаются ВУ 2-го вида (14 %), а ВУ 1-го вида занимают промежуточное положение (38 %). ВУ 1-го вида обладают наибольшим диаметром проксимальных сегментов, ВУ 2-го вида занимают среднее положение, наименьший диаметр принадлежит ВУ 0-го вида. Что касается длины сегментов L , максимальные значения характерны для ВУ 1-го вида, минимальные – для ВУ 2-го вида, промежуточные – для ВУ 0-го вида. Также обнаружено, что распределение ВУ различается в зависимости от пола и возраста: ВУ 1-го и 2-го вида чаще встречаются у мужчин, в то время как ВУ 0-го преобладают у женщин; ВУ 1-го и 2-го вида более характерны для лиц 2-го зрелого возраста, а ВУ 0-го вида – для лиц 1-го зрелого возраста.

Список литературы / References

- Costi R., Castro Ruiz C., Romboli A., Wind P., Violi V., Zarzavadjian Le Bian A. Partial splenectomy: Who, when and how. A systematic review of the 2130 published cases. *J. Pediatr. Surg.* 2019;54(8):1527–1538. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.11.010
- Redmond H.P., Redmond J.M., Rooney B.P., Duignan J.P., Bouchier-Hayes D.J. Surgical anatomy of the human spleen. *Br. J. Surg.* 1989;76(2):198–201. doi: 10.1002/bjs.1800760230
- Kothari P., Kumar A., Deshmukh A., Meisheri I. Splenic artery embolisation for portal hypertension in children. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2010;7(2):86. doi: 10.4103/0189-6725.62854
- Dokoumetzidis A., Macheras P. A model for transport and dispersion in the circulatory system based on the vascular fractal tree. *Ann. Biomed. Eng.* 2003;31(3):284–293. doi: 10.1114/1.1555627
- Dmitriev A., Dovgiallo Y., Zenin O. Conceptional models of the tree-shape arterial bed. *Scr. Sci. Medica.* 2008;40:47–49.
- Зенин О.К., Милтых И.С., Дмитриев А.В., Юрченко О.О. Морфометрический анализ применимости уравнений Murray C.D. для численного моделирования сосудистых дихотомий почки человека. *Sib. J. Life Sci. Agric.* 2021;13(3):170–192. doi: 10.12731/2658-6649-2021-13-3-170-192
- Zenin O.K., Milykh I.S., Dmitriev A.V., Iurchenko O.O. Morphometric analysis of C.D. Murray's law appliance for numerical modeling of vascular dichotomies of kidneys. *Sib. J. Life Sci. Agric.* 2021;13(3):170–192. [In Russian]. doi: 10.12731/2658-6649-2021-13-3-170-192
- Kafarov E.S., Milykh I., Dmitriev A.V., Zenin O.K. Anatomical variability of kidney arterial vasculature based on zonal and segmental topography. *Heliyon.* 2023;9(4):e15315. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15315
- Jorstad A., Nigro B., Cali C., Wawrzyniak M., Fua P., Knott G. NeuroMorph: A toolset for the morphometric analysis and visualization of 3D models derived from electron microscopy image stacks. *Neuroinformatics.* 2015;13(1):83–92. doi: 10.1007/s12021-014-9242-5
- Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. 237 с.
- Avtandilov G.G. Fundamentals of quantitative pathological anatomy. Moscow: Meditsina, 2002. 237 p. [In Russian].
- The R Project for Statistical Computing. Available at: <https://www.R-project.org/>
- Wymer D.T., Patel K.P., Burke W.F., Bhatia V.K. Phase-contrast MRI: physics, techniques, and clinical applications. *Radiographics.* 2020;40(1):122–140. doi: 10.1148/rg.2020190039
- Gao J., Wang Y., Ding Q. Comparison of the clinical value of transcranial Doppler ultrasound and computed tomography angiography for diagnosing ischemic cerebrovascular disease. *J. Int. Med. Res.* 2022;50(6):03000605211047718. doi: 10.1177/03000605211047718
- Tang H., Hu N., Yuan Y., Xia C., Liu X., Zuo P., Stalder A.F., Schmidt M., Zhou X., Song B., Sun J. Accelerated time-of-flight magnetic resonance angiography with sparse undersampling and iterative reconstruction for the evaluation of intracranial arteries. *Korean J. Radiol.* 2019;20(2):265–274. doi: 10.3348/kjr.2017.0634
- Vigneshwaran V., Sands G.B., LeGrice I.J., Smaill B.H., Smith N.P. Reconstruction of coronary circulation networks: A review of methods. *Microcirculation.* 2019;26(5):e12542. doi: 10.1111/micc.12542
- Roux W. Über die Verzweigungen der Blutgefäße : eine morphologische Studie. *Z. Naturwiss.* 1878;12:205–266.
- Murray C.D. The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries. *J. Gen. Physiol.* 1926;9(6):835–841. doi: 10.1085/jgp.9.6.835

17. Uylings H.B.M. Optimization of diameters and bifurcation angles in lung and vascular tree structures. *Bull. Math. Biol.* 1977;39(5):509–520. doi: 10.1007/BF02461198
18. Zamir M. On fractal properties of arterial trees. *J. Theor. Biol.* 1999;197(4):517–526. doi: 10.1006/jtbi.1998.0892
19. Розен Р. Принцип оптимальности в биологии. М.: Мир, 1969. 215 с.
- Rozen R. Principle of optimality in biology. Moscow: Mir, 1969. 215 p. [In Russian].
20. Keelan J., Chung E.M.L., Hague J.P. Development of a globally optimised model of the cerebral arteries. *Phys. Med. Biol.* 2019;64(12):125021. doi: 10.1088/1361-6560/ab2479

Сведения об авторах:

Дадашев Али Шарудиевич, ORCID: 0000-0001-8502-0841, e-mail: mukulatura95@mail.ru

Милтых Илья Сергеевич, ORCID: 0000-0002-9130-3255, e-mail: contact@miltykh.com

Зенин Олег Константинович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5447-1989, e-mail: zen.olegz@gmail.com

Кафаров Эдгар Сабирович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9735-9981, e-mail: Edgar-kafaroff@yandex.ru

Information about the authors:

Ali Sh. Dadashev, ORCID: 0000-0001-8502-0841, e-mail: mukulatura95@mail.ru

Ilia S. Miltykh, ORCID: 0000-0002-9130-3255, e-mail: contact@miltykh.com

Oleg K. Zenin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5447-1989, e-mail: zen.olegz@gmail.com

Edgar S. Kafarov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9735-9981, e-mail: Edgar-kafaroff@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.10.2023

После доработки 12.12.2023

Принята к публикации 30.01.2024

Received 17.10.2023

Revision received 12.e2.2023

Accepted 30.01.2024

Изучение вариантов анатомии глубокой вены бедра с помощью не прямой КТ-флебографии

Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, И.Н. Шанаев, Р.М. Хашумов, К.С. Пшенникова

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Минздрава России

390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Резюме

Цель работы – оценить особенности анатомии глубокой вены бедра по данным КТ-флебографии. **Материал и методы.** В основу работы положены данные КТ-флебографии 100 конечностей 50 пациентов (женщин – 27, мужчин – 23, средний возраст – 39 лет, возрастной диапазон – 28–46 лет), полученные в 2021–2023 гг. Исследование выполнено по оригинальной методике (патент РФ № 2799023) на 128-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе, с толщиной срезов 0,5 мм, с внутривенным введением контрастного вещества. Оценивались диаметр глубокой вены бедра на различных уровнях, наличие дополнительных стволов и ее анастомозов с другими сегментами глубоких и поверхностных вен. **Результаты.** Истинное удвоение глубокой вены бедра встречается с частотой 6 %, анастомозы глубокой вены бедра с бедренно-подколенным сегментом глубоких вен – в 62 % случаях. В 13 % наблюдений обнаружена вариантная анатомия с прямым переходом бедренной или подколенной вены в глубокую вену бедра. **Заключение.** Данные о вариантной анатомии глубокой вены и ее притоков могут иметь практическое значение при необходимости диагностики или выбора методики оперативного вмешательства у пациентов с заболеваниями венозной системы нижних конечностей.

Ключевые слова: глубокая вена бедра, анастомоз, вариантная анатомия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Хашумов Р.М., e-mail: kardiokt@yandex.ru

Для цитирования: Калинин Р.Е., Сучков И.А., Шанаев И.Н., Хашумов Р.М., Пшенникова К.С. Изучение вариантов анатомии глубокой вены бедра с помощью не прямой КТ-флебографии. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(3):86–92. doi: 10.18699/SSMJ20240309

Study of variations in the anatomy of the deep femoral vein using indirect CT phlebography

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, I.N. Shanayev, R.M. Khashumov, K.S. Pshennikova

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov of Minzdrav of Russia

390026, Ryazan, Vysokovoltnaya st., 9

Abstract

Aim of the study was to evaluate the features of the anatomy of the deep vein of the femur according to CT-phlebography data. **Material and methods.** The data of CT-phlebography of 100 limbs of 50 patients (27 women, 23 men, mean age 39 years, age range 28–46 years) obtained in 2021–2023 were used as the basis of the work. The study was performed according to the original technique (patent of the Russian Federation N 2799023) on a 128-slice multispiral computed tomography scanner, with slice thickness of 0.5 mm, intravenous injection of contrast agent. The diameter of the femoral deep vein at different levels, the presence of additional trunks and its anastomoses with other segments of deep and superficial veins were evaluated. **Results.** True doubling of the femoral deep vein occurs with a frequency of 6 %, anastomoses of the femoral deep vein with the femoral-pubic segment of deep veins in 62 % cases. Variant anatomy with direct transition of the femoral or popliteal vein into the femoral deep vein occurs in 13 % of observations. **Conclusions.** The data on variant anatomy of the deep vein and its tributaries may be of practical importance when it is necessary to diagnose or choose the technique of surgical intervention in patients with venous diseases of the lower extremities.

Key words: deep femoral vein, anastomosis, variant anatomy.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Khashumov R.M., e-mail: kardiokt@yandex.ru

Citation: Kalinin R.E., Suchkov I.A., Shanayev I.N., Khashumov R.M., Pshennikova K.S. Study of variations in the anatomy of the deep femoral vein using indirect CT phlebography. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):86–92. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240309

Введение

В силу высокой распространенности заболеваний вен нижних конечностей флебологам нередко приходится встречаться с таким грозным осложнением, как тромбоз глубоких вен нижних конечностей и, в частности, с его атипичными локализациями, одним из вариантов которых является поражение глубокой вены бедра (ГВБ). Кроме того, в клинической практике очень важно оценить возможность компенсации венозного оттока как при тромбозе бедренной вены (БВ), так и при сформировавшейся посттромботической болезни. Однако в литературе практически нет данных о вариантах анатомии ГВБ и ее анастомозах.

ГВБ – главный приток БВ. Однако, согласно данным Дж. Фегана, БВ и ГВБ функционально совершенно равнозначны [1]. Это обеспечивается обширным бассейном ГВБ и широким соустьем ее в области паховой складки. Венозный отток осуществляется посредством медиальной и латеральной ветвей глубокой вены, а также с помощью нескольких прободающих вен. Образующийся в результате слияния перечисленных ветвей ствол ГВБ впадает в БВ, причем место этого слияния варьирует согласно различным источникам. Дж. Феган сообщает, что оно располагается на 5 см ниже паховой складки [1], по данным А.Н. Веденского и В.С. Савельева – чуть ниже, 6–8 см [2, 3], А.К. Ревской описывает его на расстоянии 8–9 см ниже паховой складки [4]. Важно отметить, что врачи ультразвуковой диагностики часто находят два ствола ГВБ, впадающие в БВ в пределах верхней трети бедра [5]. Нет единства авторов также относительно типов строения ГВБ и частоты их встречаемости: А.Н. Веденский обнаружил магистральный тип строения в 34 % случаев, рассыпной – с удвоением ГВБ – в 19 %, и промежуточный – в 47 %. Согласно данным Н. Dodd, одиночный крупный ствол ГВБ с крупными притоками (соответствует магистральному типу по А.Н. Веденскому) встречается в 16 %, удвоение ГВБ – в 72 % случаев [6]. Кроме того, практически нет данных относительно локализации анастомозов ГВБ и других отделов венозной системы нижних конечностей.

Современным стандартом исследования вен нижних конечностей является УЗИ, однако в от-

ношении ГВБ оно имеет ограничения в силу ее глубокого межмышечного расположения [7–10]. Противоречивые данные по анатомии ГВБ и трудности ее визуализации с помощью дуплексного сканирования побудили нас использовать методику не прямой компьютерной флебографии для оценки вариантной анатомии ГВБ.

Материал и методы

Работа осуществлялась на базе Рязанского областного кардиологического диспансера и одобрена локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (протокол № 14 от 11.04.2022). Всего в исследование включено 50 здоровых добровольцев (100 нижних конечностей). Критерием исключения являлось наличие сосудистой патологии ног, для чего все пациенты предварительно осматривались сосудистым хирургом и проходили дуплексное сканирование. Средний возраст обследуемых составил 39 лет, диапазон – 28–46 лет. Из 50 пациентов женщин – 27, мужчин – 23.

Исследование выполнено по оригинальной методике [11] на 128-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе Hitachi Scenaria (Hitachi, Япония), с толщиной срезов 0,5 мм. Внутривенно вводилось контрастное вещество ультравист 370 (йопромид, Bayer, ФРГ) со скоростью 3 мл/с из расчета 1,5 мл/кг. Задержка начала сканирования составляла 2 мин. Исследование проводилось при температуре в помещении не менее 25 °С, пациенту придавалось V-образное положение на спине: головной и ножной концы приподнимались под углом 30° с помощью специальных поддерживающих устройств; сканирование проводилось при выполнении пациентом пробы Вальсальвы. Оценка топографии вен в объеме выполнялась на рабочей станции сочетанием режимов MPR и MIP (с толщиной 15–25 мм, центр и ширина окна визуализации – соответственно 100 и 200 HU). При анализе результатов учитывался диаметр ГВБ на различных уровнях, наличие дополнительных стволов и/или удвоений, оценивались количество и размеры притоков глубокой вены, анастомозов с другими сегментами глубоких вен бедра.

Результаты представлены в виде среднего арифметического (M) и ошибки среднего арифметического (m), также указаны максимальные и минимальные значения.

Результаты

Диаметр и частота встречаемости ГВБ на различных уровнях представлены в табл. 1. ГВБ и ее притоки удовлетворительно визуализировались у всех пациентов на протяжении верхней и средней трети бедра, однако дистальнее калибр ее ветвей становится уже слишком мелким, и ГВБ определяется лишь у 26 % обследованных. Максимальный диаметр ГВБ составил 13 мм, минимальный – 1,5 мм. В пределах бедренного треугольника в 73 % наблюдений обнаружен второй венозный ствол ГВБ, впадающий с латеральной стороны отдельным устьем выше ее основного ствола, но чуть ниже устья глубокой артерии бедра. Кроме того, в двух наблюдениях выявлено два ствола ГВБ, впадающие в большую подкожную вену с латеральной стороны. Удвоение же основного ствола ГВБ встретилось гораздо реже, лишь в 6 % обследованных конечностей. В ГВБ впадает от двух до четырех подколенных вен с задне-латеральной поверхности бедра, в среднем 2,9

Таблица 1. Диаметр и частота визуализации ГВБ на различных уровнях согласно данным КТ-флебографии

Table 1. Diameter and incidence of deep femoral vein at different levels according to CT venography

Уровень	Частота визуализации, %	Диаметр, мм		
		$M \pm m$	Минимальный	Максимальный
Верхняя треть бедра	100	$6,7 \pm 1,5$	4	13
Средняя треть бедра	100	$5,0 \pm 1,5$	2	9
Нижняя треть бедра	26	$4,6 \pm 3,0$	1,5	10

(рис. 1). Интересно отметить, что в большинстве случаев на субфасциальном уровне определялось два ствола подколенной вены.

В 62 % наблюдений обнаружены анастомозы ГВБ с бедренно-подколенным сегментом глубо-

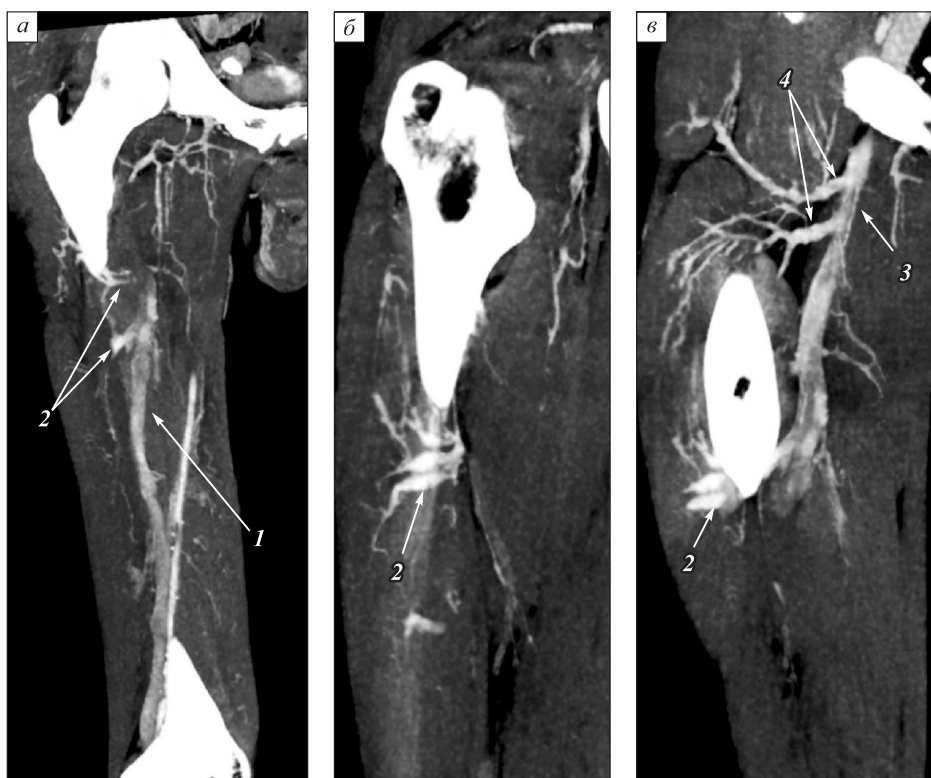


Рис. 1. КТ-флебография ГВБ (фронтальные срезы на разной глубине). 1 – ГВБ; 2 – перфорантные вены, связанные с ГВБ; 3 – общая БВ; 4 – латеральная огибающая бедренную кость вена

Fig. 1. CT venography of deep femoral vein (frontal slices at various depths). 1 – deep femoral vein; 2 – perforating veins connected with deep femoral vein; 3 – common femoral vein; 4 – lateral circumflex femoral vein

Таблица 2. Анастомозы ГВБ с бедренно-подколенным сегментом глубоких вен

Table 2. Anastomoses between deep femoral vein and femoropopliteal vein

Показатель	$M \pm m$	Минимальный	Максимальный
Длина анастомозов, мм	$54,4 \pm 25,1$	4	160
Диаметр анастомозов, мм	$4,0 \pm 1,6$	2	10
Угол соединения анастомозов, град	$59,5 \pm 33,6$	0	100
Локализация анастомозов (расстояние от медиального мыщелка бедра), мм	$111,3 \pm 22,7$	35	170

ких вен (табл. 2, рис. 2). Реже встречалась разновидность анастомоза в виде прямого перехода бедренной (подколенной) вены в ГВБ (13 % случаев) (рис. 3).

Обсуждение

Согласно данным классической анатомии, ГВБ представлены одним стволом [12–14]. Однако в литературе существуют данные о довольно высокой частоте встречаемости двух стволов ГВБ в пределах бедренного треугольника – более 80 % [15]. Действительно, при проведении дуплексного сканирования в большинстве случаев можно выявить дополнительный ствол ГВБ. Его описы-

вают как сосуд меньшего диаметра, впадающий с латеральной стороны общей БВ и несколько выше основного ствола ГВБ. В нашем исследовании подобная вена определялась в 73 % случаев, однако ее расположение под прямой мышцей бедра и наличие двух притоков, восходящего и нисходящего, заставляет идентифицировать ее как латеральную вену, окружающую бедренную кость, которая впадала в БВ самостоятельно. У двух пациентов эти два притока не слились в общий ствол латеральной вены и впадали в БВ самостоятельно.

Что касается анастомозов ГВБ и БВ, то в нашем исследовании анастомозы ГВБ с бедренно-



Рис. 2. Варианты анастомозов бедренной вены и ГВБ (стрелки)

Fig. 2. Variants of femoral vein and femoral deep vein anastomoses (arrows)



Рис. 3. Переход бедренной (подколенной) вены в ГВБ на уровне нижней трети бедра (а) и в подколенной области (б) (белые стрелки). 1 – БВ; 2 – ГВБ

Fig. 3. Transition of the femoral (popliteal) vein into the deep femoral vein at the level of the lower third of the thigh (a) and of the popliteal fossa (b) (white arrows). 1 – femoral vein; 2 – deep femoral vein

подколенным сегментом глубоких вен обнаружены в 62 % наблюдений. При этом реже всего, в 6 % случаев, наблюдался анастомоз ГВБ и подколенной вены, а самым распространенным вариантом следует признать анастомоз ГВБ и БВ в нижней трети бедра. Анастомозы с БВ чрезвычайно разнились по диаметру (от 1 до 8 мм) и локализации (от 60 до 170 мм относительно медиального мыщелка бедра). В 13 % случаев мы наблюдали соединение ГВБ и бедренно-подколенного сегмента глубоких вен крупным анастомозом, более 5 мм, с острым углом, что расценивалось как вариантная анатомия бедренных сосудов, так как БВ была гипоплазирована.

Следует отметить, что все пациенты, включенные в исследование, были без венозной патологии, поэтому частота встречаемости у пациентов с хроническими заболеваниями вен может быть значительно выше, а диаметр больше. С

практической же точки зрения данные о вариантной анатомии ГВБ, ее подкожных притоков и анастомозов могут быть важны при диагностике пациентов с тромбозами глубоких и поверхностных вен; так, тромбы могут «переходить» на ГВБ, и, соответственно, она может становиться дополнительным источником эмболоопасной части тромба [16]. Сведения об анастомозах ГВБ и бедренной (подколенной) вены могут быть необходимы при проведении оперативной коррекции глубокого рефлюкса [17, 18]. Кроме того, именно их наличие может объяснять изолированную недостаточность подколенной вены и перфорантных вен у пациентов с варикозной болезнью [19].

Выводы и заключение

1. Истинное удвоение ГВБ встречается с частотой 6 %.
2. Анастомозы ГВБ с бедренно-подколенным сегментом глубоких вен выявляются в 62 % случаев.
3. В 13 % наблюдений встречается вариантная анатомия с прямым переходом бедренной или подколенной вены в ГВБ.

Данные о вариантной анатомии ГВБ и ее притоков могут иметь практическое значение при необходимости диагностики или выбора методики оперативного вмешательства у пациентов с заболеваниями венозной системы нижних конечностей.

Список литературы

1. Феган Дж. Варикозная болезнь. Компрессионная склеротерапия. М.: НЦССХ, 1997. 82 с.
2. Веденский А.Н. Варикозная болезнь. Л.: Медицина, 1983. 207 с.
3. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. Флебология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 660 с.
4. Ревской А.К., Жураев Т.Ж. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1982. 230 с.
5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Шанаев И.Н., Хашумов Р.М., Корбут В.С. Два редких варианта анатомии сосудов бедренного треугольника у одного пациента: клиническое наблюдение. *Рос. мед.-биол. вестн.* 2023;31(1):127–136. doi: 10.17816/PAVLOVJ109525
6. Dodd H. The pathology and surgery of the veins of the lower limb. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1976. 323 p.
7. Ревшвили А.Ш., Игнатьев И.М., Градусов Е.Г., Чупин А.В., Адырхаев З.А. Современные методы диагностики хронических заболеваний вен. М.: РМАНПО, 2020. 77 с.

8. Лишов Д.Е., Бойко Л.В., Золотухин И.А., Илюхин Е.А., Каторкин С.Е., Березко М.П., Айдаев С.С., Виноградов Р.А., Гужков О.Н., Ефремова О.И., ... Кириенко А.И. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. Рекомендации экспертов Ассоциации флебологов России. *Флебология*. 2021; 15(4):318–340. doi: 10.17116/flebo202115041318
9. Камаев А.А., Булатов В.Л., Вахрамьян П.Е., Волков А.М., Волков А.С., Гаврилов Е.К., Головина В.И., Ефремова О.И., Иванов О.О., Илюхин Е.А., ... Сучков И.А. Варикозное расширение вен. *Флебология*. 2022;16(1):41–108. doi: 10.17116/flebo20221601141
10. Упоров М.М. Современное состояние проблемы лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(4):471–490. doi: 10.23888/HMJ2022104471-490
11. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Хашумов Р.М., Шанаев И.Н., Пшенникова К.С. Способ исследования глубокой бедренной вены и ее анастомозов с бедренной веной с помощью мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием. Пат. 2799023 РФ; опубл. 30.04.2023.
12. Литвиненко Л.М. Сосудисто-нервные комплексы тела человека. М.: Олимп-Бизнес, 2011. 304 с.
13. Гайворонский И.В. Нормальная анатомия человека. СПб.: СпецЛит, 2020. 564 с.
14. Zygmunt J., Pichot O., Dauplaise T. Venous ultrasound. London: CRC Press, 2013. 192 p.
15. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Шанаев И.Н. Клиническая анатомия глубоких сосудов бедра области бедренного треугольника. *Ангиол. и сосуд. хирургия*. 2021;27(1):17–23. doi: 10.33529/ANGIO2021107
16. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Шанаев И.Н., Хашумов Р.М. Алгоритм исследования глубоких бедренных сосудов с помощью ультразвукового дуплексного ангиосканирования. *Неотлож. мед. помощь*. 2022;(14):676–682. doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-4-676-682
17. Cronenwett J., Johnston K. Rutherford's vascular surgery. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2014. 3115 p.
18. Игнатьев И.М. Реконструктивная хирургия посттромботической болезни. Казань: Медицина, 2017. 172 с.
19. Зубарев А.Р., Градусов Е.Г., Кривошеева Н.В. Роль и место ультразвуковой и рентгеноконтрастной флебографии в диагностике клапанной недостаточности бедренно-подколенного сегмента. Актуальность вопроса в патогенезе варикозной болезни. *Мед. визуализ.* 2006;(2):118–122.
20. Vedenskiy A.N. Varicose disease. Leningrad: Meditsina, 1983. 207 p. [In Russian].
21. Savelyev V.S., Gologorsky V.A., Kirienko A.I. Phlebology. Guide for doctors. Moscow: Meditsina, 2001. 660 p. [In Russian].
22. Revskoy A.K., Zhuraev T.Zh. Chronic venous insufficiency of the lower extremities. Tomsk, Tomsk University Publ., 1982. 230 p. [In Russian].
23. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., Shanayev I.N., Khashumov R.M., Korbut V.S. Two rare anatomical variants of femoral triangle vessels in one patient: case report. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(1):127–136. [In Russian]. doi: 10.17816/PAV-LOVJ109525
24. Dodd H. The pathology and surgery of the veins of the lower limb. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1976. 323 p.
25. Revishvili A.Sh., Ignatiev I.M., Gradusov E.G., Chupin A.V., Adyrkhaev Z.A. Modern methods of chronic vein diseases diagnostic. Moscow: RMANPO, 2020. 77 p. [In Russian].
26. Lishov D.E., Boyko L.V., Zolotukhin I.A., Ilyukhin E.A., Katorkin S.E., Berezko M.P., Aydaev S.S., Vinogradov R.A., Guzhkov O.N., Efremova O.I., ... Kirienko A.I. Duplex ultrasound of lower limbs venous system. Russian Phlebology Association Expert Panel Report. *Flebologiya = Phlebology*. 2021;15(4):318–340. [In Russian]. doi: 10.17116/flebo202115041318
27. Kamaev A.A., Bulatov V.L., Vakhratyan P.E., Volkov A.M., Volkov A.S., Gavrilo E.K., Golovina V.I., Efremova O.I., Ivanov O.O., Ilyukhin E.A., ... Suchkov I.A. Varicose veins. *Flebologiya = Phlebology*. 2022;16(1):41–108. [In Russian]. doi: 10.17116/flebo20221601141
28. Uporov M.M. The current state of treatment of superficial thrombophlebitis of lower extremities. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) = Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(4):471–490. [In Russian]. doi: 10.23888/HMJ2022104471-490
29. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Khashumov R.M., Shanayev I.N., Pshennikova K.S. Method of investigation of the deep femoral vein and its anastomoses with the femoral vein using multispiral computed tomography with intravenous contrasting. Patent 2799023 RF; published 30.04.2023. [In Russian].
30. Litvinenko L.M. Neurovascular complexes of the human body. Moscow: Olymp-Business, 2011, 304 p. [In Russian].
31. Gaivoronsky I.V. Normal human anatomy. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2020. 564 p. [In Russian].
32. Zygmunt J., Pichot O., Dauplaise T. Venous ultrasound. London: CRC Press, 2013. 192 p.
33. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., Shanayev I.N. Clinical anatomy of deep femoral vessels in the area of femoral triangle. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*.

References

1. Fegan J.J. Varicose veins. Compression sclerotherapy. Moscow: NTSSSH, 1997. 82 p. [In Russian].

gery. 2021;27(1):17–23. [In Russian]. doi: 10.33529/ANGIO2021107

16. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., Shanayev I.N., Khashumov R.M. Algorithm for the study of deep femoral vessels using ultrasound duplex angioscanning. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' = Emergency Medical Care*. 2022;(14):676–682. [In Russian]. doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-4-676-682

17. Cronenwett J., Johnston K. Rutherford's vascular surgery. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2014. 3115 p.

18. Ignatiev I.M. Reconstructive surgery for post-thrombotic disease. Kazan: Meditsina, 2017. 172 p. [In Russian].

19. Zubarev A.R., Gradusov E.G., Krivosheeva N.V. Role and place of ultrasonography and x-ray phlebography in diagnosis of a valvular insufficiency in femoro-popliteal segment. An urgency of the question at varicose disease. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization*. 2006;(2):118–122. [In Russian].

Сведения об авторах:

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0817-9573, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

Сучков Игорь Александрович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1292-5452, e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

Шанаев Иван Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8967-3978, e-mail: c350@yandex.ru

Хашумов Руслан Майрбекович, ORCID: 0000-0002-9900-0363, e-mail: kardiokt@yandex.ru

Пшенникова Кристина Сергеевна, ORCID: 0000-0002-4541-2653, e-mail: pshennikowa.kris@yandex.ru

Information about authors:

Roman E. Kalinin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0817-9573, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

Igor A. Suchkov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1292-5452, e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

Ivan N. Shanaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8967-3978, e-mail: c350@yandex.ru

Ruslan M. Khashumov, ORCID: 0000-0002-9900-0363, e-mail: kardiokt@yandex.ru

Kristina S. Pshennikova, ORCID: 0000-0002-4541-2653, e-mail: pshennikowa.kris@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.12.2023

После доработки 21.02.2024

После повторной доработки 12.03.2024

Принята к публикации 13.03.2024

Received 04.12.2023

Revision received 21.02.2024

Second revision received 12.03.2024

Accepted 13.03.2024

Изменение морфологического профиля лиц юношеского возраста г. Пензы и Пензенской области за 15 лет

О.В. Калмин, Д.А. Лукьяненко

Пензенский государственный университет
440026, г. Пенза, ул. Красная, 40

Резюме

Определение физического развития населения регионов достаточно удобно в рамках выявления уровня общественного здоровья, при этом весьма актуально отслеживание изменений физического здоровья лиц юношеского возраста, вступающих в репродуктивную фазу жизни, в зависимости от периодов развития страны. Цель настоящего исследования заключалась в выявлении достоверных изменений морфологического профиля лиц юношеского возраста г. Пензы и Пензенской области за 15 лет. **Материал и методы.** Объектом исследования явились 492 человека обоего пола в возрасте от 16 лет до 21 года, родившихся и постоянно проживающих в г. Пензе и населенных пунктах Пензенской области, разделенных на две группы согласно году рождения (1-я группа – 1986–1990 гг., 2-я группа – 1999–2004 гг. рождения). Проводилась антропометрия и соматометрия по методу В.В. Бунака с последующим сравнительным анализом статистических показателей. Для сравнительной оценки уровня физического развития и выявления достоверных отличий между двумя группами использовали методы индексов: массы тела, Рорера, Эрисмана, Пинье, Рис-Айзенка, Таннера. **Результаты и их обсуждение.** По результатам исследования сделан вывод, что у пензенцев 1999–2004-х годов рождения по сравнению с предшественниками произошло достоверное увеличение изученных абсолютных антропометрических параметров с одновременным укорочением длины кисти и голени. Среди представителей современной молодежи региона при сравнении с группой 1986–1990-х гг. рождения в 2,2 раза выросло число лиц с мезоморфией, в 1,5 раза – число лиц с избыточной массой тела, в 1,3 раза – количество индивидуумов с узкой грудной клеткой, в 1,2 раза – число случаев низкой степени физического развития, пикнического типа (по результатам вычисления индекса Рис-Айзенка) и людей с недостаточной массой тела, в то же время в 1,1 раза возросло количество нормостеников (по результатам вычисления индекса Пинье). **Заключение.** Сравнительный анализ показал достоверные изменения в конституции автохтонов Пензенского региона юношеского возраста за 15 лет.

Ключевые слова: антропометрия, соматометрия, юношеский возраст, физическое развитие, соматотип.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Лукьяненко Д.А., e-mail: lukjanenkodanila@yandex.ru

Для цитирования: Калмин О.В., Лукьяненко Д.А. Изменение морфологического профиля лиц юношеского возраста г. Пензы и Пензенской области за 15 лет. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):93–99. doi: 10.18699/SSMJ20240310

Changes in the morphological profile of adolescents in Penza and Penza region over 15 years

O.V. Kalmin, D.A. Lukyanenko

Penza State University
440026, Penza, Krasnaya st., 40

Abstract

Determining the physical development of the population of the regions is quite convenient within the framework of identifying the level of public health, while it is very important to track changes in the physical health of adolescents entering the reproductive phase of life, depending on the periods of development of the country. The aim of this study was to identify significant changes in the morphological profile of adolescents in Penza and Penza region over 15 years. **Material and methods.** The object of the study were 492 people of both sexes, 16 to 21 years of age, born and

permanently residing in Penza and settlements of Penza region, divided into two groups according to the year of birth (group 1 – born in 1986–1990, 2 group – born in 1999–2004). Anthropometry and somatometry were carried out by the method of V.V. Bunak with subsequent comparative analysis of statistical indicators. For a comparative assessment of the level of physical development and identification of significant differences between the two groups, the following index methods were used: body mass, Rohrer, Erisman, Pignet, Rees-Eysenck, Tanner. **Results and discussion.** Based on the results of the study, it was concluded that Penza residents of 1999–2004 birth, compared with predecessors, there was a significant increase in the studied absolute anthropometric parameters with a simultaneous shortening of the hand and shin length. Among the representatives of the modern youth of the region, when compared with the group of 1986–1990 birth, the number of people with mesomorphy increased by 2.2 times, the number of people with overweight – by 1.5 times, the number of individuals with a narrow chest – by 1.3 times, the number of cases of a low degree of physical development, hypersthenic type (according to the results of calculating the Rees-Eysenck index) – by 1.2 times, at the same time the number of normosthenics increased by 1.1 times (according to the results of calculating the Pignet index). **Conclusions.** Comparative analysis showed significant changes in the constitution of the autochthons of Penza region of adolescents over 15 years.

Key words: anthropometry, somatometry, adolescence, physical development, somatotype.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Lukyanenko D.A., e-mail: lukjanenkodanila@yandex.ru

Citation: Kalmin O.V., Lukyanenko D.A. Changes in the morphological profile of adolescents in Penza and Penza region over 15 years. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):93–99. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240310

Введение

В последние годы отмечается тенденция к исследованию сомато- и антропометрических показателей различных групп населения в силу развития профилактической медицины. Достаточно выделить несколько аспектов для понимания важности данной тенденции, к примеру, оценка риска развития заболеваний при проведении профилактических осмотров, во время которых выполняется обязательное антропометрическое исследование с последующим определением индекса массы тела и выделением групп риска. На основании полученных данных массовых исследований населения происходит оценка общественного здоровья, благодаря которой выявляют тренды здоровья и потенциальные проблемы для последующего формирования стратегии общественного здравоохранения. В частности, весьма важно изучение данных характеристик у лиц юношеского возраста, так как здесь сосредоточен значительный потенциал для развития здорового образа жизни и профилактики различных соматических и психических заболеваний [1–3]. Однако для полной картины уровня физического развития населения такой географически, социально и исторически огромной страны, как Россия, наиболее применим региональный метод исследования, в рамках которого удобно выделять группы, анализировать возможные перемены антропологического профиля за определенный промежуток времени, выявлять тенденции и определять их причины [4–6]. Сравнительный анализ результатов исследований, выполненных локализованными в различных климатогеографических регио-

нах страны авторами, весьма интересен с точки зрения выявления причин тех или иных характерных особенностей физического профиля коренного населения, что дает возможность, к примеру, предусмотреть изменения в здоровье людей, мигрирующих в данные регионы на постоянное место жительства.

Следует отметить, что сравнительный анализ изменения уровня физического развития лиц юношеского возраста во временном аспекте развития нашей страны в рамках отдельного региона достаточно актуален, так как в литературе отсутствуют структурированные исследования данной тематики. Цель настоящего исследования – выявление достоверных изменений морфологического профиля лиц юношеского возраста г. Пензы и Пензенской области за 15 лет.

Материал и методы

С целью определения общих тенденций выполнен сравнительный анализ изменений физического профиля юношеского населения Пензенского региона за 15 лет без отдельного выделения гендерных групп. Первую группу исследования составили лица юношеского возраста г. Пензы и Пензенской области (использованы результаты антропометрических исследований 253 человек, 110 юношей и 143 девушки в возрасте от 16 лет до 21 года ($18,8 \pm 1,2$ года) 1986–1990 гг. рождения). Во вторую группу вошли 239 человек (97 юношей и 142 девушки), обследованных в рамках антропологического исследования на протяжении 2020–2021 гг. на базе кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Пензенский государственный уни-

верситет», возрастом 16–21 года ($18,4 \pm 0,9$ года) 1999–2004 гг. рождения [7].

Критериями включения в исследование являлись следующие факторы: обследуемые лица рождены в периоды 1986–1990 гг. (1-я группа) и 1999–2004 гг. (2-я группа), являлись уроженцами и постоянными жителями г. Пензы и населенных пунктов Пензенской области на протяжении не менее трех поколений, возраст 16–21 год на момент исследования, подписали согласие на добровольное проведение исследования. Критериями исключения служило несоответствие вышеперечисленным условиям. Соматометрия проводилась по рекомендациям В.В. Бунака, полученные данные вносились в специальные антропометрические бланки. В рамках исследования выполнены измерения 41 абсолютного антропометрического показателя с помощью стандартного инструментария: напольные электронные весы Scarlett SC-BS33E036 (кг, погрешность 100 г), ростомер РП Эконом (см, погрешность 4 мм), большой толстотный циркуль КАФА 500 (мм, погрешность 0,5 мм) и скользящий циркуль КАФА (мм, погрешность 0,5 мм), сантиметровая измерительная лента из ПВХ (см, погрешность 0,5 см), с предварительной проверкой для исключения влияния инструментальной погрешности на достоверность исследования. Для сравнительного анализа использовали 12 параметров: рост стоя, масса тела, длина плеча, длина предплечья, длина кисти, ширина плеч, окружность грудной клетки, поперечный диаметр грудной клетки, межгребневой диаметр таза, длина бедра, длина голени, высота стопы. Для сравнительной оценки уровня физического развития применяли методы индексов: индекс массы тела (Кетле II), Рорера, Эрисмана, Пинье, Риса – Айзен-

ка и Таннера. Выбор пал на данную группу индексов в связи с тем, что они позволяют рассмотреть выборки с разных аспектов физического развития [8–10].

Для определения нормальности распределения использовали критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильных интервалов ($Me [Q1; Q3]$), для оценки различий использовали соответственно t -критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Номинальные данные сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Значимость различий оценивали с помощью критерия Манна – Уитни и считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

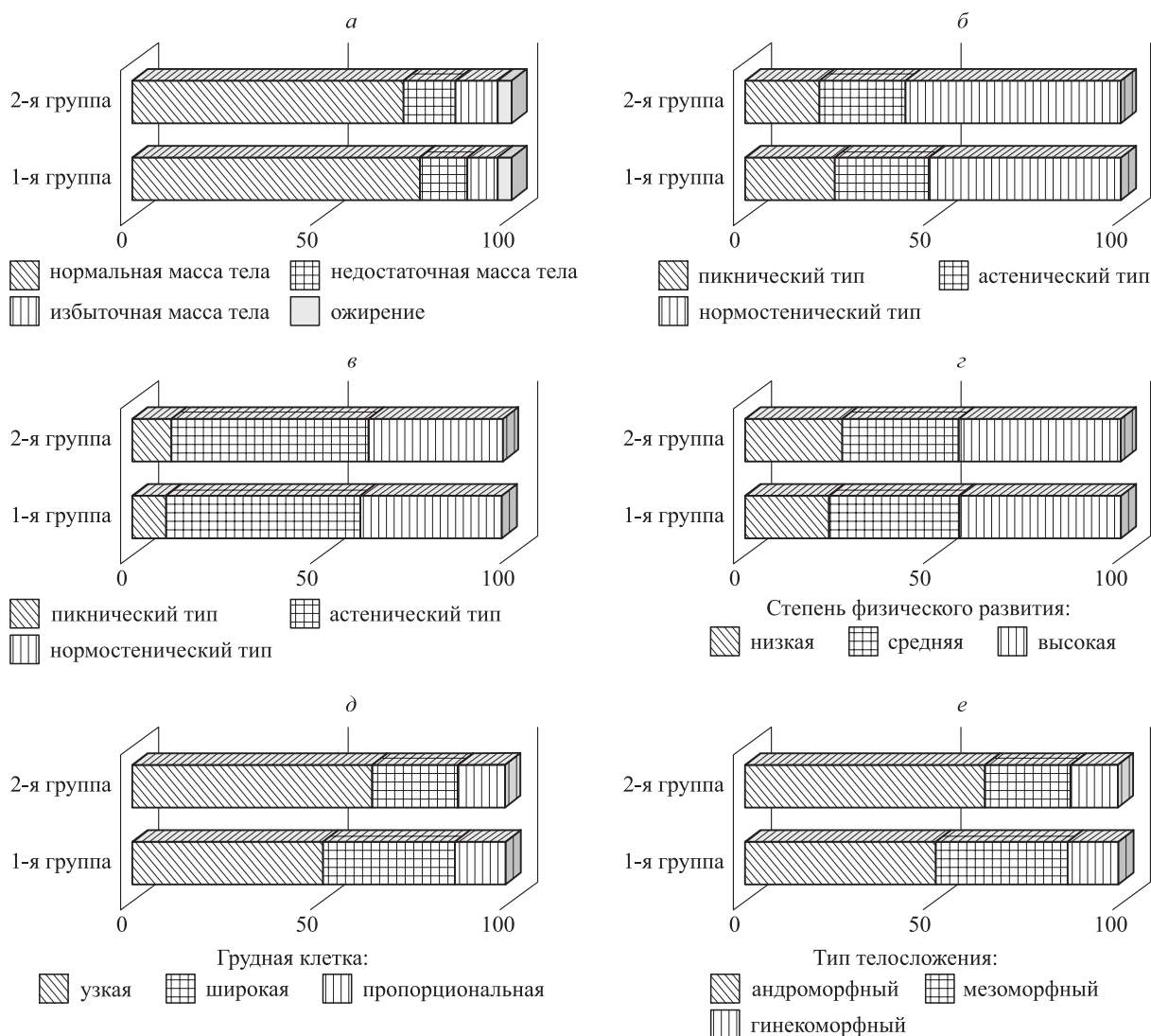
Отмечалось достоверное увеличение абсолютных антропометрических параметров у представителей 2-й группы ($p < 0,05$): рост стоя на 1,4 %, масса тела на 1,6 %, длина плеча на 3,0 %, длина предплечья на 4,8 %, ширина плеч на 5,3 %, поперечный диаметр груди на 1,9 %, межгребневой диаметр таза на 8,6 %, длина бедра на 5,8 %, высота стопы на 10 % больше аналогичных параметров представителей 1-й группы, в то время как уменьшилась длина кисти и голени (на 1,1 и 7,4 % соответственно). Недостоверными признаны отличия в окружности груди и талии ($p > 0,05$) (таблица).

Антропометрические параметры лиц юношеского возраста
Anthropometric parameters of adolescents

Параметр	1-я группа			2-я группа			p
	Min	Max	$M \pm m /$ $Me [Q1; Q2]$	Min	Max	$M \pm m /$ $Me [Q1; Q2]$	
Рост стоя, см	149,0	195,5	$168,6 \pm 0,5$	154,0	202,0	$171,0$ [164,0; 179,0]	0,001
Масса тела, кг	42,6	120,0	$61,0 [54,0; 68,0]$	43,0	116,0	$62,0 [56,0; 73,0]$	0,012
Длина предплечья, см	21,0	34,0	$25,7 [30,2; 33,0]$	20,0	42,0	$27,0 [25,3; 28,4]$	0,000
Длина кисти, см	15,0	22,7	$18,2 [17,5; 19,0]$	15,0	21,0	$18,0 [17,0; 19,0]$	0,004
Ширина плеч, см	26,4	48,5	$36,0 [33,5; 39,7]$	31,5	52,0	$38,0 [37,0; 40,5]$	0,000
Окружность груди, см	65,0	121,0	$87,5 \pm 0,6$	70,0	113,6	$87,0 [82,0; 92,0]$	0,779
Поперечный диаметр груди, см	19,0	38,6	$26,0 [24,0; 28,2]$	20,6	40,0	$26,5 [25,0; 29,0]$	0,042
Окружность талии, см	57,0	107,0	$72,0 [66,0; 77,4]$	57,0	120,0	$73,0 [66,6; 78,0]$	0,598
Межгребневой диаметр таза, см	20,00	35,00	$26,5 [25,0; 28,0]$	20,0	45,0	$29,0 [27,0; 31,5]$	0,000
Длина бедра, см	32,00	53,6	$40,5 \pm 0,2$	32,0	62,0	$43,0 [39,0; 48,0]$	0,000
Длина голени, см	31,0	53,6	$43,2 \pm 0,2$	27,5	52,0	$40,0 [38,0; 43,0]$	0,000
Высота стопы, см	4,4	11,1	$6,3 [6,0; 7,0]$	3,0	12,0	$7,0 [6,0; 7,9]$	0,002

При сравнении индекса массы тела (Кетле II) установлено, что за исследуемый период времени в 1,2 раза увеличилось число субъектов с недостаточной и в 1,5 раза с избыточной массой тела ($p = 0,0784$), в то время как незначительно снизилось количество лиц с ожирением и нормальной массой тела ($p > 0,05$) (рисунок, а). Значимых изменений соматотипов по результатам расчетов индекса Пинье в схеме М.В. Черноруцкого не выявлено (рисунок, б), так же как и конституциональной морфологии по результатам расчета индекса Риса – Айзенка (рисунок, в). Сравнительная оценка гармоничности физического развития представителей Пензенской области, рожденных

в различные исторические промежутки развития региона, показала неизменное лидерство лиц с высокой степенью физического развития (рисунок, г). Сопоставление полученных в результате исследования двух групп расчетов индекса Эрисмана показало изменение пропорциональности грудной клетки в популяции региона: так, в течение 15 лет преобладающим типом грудной клетки стала узкая грудная клетка (в 1,3 раза чаще встречается среди представителей 2-й группы, чем среди лиц, рожденных в 1986–1990 гг., $p = 0,0018$); широкогрудых и имеющих пропорциональную грудную клетку юношей и девушек стало в 1,5 ($p = 0,0016$) и 1,1 раза меньше соответственно



Сравнение результатов вычисления индекса Кетле II (а), Пинье (б), Риса – Айзенка (в), Рорера (г), Эрисмана (д) и Таннера (е) у лиц юношеского возраста г. Пензы и Пензенской области; по горизонтальной оси – доля лиц, %
Comparison of the results of calculating the Quetelet II (a), Pigneur (б), Rees – Eysenck (в), Rohrer (г), Erisman (д) and Tanner index (e) in adolescents of Penza and the Penza region; horizontal axis – share of persons, %

(рисунок, д). Степень соматической половой дифференциации уроженцев г. Пензы и Пензенской области сместилась в сторону мезоморфии: преобладание данного типа телосложения возросло более чем двукратно среди юношей и девушек 1999–2004 гг. рождения по сравнению с предшественниками ($p = 0,0000$); смещение произошло в большей степени за счет уменьшения доли гинекморфии (в 1,7 раза, $p = 0,0000$), тогда как доля андроморфии не изменилась (рисунок, е).

Результаты сравнения двух групп доказывают произошедшие за 15 лет изменения морфологического профиля лиц юношеского возраста Пензенского региона. Представители поколения, рожденные в 1999–2004 гг., имели достоверно большие широтные и продольные размеры туловища и конечностей, за исключением произошедшего укорочения длины кисти и голени. Следствием изменений антропометрических показателей явились различия между двумя сравниваемыми группами в оценочных индексах: за 15 лет выявились признаки феномена акселерации современных юношей и девушек Пензенской области по сравнению со сверстниками 1986–1990 годов рождения из-за достоверного увеличения массы тела, длины тела, ширины плеч, поперечного диаметра грудной клетки и межреберного диаметра таза пензенцев. Несколько выросло число лиц с избыточной массой тела, молодежь региона стала более узкогрудой и мезоморфной, оставалось неизменным преобладание высокой степени физического развития. Сравнительный анализ с группой лиц юношеского возраста Краснодарского края, с целью выявления возможного регионального отличия, выявил, что рост стоя представителей Пензенского региона, рожденных в 1999–2004 гг., не превысил значения, установленные для кубанских юношей и девушек (171,0 [164,0; 179,0] и 172,52 ± 0,5 см соответственно), равно как и масса тела (62,0 [56,0; 73,0] и 68,35 ± 0,7 кг соответственно), ширина плеч (38,0 [37,0; 40,5] и 40,02 ± 0,22 см соответственно), окружность грудной клетки (87,0 [82,0; 92,0] и 90,36 ± 0,49 см соответственно), окружность талии (73,0 [66,6; 78,0] и 74,82 ± 0,53 см соответственно). Одновременно с этим отмечалось превышение межреберного диаметра таза представителей Пензы над представителями Краснодарского края (29,0 [27,0; 31,5] и 25,73 ± 0,13 см соответственно) [11]. Результаты исследования в целом подтверждают феномены акселерации и децелерации, происходящие в морфологической картине популяции современной молодежи, при-

чинами которых, видимо, являются урбанизация, научно-технический прогресс и изменение культуры питания [12–14].

Заключение

Сравнительный анализ показал достоверные изменения в конституции автохтонов Пензенского региона юношеского возраста за 15 лет. Произошло увеличение изученных антропометрических параметров юношей и девушек 1999–2004 годов рождения по сравнению со сверстниками 1986–1990 гг. с одновременным укорочением кисти и голени. Характерно увеличение в 1,5 раза случаев избыточной массы тела, в 1,3 раза участились случаи наличия узкой грудной клетки и более чем двукратно увеличилось число мезоморфов среди представителей 2-й группы. Результаты данного сравнительного исследования позволяют выявить тенденцию к изменению уровня физического развития юношей и девушек России на примере региона во временном аспекте с дальнейшим выделением достоверных причин данных изменений для использования в практической и теоретической медицине.

Список литературы

1. Никитюк Д.Б., Николенко В.Н., Хайруллин Р.М., Миннибаев Т.Ш., Чава С.В., Алексеева Н.Т. Антропометрический метод и клиническая медицина. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2013;2(2):10–14.
2. Изатулин В.Г., Карабинская О.А., Лебединский В.Ю., Калягин А.Н. Особенности физического развития юношей с учетом их этнических различий. *Сиб. науч. мед. ж.* 2018;152(1):28–33.
3. Колокольцев М.М. Конституциональная характеристика девушек-студенток Прибайкалья по индексу полового диморфизма. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2016;(5):281.
4. Кононец И.Е., Адаева А.М., Уралиева Ч.К. Особенности вегетативного гомеостаза и физического развития подростков, проживающих в условиях низкогорья Кыргызстана. *Биол. и интегратив. мед.* 2021;(6):155–161.
5. Торшин В.И., Якунина Е.Б., Северин А.Е., Желудкова Е.М., Батоцыренова Т.Е. Влияние климатогеографических условий на антропометрические и функциональные показатели у студентов. *Экол. человека.* 2012;9:23–25.
6. Николаев В.Г., Синдеева Л.В. Опыт изучения формирования морфофункционального статуса населения Восточной Сибири. *Сарат. науч.-мед. ж.* 2010;6(2):238–241.

7. Калмин О.В., Галкина Т.Н. Антропометрия лиц юношеского возраста Пензенского региона. Пат. 2018621799 РФ; опублик. 16.11.2018.

8. Пашкова И.Г., Гайворонский И.В., Никитюк Д.Б. Соматотип и компонентный состав тела взрослого человека. СПб.: СпецЛит, 2019. 159 с.

9. Тегако Л., Кметинский Е. Антропология. М.: Новое знание, 2004. 400 с.

10. Шейх-Заде Ю.Р., Байбаков С.Е., Бахарева Н.С., Чупрунова Н.С. Критический анализ индекса массы тела. *Морфология*. 2014;145(3):223.

11. Афанасиевская Ю.С. Антропометрические параметры и распределение соматотипов у лиц юношеского возраста Краснодарского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2011.

12. Синдеева Л.В., Николаев В.Г., Казакова Г.Н., Штейнердт С.В. Компонентный состав тела как показатель физического здоровья молодежи (на примере студентов медицинского вуза). *Вестн. Красноярск. гос. пед. ун-та*. 2012;(1):398–401.

13. Сафоновкова Е.В. Возрастная динамика тотальных размеров тела лиц конца XX – начала XXI века различных соматических типов и вариантов биологического развития. *Вестн. Смол. гос. мед. акад.* 2019;18(2):35–43.

14. 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 детей и подростков (обзорная статья). *Бюл. мед. науки*. 2019;(1):14–20. doi: 10.31684/2541-8475.2019.1(13).14-20

References

1. Nikityuk D.B., Nikolenko V.N., Hajrullin R.M., Minnibaev T.Sh., Chava S.V., Alekseeva N.T. The anthropometric method and clinical medicine. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2013;2(2):10–14. [In Russian].

2. Izatulin V.G., Karabinskaya O.A., Lebedinskiy V.Yu., Kalyagin A.N. The features of youth physical development with regard to their ethnic differences. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;152(1):28–33. [In Russian].

3. Kolokol'tsev M.M. Constitutional characteristic of the coeds of the Baikal region on the index of the sexual dimorphism. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2016;(5):281. [In Russian].

4. Kononets I.E., Adaeva A.M., Uralieva Ch.K. Features of vegetative homeostasis and the physical development of adolescents, of Kyrgyzstan living in

low-mountain conditions. *Biologicheskaya i integrativnaya meditsina = Biological and Integrative Medicine*. 2021;(6):155–161. [In Russian].

5. Torshin V.I., Yakunina E.B., Severin A.E., Zheludkova E.M., Batotsyrenova T.E. Influence of climatic and geographical conditions on anthropometric and functional indices of students. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2012;9:23–25. [In Russian].

6. Nikolaev V.G., Sindeeva L.V. Experience of studying of formation the morpho-functional status of the population of Eastern Siberia. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;6(2):238–241. [In Russian].

7. Kalmin O.V., Galkina T.N. Anthropometry of adolescents in the Penza region. Patent 2018621799 RF; published 16.11.2018. [In Russian].

8. Pashkova I.G., Gajvoronskiy I.V., Nikityuk D.B. Somatotype and component composition of the body of an adult. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2019. 159 p. [In Russian].

9. Tegako L., Kmetinskiy E. Anthropology. Moscow: Novoe znanie, 2004. 400 p. [In Russian].

10. Sheykh-Zade Yu.R., Baybakov S.E., Bakhareva N.S., Chuprunova N.S. Critical analysis of the body mass index. *Morfologiya = Morphology*. 2014;145(3):223. [In Russian].

11. Afanasievskaya Yu.S. Anthropometric parameters and distribution of somatotypes in adolescents in the Krasnodar region: abstract of thesis ... cand. med. sci. Volgograd, 2011. [In Russian].

12. Sindeeva L.V., Nikolaev V.G., Kazakova G.N., Shtejnerdt S.V. Body composition as indicator of physical health of youth (on the example of students-girls of medical high school). *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta imeni Viktora Petrovicha Astaf'yeva = Bulletin of Krasnoyarsk State Pedagogical University named after Viktor Petrovich Astafyev*. 2012;(1):398–401. [In Russian].

13. Safonenkova E.V. Age dynamics of total body size of persons of the end of XX – beginning of XXI century of different somatic types and variants of biological development. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(2):35–43. [In Russian].

14. Saldan I.P., Filippova S.P., Zhukova O.V., Shved O.I., Pashkov A.P., Potseluev N.Yu., Shul'ts K.V., Nagornyak A.S. Current trends in changes of physical development indicators of children and adolescents. *Byulleten' meditsinskoy nauki = Bulletin of Medical Science*. 2019;(1):14–20. [In Russian]. doi: 10.31684/2541-8475.2019.1(13).14-20

Сведения об авторах:

Калмин Олег Витальевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4084-967X, e-mail: ovkalmin@gmail.com

Лукьяненко Данила Александрович, ORCID: 0000-0002-0558-2017, e-mail: lukjanenkodanila@yandex.ru

Information about the authors:

Oleg V. Kalmin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4084-967X, e-mail: ovkalmin@gmail.com

Danila A. Lukyanenko, ORCID: 0000-0002-0558-2017, e-mail: lukjanenkodanila@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.07.2023

После доработки 20.02.2024

Принята к публикации 15.04.2024

Received 05.07.2023

Revision received 20.02.2024

Accepted 15.04.2024

Полиморфизм гена рецептора окситоцина (*OXTR* rs53576) и характеристики поведения у подростков

К.В. Афоничева, М.В. Смольникова, М.В. Шубина, С.Ю. Терещенко

НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН»
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

Резюме

Подростковый период является одним из самых сложных в жизни человека. На поведение подростка оказывает влияние множество факторов, в том числе социальная среда, внутренние установки и гормональный фон. Одним из важных гормонов, способных изменять поведение, является окситоцин – чрезвычайно важный просоциальный нейрпептид, который влияет на установление социальных связей с раннего возраста. Влияние окситоцина на психоэмоциональное состояние достаточно индивидуально и может зависеть от возраста, пола, этнокультурных факторов, социального окружения, наличия стрессовых факторов, особенностей личности. Результаты исследований свидетельствуют о взаимосвязи между повышенной концентрацией окситоцина и наличием развитых социальных контактов. Целью исследования было выявление ассоциации между психосоциальными характеристиками у подростков разного пола и полиморфизмом rs53576 гена рецептора окситоцина. **Материал и методы.** Выполнено психологическое и генетическое тестирование подростков 11–18 лет, проживающих на территории Ангара-Енисейского макрорегиона. Оценка психического здоровья проводилась с помощью русскоязычной версии опросника «Сильные стороны и трудности» Р. Гудмана. **Результаты и их обсуждение.** Генотип AA rs53576 *OXTR* чаще встречается у мальчиков, чем у девочек (соответственно 20,8 и 14,3 %, $p = 0,03$). Ранее показана ассоциация аллеля A rs53576 *OXTR* с нарушениями социального поведения и депрессией. У мальчиков – носителей генотипа AA rs53576 *OXTR*, наблюдаются значимо большие баллы (пограничные значения) по шкалам «Эмоциональные симптомы» и «Проблемы общения со сверстниками» по сравнению с носителями генотипов GA и GG. **Заключение.** Доказательства различающихся индивидуальных психосоциальных последствий высокой активности окситоцинергической системы в зависимости от контекста социального окружения позволило сформулировать «гипотезу социальной значимости окситоцина». Проблемы в общении со сверстниками у подростков с выраженной социальной эмпатией и альтруистическими личностными характеристиками могут быть успешно преодолены. Во многом здесь способны помочь как общая направленность педагогического процесса в сторону одобрения просоциального поведения, так и социально значимые личности, которых подростки могут воспринимать как пример для подражания.

Ключевые слова: окситоцин, полиморфизм, *OXTR*, опросник SDQ, оценка поведения, подростки, просоциальное поведение, эмоциональные проблемы, гиперактивность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках плановой темы № 121022600087-7 государственного задания для НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН».

Автор для переписки: Смольникова М.В., e-mail: smarinv@yandex.ru

Для цитирования: Афоничева К.В., Смольникова М.В., Шубина М.В., Терещенко С.Ю. Полиморфизм гена рецептора окситоцина (*OXTR* rs53576) и характеристики поведения у подростков. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):100–107. doi: 10.18699/SSMJ20240311

Polymorphic variants of the oxytocin receptor gene (*OXTR* rs53576) and psychosocial characteristics in adolescent

K.V. Afonicheva, M.V. Smolnikova, M.V. Shubina, S.Yu. Tereshchenko

Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk Scientific Center of SB RAS
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3g

Abstract

Adolescence is one of the most difficult period in the person's life. Adolescent behavior is influenced by many factors, including the social environment, internal attitudes and hormonal levels. One of the important hormones that can change behavior is oxytocin – an extremely important prosocial neuropeptide that influences social bonding from an early age. The effect of oxytocin on the psycho-emotional state is quite individual and may depend on age, gender, ethnocultural factors, social environment, the presence of stress factors, and personality traits. The results of the studies indicate the relationship between the increased concentration of oxytocin and the presence of developed social contacts. The aim of this work was to identify an association between psychosocial characteristics in adolescent of different gender and rs53576 polymorphism of the oxytocin receptor gene. **Material and methods.** Psychological and genetic testing of adolescents aged 11–18 living in the territory of the Angara-Yenisei macroregion was carried out. Mental health assessment was carried out using the Russian version of the questionnaire “Strengths and difficulties” by R. Goodman. **Results and discussion.** The rs53576 *OXTR* AA genotype is more frequent in boys than in girls (20.8 % vs. 14.3 %, $p = 0.03$). The association of the rs53576 *OXTR* A allele with social behavior disorders and depression was previously shown. Boys carrying the AA genotype have significantly higher scores (borderline values) on the scales of “Emotional symptoms” and “Problems communicating with peers” compared with carriers of the GA and GG genotypes. **Conclusions.** Evidences of differing individual psychosocial consequences of high activity of the oxytocinergic system, depending on the context of the social environment, allowed us to formulate the “hypothesis of the social significance of oxytocin”. Problems in communication with peers in adolescents with pronounced social empathy and altruistic personal characteristics can be successfully overcome. Both the general orientation of the pedagogical process towards the approval of prosocial behavior, and socially significant personalities, whom adolescents can perceive as an example to follow, can help in many ways.

Key words: oxytocin, polymorphism, *OXTR*, Strengths and Difficulties Questionnaire, behavior assessment, adolescents, prosocial behavior, emotional problems, hyperactivity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Financing: The work was carried out within the framework of the planned topic No. 121022600087-7 of the state task for the Research Institute of Medical Problems of the North of Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of SB RAS”.

Correspondence author: Smolnikova M.V., e-mail: smarinv@yandex.ru

Citation: Afonicheva K.V., Smolnikova M.V., Shubina M.V., Tereshchenko S.Yu. Polymorphic variants of the oxytocin receptor gene (*OXTR* rs53576) and psychosocial characteristics in adolescent. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):100–107. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240311

Введение

Большинство подростков испытывают проблемы в сфере общения. Этому может способствовать множество причин, наиболее частой из которых являются особенности личности. Своеобразие интровертной личности заключается в акцентировании на собственных внутренних переживаниях и связанной с этим изоляции от других людей. Экстравертные личности больше обращены в сторону восприятий, чем представлений, находятся в постоянном поиске новых переживаний и легко поддаются влиянию окружения [1]. В списке причин, по которым подростки испытывают трудности в общении, находятся застенчивость и робость. Подростки, подверженные чувству одиночества, также испытывают сложности коммуникации в обществе. Отсутствие необходимого общения со сверстниками сказывается на формировании личности, изолируя ее от интересов и стремлений общества [2]. В подростковом возрасте именно посредством общения происходит усвоение общечеловеческо-

го опыта, формирование самосознания и духовных потребностей, нравственных и эстетических чувств. В связи с этим чрезвычайно важна диагностика нарушений социальных отношений среди подростков.

Первичная оценка психического здоровья детей в мировой практике осуществляется с помощью скрининговых опросников, одним из которых является опросник «Сильные стороны и трудности» психиатра Р. Гудмана (the Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ) [3]. Показано, что результаты тестирования с использованием данного опросника положительно коррелируют с данными клинических обследований [4].

Окситоцин представляет собой нейропептид, который в основном синтезируется в магнотеллюлярных нейронах паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса [2]. Путем подавления активности нейроэндокринной оси стресса или прямого действия на нейроны он облегчает внутривидовые социальные контакты у млекопитающих [5]. У детей допубертатного возраста показана позитивная корреляция между

уровнем окситоцина и тесными взаимодействиями с родителями, привязанностью к ним [6], проявлением щедрости [7], большей визуальной фиксацией на выражении лица собеседника [8]. Показано воздействие окситоцина на психоэмоциональную сферу человека, он является одним из факторов, обуславливающих страх и тревожность [9], участвует в формировании отношений между матерью и ребенком, оказывает влияние на проявление расстройств аутистического спектра [10].

Высвобождение окситоцина происходит в ответ на психологические, физиологические и социальные стимулы. Регуляция экспрессии гормона осуществляется посредством соматодендритного высвобождения [11]. Несмотря на разнообразие оказываемых им эффектов, пока выявлен только один тип рецептора к окситоцину (OXTR, oxytocin receptor), который относится к I классу семейства трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком [12], и представлен семью трансмембранными доменами, среди которых наиболее функционально важными являются второй и шестой, а также внутриклеточная петля [12]. OXTR главным образом расположен на мембранах клеток миоэпителиальных клеток молочных желез млекопитающих [13], выявляется также в клетках сердечной мышцы, на эндотелии сосудов, в почечном эпителии млекопитающих, гипоталамусе, аденогипофизе [14].

Ген *OXTR* локализуется на хромосоме 3p25–3p26.2. В настоящее время активно исследуется однонуклеотидный полиморфизм rs53576 гена *OXTR* в третьем интроне, приводящий к замене аллеля G на A [15]. Он является «функциональным», описана ассоциация вариантов аллелей с экспрессией кодируемого белка. Предположительно, вариант G rs53576 сопряжен с низким уровнем метилирования и, соответственно, более интенсивной транскрипцией гена, усиленной экспрессией OXTR и повышенным уровнем социальной чувствительности [16, 17]. Имеются данные о его связи с фенотипами, близкими к изучаемым в работе: с момента открытия структуры гена *OXTR* [18] многочисленные исследования были сосредоточены на связи между полиморфизмами гена *OXTR* и различными аспектами физиологии и поведения человека. Полиморфизм гена *OXTR* ассоциирован с девиантным поведением, а также влияет на антисоциальное поведение и ассоциируется с активной, но не с реактивной агрессией [18]. Различия в гене *OXTR* могут влиять на психоэмоциональные особенности [19]. Так, исследователей интересует связь аллельных вариантов гена *OXTR* с психическими расстройствами [20], их взаимодействие с факторами окружающей

среды [21], а также с индивидуальными различиями социального поведения [22].

Наличие аллеля G свидетельствует о повышенной способности справляться с подавленными психологическими состояниями. Так, в соответствии с результатами психологических тестов и опросников, носители данного аллеля обладают более высокой самооценкой, силой воли и оптимистичным взглядом на жизнь [23], в то время как носители редкого аллеля A предрасположены к развитию депрессии и чаще находятся в тоскливом состоянии [22]. Ряд исследований свидетельствует об ассоциации аллеля A с нарушениями социального и материнского поведения [24], полиморфизма rs53576 *OXTR* с проблемным поведением и взаимоотношением с родителями [25], агрессивным поведением и плохой переносимостью стресса у подростков [26], склонностью к суицидальному поведению [27], синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [28]. Поскольку окситоцин – гормон доверия и эмоциональной привязанности, его выработка зависит от множества факторов [29]. Кроме этого многофакторные механизмы регуляции экспрессии гена *OXTR* обуславливают сложность в интерпретации данных и связанную с этим разрозненность полученных результатов. Проведение популяционных исследований в аспекте изучения распространения вариантов генотипов и аллелей полиморфного локуса rs53576 гена *OXTR* в сочетании с тестированием на определение нервно-психических расстройств позволит выявить наличие ассоциации между определенными вариантами данного полиморфизма и пограничными психическими расстройствами у подростков.

В этой связи актуальным является изучение особенностей распределения полиморфизма гена *OXTR* в группе русских подростков Ангаро-Енисейского макрорегиона с учетом половозрастного распределения и психосоциальных особенностей.

Материал и методы

Выполнено психологическое и генетическое тестирование 631 подростка 11–18 лет (259 мальчиков и 372 девочки) в крупных городах Ангаро-Енисейского макрорегиона. В соответствии с анкетными данными все обследованные и их родители относили себя к русским. Исследование одобрено этическим комитетом ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН» (протокол № 6 от 06.11.2012). Сбор материала для исследования и психологическое тестирование проводились в 13 общеобразовательных школах, классы для тестирования выбирались случайным образом. Каж-

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей rs53576 OXTR, % (n)

Table 1. Frequencies of genotypes and alleles OXTR rs53576, % (n)

Генотип и аллель	Подростки Ангаро-Енисейского макрорегиона, n = 631 (1)	Европеоиды, n = 503 (2)	Азиаты, n = 504 (3)	p
GG	37,2 (235)	40,8 (205)	12,1 (61)	$p_{1-3} < 0,001$
GA	45,8 (289)	48,3 (243)	45,8 (231)	$p > 0,05$
AA	17,0 (107)	10,9 (55)	42,1 (212)	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} < 0,001$
G	60,1 (759)	64,9 (653)	35,0 (353)	$p_{1-2} = 0,020$
A	39,9 (503)	35,1 (353)	65,0 (655)	$p_{1-3} < 0,001$

Примечание. Данные по популяциям мира приведены согласно ресурсу Ensembl.org [31].

дый испытуемый был уведомлен о добровольности и анонимности исследования, получено информированное согласие от участников либо от их родителей. Все подростки отвечали на вопросы опросника SDQ [3] и сдавали образцы слюны в специальный контейнер (Saliva DNA Collection and Preservation Devices Dx, Norgen Biotek Corp., Канада). Геномную ДНК выделяли из образца с помощью набора D1Atom DNA Prep 100 (кат. № D 1024, GenLab, Россия). Варианты полиморфизма rs53576 OXTR определяли с помощью ПЦР в реальном времени с использованием амплификатора Rotor-Gene 6000 (Qiagen, Германия). Генотипирование проводили по технологии TaqMan, применяя зонды и праймеры по протоколу производителя («ДНК-синтез», Россия).

В работе использовался адаптивный вариант опросника «Сильные стороны и трудности» М.В. Денисовой [30], который включает 25 пунктов для оценки поведенческих и эмоциональных трудностей детей и подростков в возрасте от 4 до 17 лет. По результатам опроса выявлялось наличие проблем в рамках пяти шкал: «Просоциальное поведение», «Эмоциональные симптомы», «Проблемы с поведением», «Гиперактивность» и «Проблемы общения со сверстниками». Ответы оценивались по 3-балльной шкале (0 – неверно; 1 – отчасти верно; 2 – верно), в зависимости от количества баллов значения по каждой шкале интерпретировались как нормальные, пограничные и отклоняющиеся: по шкале «Просоциальное поведение» нормальными значениями являются 6–10 баллов, пограничными – 4–5 баллов, отклоняющимися – 0–3 балла, по шкалам «Эмоциональные симптомы», «Проблемы с поведением», «Гиперактивность» и «Проблемы со сверстниками» – соответственно 0–3, 4–5, 6–10; 0–2, 3, 4–10; 0–5, 6, 7–10; 0–3, 4, 5–10. Путем суммирования баллов последних четырех шкал рассчитывается результирующая шкала – общий балл Гудмана (общая оценка сложности), по которой нормаль-

ными значениями являются 0–14 баллов, пограничными – 15, отклоняющимися – 16–40 баллов.

Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1–Q3]), номинальные данные – в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследования (n, %), для оценки различий между группами использовали соответственно критерий Манна – Уитни и точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

В результате проведенного исследования полиморфизма rs53576 гена OXTR у подростков получены частоты аллелей, соответствующие распределению аллелей в европеоидных популяциях, что позволяет говорить о европеоидном происхождении исследуемой в работе выборки (табл. 1). Сравнительный анализ показал, что у девочек реже, чем у мальчиков, встречается генотип AA и чаще – аллельный вариант G (табл. 2).

Тестирование подростков с использованием опросника SDQ позволило установить наличие статистически значимых различий между мальчиками и девочками по шкалам «Просоциальное поведение», «Общий балл Гудмана», «Эмоциональ-

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей rs53576 OXTR у мальчиков и девочек, % (n)

Table 2. Frequencies of genotypes and alleles OXTR rs53576 in boys and girls, % (n)

Генотип и аллель	Мальчики, n = 259 (1)	Девочки, n = 372 (2)	p*
GG	36,7 (95)	37,6 (140)	$p > 0,05$
GA	42,5 (110)	48,1 (179)	
AA	20,8 (54)	14,3 (53)	$p_{1-2} = 0,030$
G	57,9 (300)	61,7 (459)	$p > 0,05$
A	42,1 (218)	38,3 (285)	

Таблица 3. Показатели шкал SDQ у подростков в зависимости от пола, баллы

Table 3. SDQ scale scores in adolescents of depending on gender, score

Шкала	Общая выборка, n = 631	Мальчики, n = 259 (1)	Девочки, n = 372 (2)	P_{1-2}
Просоциальное поведение	11 [7–15]	10 [6–14]	12 [8–16]	< 0,001
Проблемы с поведением	3 [1–5]	2 [1–3]	4 [2–6]	0,514
Эмоциональные симптомы	3 [2–5]	3 [2–4]	3 [2–5]	< 0,001
Гиперактивность	3 [1–4]	3 [1–4]	2 [1–4]	< 0,001
Проблемы общения со сверстниками	7 [6–9]	7 [5–8]	8 [6–9]	0,089
Общий балл Гудмана	2 [1–3]	2 [1–3]	2 [1–3]	< 0,001

ные симптомы» и «Гиперактивность» (табл. 3). В зависимости от генотипа rs53576 OXTR у мальчиков и девочек по шкалам «Просоциальное поведение», «Общий балл Гудмана», «Гиперактивность» и «Проблемы общения со сверстниками» не выявлено значимых отличий (табл. 4), в то время как по шкалам «Эмоциональные симптомы» и «Проблемы общения со сверстниками» у мальчиков – носителей разных генотипов rs53576 OXTR, наблюдались достоверные отличия.

Обсуждение

Поведение подростка зависит от окружения, индивидуальных особенностей характера, гормонального фона и других внешних и внутренних факторов. Существует динамика взаимосвязи между высокой продукцией окситоцина и развитием отношений внутри общества. Влияние социально-образовательных и этнокультурных факторов на регуляцию окситоцинергической системы продемонстрировано в ряде исследований [32, 33], показана выраженная связь полиморфизма rs53576 OXTR с психосоциальным и эмоциональным статусом у подростков и молодых людей [27, 34]. Тем не менее некоторые исследователи приво-

дят иные результаты; так, в работе T.S. Conner et al. не обнаружена ассоциация между этнической принадлежностью, полом, вариантами полиморфизма rs53576 гена OXTR и рядом эмоциональных черт и состояний [35]. Это говорит о важности изучения особенностей распределения частоты аллельных вариантов и их взаимосвязи с другими характеристиками в отдельно взятой популяции. Кроме этого, учитывая противоречивые результаты исследований, мы полагаем, что необходимо учитывать модели взаимодействия генов и окружающей среды, возраста и гендерных характеристик.

Взаимосвязь между психосоциальными особенностями личности и высокой активностью окситоцинергической системы в зависимости от контекста социального окружения предложена S.G. Shamay-Tsoory et al. в «гипотезе социальной значимости окситоцина» [36]. Авторы обращают внимание на исключительно полезную роль окситоцина в отношении психосоциальных особенностей индивидуума. В работах S.G. Shamay-Tsoory et al. [36], S.M. van Anders et al. [37], J.A. Bartz et al. [38], R. Feldman et al. [39] подтверждается возможность влияния возраста, пола, этнической принадлежности, социального окружения и дру-

Таблица 4. Показатели шкал SDQ в зависимости от генотипов OXTR (rs53576) у мальчиков и девочек, баллы

Table 4. SDQ scale scores depending on OXTR (rs53576) genotypes in boys and girls, score

Генотип и аллель		Просоциальное поведение	Проблемы с поведением	Эмоциональные симптомы	Гиперактивность	Проблемы общения со сверстниками	Общий балл Гудмана
Мальчики (n = 259)	GG (n = 95)	6 [5–8]	2 [1–3]	2 [2–4]	3 [2–5]	3 [2–4]	11 [8–16]
	GA (n = 110)	7 [5–8]	2 [1–3]	2 [0–3,5]	3 [2–5]	2 [1–3]	10 [7–13]
	AA (n = 54)	7 [5–8]	2 [1–3]	3 [2–5]	3 [1–5]	3 [2–5]	12 [6–16]
	p	0,967	0,696	0,017	0,614	0,034	0,24
Девочки (n = 372)	GG (n = 140)	7 [5–9]	2 [1–4]	3 [2–6]	4 [3–5]	2 [1–4]	13 [19–18]
	GA (n = 179)	7 [6–9]	3 [1–4]	4 [2–6]	3 [2–5]	2 [1–4]	13 [8–18]
	AA (n = 53)	7 [6–8]	2 [1–3]	4 [3–6]	4 [2–5]	3 [2–4]	12 [10–18]
	p	0,424	0,114	0,68	0,651	0,565	0,897

гих факторов на проявление психосоциальных особенностей на поведение.

Распределение полиморфизма rs53576 гена *OXTR* у подростков Ангара-Енисейского макрорегиона, полученное в настоящей работе, соответствует распределению аллелей в европеоидных популяциях мира. Отмечено, что вариант G, ассоциированный с высокой экспрессией гена *OXTR*, преобладает в европеоидных популяциях (65 %), тогда как у восточных азиатов (Китая, Японии и Вьетнама) его частота составляет 35 % [31]. В исследованной нами когорте подростков частота аллеля G составляет в среднем 60 %, а аллеля A, соответственно, 40 %. Показано, что частота генотипа AA *OXTR* rs53576 у мальчиков значимо выше, чем у девочек, хотя частота аллеля A значимо не различается между мальчиками (42 %) и девочками (38 %). В литературе указывается на ассоциацию аллельного варианта A с депрессией и нарушением социального поведения [22, 24].

В ходе исследования были получены результаты тестирования подростков с использованием опросника SDQ по пяти шкалам, показаны некоторые значимые различия между девочками и мальчиками по шкалам «Просоциальное поведение», «Общий балл Гудмана», «Эмоциональные симптомы» и «Гиперактивность». Наиболее интересно изучение психоэмоциональных особенностей у подростков в зависимости от наличия того или иного варианта функционального полиморфизма rs53576 *OXTR*. Нами показаны статистически значимые отличия по шкалам «Эмоциональные симптомы» и «Проблемы общения со сверстниками» у мальчиков, но не у девочек. Носители генотипа AA rs53576 имеют большее количество баллов по сравнению с носителями других двух генотипов с хотя бы одним аллелем G. Тем не менее все значения по указанным шкалам имеют лишь граничащее с нормой значение.

Проявление отклонений в поведении и наличие эмоциональных расстройств сопутствуют друг другу, что сопровождается снижением успеваемости подростков в учебных заведениях и, таким образом, в конечном счете, приводят к снижению приспособленности к окружающей среде.

Поскольку возникновение депрессии обусловливается множеством факторов, для профилактики депрессивных состояний у подростков и снижения риска развития депрессии во взрослом возрасте необходимо способствовать развитию доверительных отношений между подростками и преподавателями в школе, улучшению качества сна подростков, увеличению разнообразия физической активности, а также контролировать соблюдение правильного питания с преобладанием в рационе детей подросткового возраста нежир-

ного белка, свежих фруктов и овощей [40]. Кроме этого в помещениях образовательных учреждений, где подростки проводят большую часть дня, должно быть качественное освещение и приятная цветовая гамма, что имеет важное значение в профилактике депрессии.

Заключение

В данном исследовании изучены особенности распределения вариативности гена рецептора окситоцина *OXTR* в группе русских подростков Ангара-Енисейского макрорегиона с учетом половозрастного распределения, а также психосоциальных особенностей. Выявлены значимые различия в шкалах «Эмоциональные симптомы» и «Проблемы общения со сверстниками» у мальчиков, причем у носителей генотипа AA полиморфного локуса rs53576 *OXTR* значения были пограничными, при определенных негативных внешних факторах способными перейти в отклоняющиеся. Можно резюмировать, что проявление эмоциональных расстройств и отклоняющееся от нормы поведение подростков генетически опосредовано, в том числе вариантами полиморфизма rs53576 *OXTR*, ассоциированного со склонностью к развитию депрессивных состояний, девиантным поведением, а также влияет на антисоциальное поведение.

Список литературы / References

1. Tao Y., Cai Y., Rana C., Zhong Y. The impact of the Extraversion-Introversion personality traits and emotions in a moral decision-making task. *Personal. Individ. Differ.* 2020;158(1):109840. doi: 10.1016/j.paid.2020.109840
2. Власов В.С. Сфера общения подростков как фактор социализации в подростковом возрасте. *Инновационная наука.* 2021;(5):188–193.
3. Vlasov V.S. The sphere of communication of adolescents as a factor of socialization in adolescence. *Innovatsionnaya nauka = Innovative Science.* 2021;(5):188–193. [In Russian].
4. Goodman R. The strengths and difficulties questionnaire: a research note. *J. Child. Psychol. Psychiatry.* 1997;38(5):581–586. doi: 10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x
5. Hall C.L., Guo B., Valentine A.Z., Groom M.J., Daley D., Sayal K., Hollis C. The validity of the strengths and difficulties questionnaire (SDQ) for children with ADHD symptoms. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218518. doi: 10.1371/journal.pone.0218518
6. Гербек Ю.Э., Гулевич Р.Г., Шепелева Д.В., Гриневич В.В. Окситоцин: козволюция человека и доместичированных животных. *Вавил. ж. генет. и селекции.* 2016;20(2):220–227. doi: 10.18699/VJ16.145

- Gerbek Yu.E., Gulevich R.G., Shepeleva D.V., Grinevich V.V. Oxytocin: co-evolution of humans and domesticated animals. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016; 20(2):220–227. [In Russian]. doi: 10.18699/VJ16.145
6. Feldman R., Gordon I., Influs M., Gutbir T., Ebsstein R.P. Parental oxytocin and early caregiving jointly shape children's oxytocin response and social reciprocity. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(7):1154–1162. doi: 10.1038/npp.2013.22
7. Dal Monte O., Noble P.L., Turchi J., Cummins A., Averbeck B.B. CSF and blood oxytocin concentration changes following intranasal delivery in macaque. *PLoS One*. 2014;9(8):e103677. doi: 10.1371/journal.pone.0103677
8. Nishizato M., Fujisawa T.X., Kosaka H., Tomoda A. Developmental changes in social attention and oxytocin levels in infants and children. *Sci. Rep*. 2017;7(1):2540. doi: 10.1038/s41598-017-02368-x
9. Jones C., Barrera I., Brothers S., Ring R., Wahlestedt C. Oxytocin and social functioning. *Dialogues Clin. Neurosci*. 2017;19(2):193–201. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/cjones
10. Yamasue H., Domes G. Oxytocin and autism spectrum disorders. *Curr. Top. Behav. Neurosci*. 2018;35:449–465. doi: 10.1007/7854_2017_24
11. Love T.M. Oxytocin, motivation and the role of dopamine. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2014;119:49–60. doi: 10.1016/j.pbb.2013.06.011
12. Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н., Анисимов К.Ю. Окситоциновые рецепторы (Обзор литературы). Ч. 1. *Вестн. Урал. мед. акад. науки*. 2018;15(3):470–487. doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-470-487
- Tsirkin V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N., Anisimov K.Yu. Oxytocin receptors (literature review). P. 1. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2018;15(3):470–487. [In Russian]. doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-470-487
13. Kimura T., Saji F., Nishimori K., Ogita K., Nakamura H., Koyama M., Murata Y. Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. *J. Mol. Endocrinol*. 2003;30(2):109–115. doi: 10.1677/jme.0.0300109
14. McKay E.C., Counts S.E. Oxytocin receptor signaling in vascular function and stroke. *Front. Neurosci*. 2020;14(25):574499. doi: 10.3389/fnins.2020.574499
15. Saphire-Bernstein S., Way B.M., Kim H.S., Sherman D.K., Taylor S.E. Oxytocin receptor gene (OXTR) is related to psychological resources. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011;108(37):15118–15122. doi: 10.1073/pnas.1113137108
16. Bell A.F., Carter C.S., Steer C.D., Golding J., Davis J.M., Steffen A.D., Rubin L.H., Lillard T.S., Gregory S.P., Harris J.C., Connelly J.J. Interaction between oxytocin receptor DNA methylation and genotype is associated with risk of postpartum depression in women without depression in pregnancy. *Front. Genet*. 2015;6:243. doi: 10.3389/fgene.2015.00243
17. Krueger F., Parasuraman R., Iyengar V., Thornburg M., Weel J., Lin M., Clarke E., McCabe K., Lipsky R.H. Oxytocin receptor genetic variation promotes human trust behavior. *Front. Hum. Neurosci*. 2012;6:4. doi: 10.3389/fnhum.2012.00004
18. Butovskaya M., Rostovtseva V., Butovskaya P., Burkova V., Dronova D., Filatova V., Sukhodolskaya E., Vasiliev V., Mesa T., Rosa A., Lazebny O. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs53576) and digit ratio associates with aggression: comparison in seven ethnic groups. *J. Physiol. Anthropol*. 2020;39(1):20. doi: 10.1186/s40101-020-00232-y
19. The human protein atlas. OXTR protein expression summary. Available at: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000180914-OXTR>
20. Cataldo I., Azhari A., Lepri B., Esposito G. Oxytocin receptors (OXTR) and early parental care: An interaction that modulates psychiatric disorders. *Res. Dev. Disabil*. 2018;82:27–38. doi: 10.1016/j.ridd.2017.10.007
21. Caspi A., Moffitt T.E. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci*. 2006;7(7):583–590. doi: 10.1038/nrn1925
22. Choi D., Tsuchiya K.J., Takei N. Interaction effect of oxytocin receptor (OXTR) rs53576 genotype and maternal postpartum depression on child behavioural problems. *Sci. Rep*. 2019;9(1):7685. doi: 10.1038/s41598-019-44175-6
23. Li J., Zhao Y., Li R., Broster L.S., Zhou C., Yang S. Association of oxytocin receptor gene (OXTR) rs53576 polymorphism with sociality: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131820. doi: 10.1371/journal.pone.0131820
24. Kogan A., Saslow L.R., Impett E.A., Oveis C., Keltner D., Rodrigues Saturn S. Thin-slicing study of the oxytocin receptor (OXTR) gene and the evaluation and expression of the prosocial disposition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011;108(48):19189–19192. doi: 10.1073/pnas.1112658108
25. Szymanska M., Schneider M., Chateau-Smith C., Nezelof S., Vulliez-Coady L. Psychophysiological effects of oxytocin on parent–child interactions: A literature review on oxytocin and parent–child interactions. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2017;71(10):690–705. doi: 10.1111/pcn.12544
26. Kaiser S., Kyrrestad H., Fossum S. Cyberbullying status and mental health in Norwegian adolescents. *Scand. J. Psychol*. 2020;61(5):707–713. doi: 10.1111/sjop.12656
27. Parris M.S., Grunebaum M.F., Galfalvy H.C., Andronikashvili A., Burke A.K., Yin H., Min E., Huang Y.Y., Mann J.J. Attempted suicide and oxytocin-related gene polymorphisms. *J. Affect. Disord*. 2018;238:62–68. doi: 10.1016/j.jad.2018.05.022

28. Demirci E., Özmen S., Öztö D.B. Relationship between impulsivity and serum oxytocin in male children and adolescents with attention-deficit and hyperactivity disorder: a preliminary study. *Noro Psikiyatr. Ars.* 2016;53(4):291–295. doi: 10.5152/npa.2015.10284
29. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Окситоцин – нейрого르몬 доверия и эмоциональной привязанности: влияние на поведение у детей и подростков. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2019; 119(12):148–153. doi: 10.17116/jnevro2019119121148
- Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. Oxitocin is a hormone of trust and emotional attachment: the influence on behavior of children and adolescents. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(12):148–153. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro2019119121148
30. Денисова М.В. Диагностический комплекс «Диагностика эмоционального состояния обучающихся в образовательных организациях». Режим доступа: <http://www.zhgz-zresurs.ru/index.php/socio/sopr/kopilka/shnor/pedagog>
- Denisova M.V. Diagnostic complex “Diagnostics of the emotional state of students in educational organizations”. Available at: <http://www.zhgz-zresurs.ru/index.php/socio/socio-sopr/kopilka/shnor/pedagog> [In Russian].
30. Goodman A., Lamping D.L., Ploubidis G.B. When to use broader internalising and externalising subscales instead of the hypothesised five subscales on the strengths and difficulties questionnaire (SDQ): data from British parents, teachers and children. *J. Abnorm. Child. Psychol.* 2010;38(8):1179–1191. doi: 10.1007/s10802-010-9434-x
31. Ensembl genome browser. 2023. Available at: <https://www.ensembl.org/index.html>
32. Doom J.R., Doyle C.M., Gunnar M.R. Social stress buffering by friends in childhood and adolescence: Effects on HPA and oxytocin activity. *Soc. Neurosci.* 2017;12(1):8–21. doi: 10.1080/17470919.2016.1149095
33. Sun R., Vuillier L., Deakin J., Kogan A. Oxytocin increases emotional theory of mind, but only for low socioeconomic status individuals. *Heliyon.* 2020;6(3):e03540. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03540
34. Shao D., Zhang H.H., Long Z.T., Li J., Bai H.Y., Li J.J., Cao F.L. Effect of the interaction between oxytocin receptor gene polymorphism (rs53576) and stressful life events on aggression in Chinese Han adolescents. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;96:35–41. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.06.002
35. Conner T.S., McFarlane K.G., Choukri M., Riordan B.C., Flett J.A.M., Phipps-Green A.J., Topless R.K., Merriman M.E., Merriman T.R. The oxytocin receptor gene (OXTR) variant rs53576 is not related to emotional traits or states in young adults. *Front. Psychol.* 2018;9:2548. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02548
36. Shamay-Tsoory S.G., Abu-Akel A. The social salience hypothesis of oxytocin. *Biol. Psychiatry.* 2016;79(3):194–202. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.020
37. van Anders S.M., Goodson J.L., Kingsbury M.A. Beyond “oxytocin = good”: neural complexities and the flipside of social bonds. *Arch. Sex. Behav.* 2013;42(7):1115–1118. doi: 10.1007/s10508-013-0134-9
38. Bartz J.A., Zaki J., Bolger N., Ochsner K.N. Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends Cogn. Sci.* 2011;15(7):301–309. doi: 10.1016/j.tics.2011.05.002
39. Feldman R., Monakhov M., Pratt M., Ebstein R.P. Oxytocin pathway genes: evolutionary ancient system impacting on human affiliation, sociality, and psychopathology. *Biol. Psychiatry.* 2016;79(3):174–184. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.008
40. Liu X.Q., Guo Y.X., Zhang W.J., Gao W.J. Influencing factors, prediction and prevention of depression in college students: A literature review. *World J. Psychiatry.* 2022;12(7):860–873. doi: 10.5498/wjp.v12.i7.860

Сведения об авторах:

Афоничева Ксения Васильевна, ORCID: 0000-0002-5006-0429, e-mail: kseniya.kopylova@yandex.ru
Смольникова Марина Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9984-2029, e-mail: smarinv@ya.ru
Шубина Маргарита Викторовна, ORCID: 0000-0002-6724-1058, e-mail: marg-shubina@mail.ru
Терещенко Сергей Юрьевич, д.м.н, проф., ORCID: 0000-0002-1605-7859, e-mail: legise@mail.ru

Information about the authors:

Kseniya V. Afonicheva, ORCID: 0000-0002-5006-0429, e-mail: kseniya.kopylova@yandex.ru
Marina V. Smolnikova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9984-2029, e-mail: smarinv@ya.ru
Margarita V. Shubina, ORCID: 0000-0002-6724-1058, e-mail: marg-shubina@mail.ru
Sergey Yu. Tereshchenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1605-7859, e-mail: legise@mail.ru

Поступила в редакцию 29.10.2023

После доработки 14.12.2023

Принята к публикации 06.02.2024

Received 20.10.2023

Revision received 14.12.2023

Accepted 06.02.2024

Кардиоваскулярная и вегетативная адаптация организма курсантов Института гражданской авиации к разным типам локомоторной двигательной активности

А.И. Рязанцев^{1,2}, Е.К. Гребенников², И.Н. Гребенникова², О.В. Сорокин³,
М.А. Суботялов^{2,4}

¹ Спортивная школа олимпийского резерва «Центр водных видов спорта»
630129, г. Новосибирск, ул. Курчатова, 13/2

² Новосибирский государственный педагогический университет
630126, г. Новосибирск, ул. Виллюйская, 28

³ ООО «Биоквант»
630108, г. Новосибирск, 1-й переулок Пархоменко, 14

⁴ Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

Целью исследования являлось изучение показателей кардиоваскулярной и вегетативной адаптации курсантов Института гражданской авиации к разным типам локомоторной двигательной активности. **Материал и методы.** Выполнена оценка частоты сердечных сокращений, артериального давления, кардиоваскулярных индексов у 96 здоровых курсантов, разделенных на четыре группы согласно типу их локомоторной двигательной активности. Также проведена оценка вариабельности ритма сердца методом кардиоинтервалографии с анализом индексов М.Р. Баевского. **Результаты и их обсуждение.** Анализ кардиоваскулярных показателей и показателей вариабельности сердечного ритма как в фоновом состоянии, так и в ответ на активную ортостатическую пробу выявил увеличение адаптационного резерва в ряду «незанимающиеся» – «самозанимающиеся» – «игровые виды спорта» – «циклические виды спорта». Установлено, что большей парасимпатической активностью и ее влиянием на сердечный ритм, как в состоянии покоя, так и при ответе на ортостатическую нагрузку, обладают курсанты, занимающиеся циклическими видами спорта, что отражает более глубокую степень их адаптированности к физической и учебной нагрузке. Полученные данные указывают на проявление общей стратегии структурно-функциональной перестройки регуляторных систем организма, направленной на формирование оптимальных компенсаторно-приспособительных перестроек гемодинамики.

Ключевые слова: здоровье, адаптация, пилоты, курсанты, кардиоваскулярная система, вегетативная нервная система, вариабельность ритма сердца.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Суботялов М.А., e-mail: subotylov@yandex.ru

Для цитирования: Рязанцев А.И., Гребенников Е.К., Гребенникова И.Н., Сорокин О.В., Суботялов М.А. Кардиоваскулярная и вегетативная адаптация организма курсантов Института гражданской авиации к разным типам локомоторной двигательной активности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):108–117. doi: 10.18699/SSMJ20240312

Cardiovascular and vegetative adaptation of the body of cadets of the Institute of Civil Aviation to different types of locomotor motion activity

A.I. Ryazantsev^{1,2}, E.K. Grebennikov², I.N. Grebennikova², O.V. Sorokin³, M.A. Subotylov^{2,4}

¹ Sports School of the Olympic Reserve "Water Sports Center"

630129, Novosibirsk, Kurchatova st., 13/2

² Novosibirsk State Pedagogical University

630126, Novosibirsk, Vilyuiskaya st., 28

³ LLC "Bioquant"

630108, Novosibirsk, 1st ln. Parkhomenko, 14

⁴ Novosibirsk State University

630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

Abstract

The aim of study was to investigate the indicators of cardiovascular and autonomic adaptation of cadets of the Institute of Civil Aviation to different types of locomotor motion activity. **Material and methods.** Heart rate, blood pressure, cardiovascular indices were assessed in 96 healthy cadets divided into four groups according to the type of their locomotor motion activity. The study also analyzed Baevsky's indices. **Results and its discussion.** The analysis of cardiovascular indicators and indicators of heart rate variability both in the background state and in response to an active orthostatic test revealed an increase in the adaptive reserve and heart rate variability in the series «not engaged» – «self-exercising» – «game sports» – «cyclical sports». It has been established that cadets involved in cyclic sports have greater parasympathetic activity and its influence on the heart rate both at rest and in response to orthostatic load, which reflects a deeper degree of their adaptation to physical and educational load, based on structural changes in cells of the cardiovascular, nervous and endocrine systems. Apparently, the data obtained indicate the manifestation of a general strategy of structural and functional restructuring of the body's regulatory systems, aimed at the formation of optimal compensatory and adaptive changes in hemodynamics.

Key words: health, adaptation, pilots, cadets, cardiovascular system, autonomic nervous system, heart rate variability.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Subotyalov M.A., e-mail: subotyalov@yandex.ru

Citation: Ryazantsev A.I., Grebennikov E.K., Grebennikova I.N., Sorokin O.V., Subotyalov M.A. Cardiovascular and vegetative adaptation of the body of cadets of the Institute of Civil Aviation to different types of locomotor motion activity. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):108–117. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240312

Введение

При исполнении своих обязанностей пилоты гражданской авиации постоянно сталкиваются с нагрузками различного характера. Состояние перегрузки при взлете, высокое психоэмоциональное напряжение во время штатных и внештатных ситуаций в небе, плотный график полетов и, конечно, действие климатогеографических факторов – все это является стрессом, вызывающим мобилизацию биологических и психологических резервов пилотов [1–3]. В некоторых случаях восстановление между полетами бывает сокращено до минимума, что влечет запоздание восстановления перед вновь возникающей нагрузкой [4]. Поэтому требования к физическому и психическому здоровью пилотов находятся на высоком уровне [5]. Курсанты, обучающиеся в летном институте, так же как и действующие пилоты, должны иметь требуемые профессиональные качества.

Ранее нами рассмотрены показатели физической подготовленности и психофизиологические характеристики курсантов Ульяновского института гражданской авиации им. Б.П. Бугаева (УИГА)

[6, 7], зависимость показателей физического здоровья курсантов УИГА от типа локомоторной двигательной активности [8]. Представленные данные дают некоторое представление о здоровье курсантов и их соответствии профессиональным качествам пилота, однако необходимы дальнейшая оценка кардиоваскулярной и вегетативной адаптации и формирование объективной картины приспособления будущих пилотов к физической и учебной нагрузкам.

Цель исследования – изучение показателей кардиоваскулярной и вегетативной адаптации курсантов Института гражданской авиации к разным типам локомоторной двигательной активности.

Материал и методы

Настоящее исследование проходило в феврале 2023 г. на базе УИГА. В эксперименте приняло участие 96 здоровых курсантов УИГА мужского пола. Обследуемые были разделены на четыре группы исходя из типа двигательной активности: «незанимающиеся» (Н), «самостоятельно занимающиеся» (С), «игровые виды спорта»

(И), «циклические виды спорта» (Ц). Критерием включения являлся тип локомоторной двигательной активности: в группу Н попал 41 курсант без дополнительной внеурочной локомоторной двигательной активности, в группу С – 20 курсантов, самостоятельно занимающихся общей физической подготовкой не менее 6 ч в неделю, в группу И – 14 курсантов, выступающих за сборную института по волейболу, футболу или баскетболу (квалификация от II разряда до кандидата в мастера спорта) и регулярно занимающихся в профильных секциях с общей нагрузкой 6 ч в неделю, в группу Ц – 21 курсант, входящий в состав сборной института по плаванию, лыжным гонкам или легкой атлетике (беговые дисциплины) с квалификацией от II разряда до кандидата в мастера спорта, представители этой группы посещали профильные секции с нагрузкой 6 ч в неделю.

Вариабельность ритма сердца (ВРС) определяли с использованием электрокардиографа «ВедаПульс». Испытуемый 5 мин находился в положении лежа на спине без движения (для достижения уровня физиологического покоя – фона), затем 5 мин велась запись ЭКГ в том же положении, по истечении времени первой записи испытуемому предлагали аккуратно встать, после чего начиналась запись ЭКГ в состоянии активной ортостатической пробы (АОП). На основе математической обработки ЭКГ были рассчитаны показатели ВРС – индексы Р.М. Баевского. Частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрировалась в состоянии покоя. Артериальное давление измерялось на левой руке аускультативно по методу Н.С. Короткова с применением механического тонометра CS-109-Pro («СиЭс Медика», Россия). Изучение кардиоваскулярной и вегетативной адаптации заключалось в проведении функциональной диагностики сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем и анализе полученных результатов.

Помимо вышеуказанных показателей были рассчитаны кардиоваскулярные показатели и индексы: пульсовое давление (ПД), среднее артериальное давление (AD_{cp}), индекс Робинсона (ИР), коэффициент эффективности кровообращения (КЭК), абсолютные и относительные значения систолического и минутного объема крови (СОК, $СОК_{отн}$ и МОК, $МОК_{отн}$ соответственно), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и величина адаптационного потенциала (АП).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с

помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Эксперимент проводился в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол обследования одобрен на научном совете факультета физической культуры Новосибирского государственного педагогического университета. У всех курсантов получены письменные согласия на обработку персональных данных в рамках настоящего исследования.

Результаты и их обсуждение

Величина ЧСС у курсантов УИГА во всех четырех группах находилась на уровне нормокардии (табл. 1). Хотя достоверных отличий не выявлено, можно отметить тенденцию, что в среднем курсанты-спортсмены имеют более низкие значения ЧСС, чем курсанты, не занимающиеся в профильных спортивных секциях, что может являться признаком развития физиологической адаптации сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем к спортивным нагрузкам [9]. Величина систолического АД (САД) свидетельствует о нормотензии в группах Н, С, И и Ц. САД курсантов, занимающихся циклическими видами спорта, достоверно меньше, чем курсантов, не занимающихся внеурочной локомоторной двигательной активностью, что говорит о более благоприятном течении адаптации у первых; снижение САД указывает на вазодилатацию магистральных и периферических сосудов неопределенного генеза (возможно, из-за уменьшения тонуса симпатической нервной системы, повышения активности вагуса или улучшения состояния эндотелия сосудов) [10]. Величина диастолического АД находилась в пределах нормы для данного половозрастного контингента.

Более низкие значения ПД у курсантов, занимающихся циклическими видами спорта, по сравнению с незанимающимися и самозанимающимися курсантами говорят о лучшем состоянии миокарда и сосудов у первых, а также о меньших рисках срыва адаптации или развития кардиологической патологии [11]. Также обнаружены достоверно более низкие значения AD_{cp} у группы Ц по отношению к группе И, что может, с одной стороны, указывать на меньший риск развития повышенного артериального давления у курсантов, занимающихся циклическими видами спорта, по сравнению с курсантами-игровиками, а с другой стороны – на повышение вклада парасимпатической нервной системы в регуляцию сердечно-сосудистой деятельности у первых по отношению ко вторым. При этом следует заметить, что величины AD_{cp} во всех четырех группах

Таблица 1. Кардиоваскулярные показатели курсантов УИГА

Table 1. Cardiovascular indicators of cadets of the Institute of Civil Aviation

Показатель	Группа			
	Незанимающиеся (Н) (n = 41)	Самозанимающиеся (С) (n = 20)	Игровые виды спорта (И) (n = 14)	Циклические виды спорта (Ц) (n = 21)
ЧСС, уд/мин	66,44 ± 1,28	65,35 ± 2,15	62,50 ± 2,96	62,62 ± 2,92
САД, мм рт. ст.	125,80 ± 2,62	122,65 ± 2,43	122,43 ± 2,08	117,29 ± 1,69*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	71,77 ± 1,66	68,18 ± 2,81	74,29 ± 1,87	70,29 ± 1,71
ПД, мм рт. ст.	54,03 ± 2,01	54,47 ± 2,03	48,14 ± 2,61	47,00 ± 1,73*. [#]
АД _{ср.} , мм рт. ст.	89,78 ± 1,80	86,33 ± 2,51	90,33 ± 1,50	85,95 ± 1,49 [^]
ИР, у. е.	83,07 ± 2,83	78,75 ± 3,51	76,59 ± 3,93	73,63 ± 2,70*
КЭК, у. е.	3562,40 ± 157,81	3475,82 ± 167,71	3011,64 ± 201,67*	2943,71 ± 138,04*. [#]
СОК, мл	67,00 ± 1,40	69,00 ± 2,42	62,25 ± 2,37	63,94 ± 1,67
СОК _{отн.} , мл/кг	0,94 ± 0,03	0,91 ± 0,04	0,78 ± 0,04*. [#]	0,83 ± 0,03*
МОК, л/мин	4,40 ± 0,11	4,39 ± 0,20	3,89 ± 0,22*	3,99 ± 0,14*
МОК _{отн.} , мл/(мин×кг)	62,18 ± 2,64	58,91 ± 3,62	48,74 ± 3,00*. [#]	51,96 ± 2,30*
СИ, мл/(мин×м ²)	2,35 ± 0,08	2,27 ± 0,12	1,93 ± 0,11*. [#]	2,02 ± 0,08*
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	1814,31 ± 61,67	1719,54 ± 106,06	1979,59 ± 105,42	1825,09 ± 74,11
АП, у. е.	2,12 ± 0,05	2,03 ± 0,07	2,09 ± 0,06	1,97 ± 0,04*

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей:

* – курсантов группы Н, # – курсантов группы С, ^ – курсантов группы И.

находятся в пределах половозрастной физиологической нормы.

Значение ИР в группе Ц статистически значимо меньше, чем в группе Н, что указывает на большую экономичность функций, представленную снижением САД и ЧСС, у курсантов группы Ц [12]. Изменение функциональной активности или развитие экономизации функций невозможны без соответствующих структурных изменений в клетках, основанных на гиперплазии ультраструктур [13, 14]. В этом смысле снижение или увеличение ИР следует считать индикатором более глубоких адаптационных морфологических изменений в кардиомиоцитах или в клетках нервной и эндокринной систем. Исходя из этого, КЭК как интегральный показатель можно представить в виде такого же индикатора структурных изменений, хотя в некоторых исследованиях КЭК трактуется как косвенный показатель выброса крови за 1 мин, в других исследованиях – как показатель утомления сердечно-сосудистой системы [15–17]. Достоверно более низкие значения КЭК в группах Ц и И по сравнению с группой Н, а также статистически значимо меньшая величина КЭК у курсантов группы Ц по отношению к группе С могут свидетельствовать об усилении парасимпатической активности за счет гиперпластических изменений в клетках двойного ядра продолговатого мозга, в парасимпатических ганглиях или в клетках блуждающего нерва у курсантов, занимающихся спортом в профильных секциях [18, 19].

В абсолютном показателе СОК между группами статистически значимых отличий не обнаружено. В относительных величинах этого параметра между группами Н и И, Н и Ц, С и И получены достоверные отличия, причем у курсантов, занимающихся спортом, во всех сравнительных парах величина СОК_{отн.} была меньше, чем у курсантов без дополнительной локомоторной двигательной активности или организующих таковую активность самостоятельно. Данный феномен затруднителен в интерпретации: у курсантов, занимающихся в профильных спортивных секциях, СОК и СОК_{отн.} должны быть больше, чем у незанимающихся и самозанимающихся курсантов, так как систематические нагрузки, ускоряя биосинтез ультраструктур в кардиомиоцитах, приводят к дилатации полостей миокарда и физиологической гипертрофии стенок желудочков [20, 21]. Мы же получили обратную реакцию. Возможно, объяснение полученных результатов находится в характеристиках смежных функциональных систем: респираторной и гемопозитической.

Абсолютный и относительный МОК, СИ были достоверно меньше в группах И и Ц, чем в группе Н, относительный МОК и СИ в группе И ниже, чем в группе С. Уменьшение МОК и СИ указывают на развитие так называемой «экономизации» (например, за счет снижения минутной активнос-

ти инспираторных мышц или за счет увеличения сопряжения окисления и фосфорилирования), однако на сегодня показано, что снижение МОК в фоновом состоянии у спортсменов связано с увеличением кислородной емкости крови [22]. Известно, что сердечный выброс регулируется посредством хеморецепторов. В этом случае при условии, что кровь будет переносить достаточное количество O_2 не за счет повышения циркуляции, а за счет увеличения способности связывать и переносить кислород, снижение оксигенации и развитие гиперкапнии происходить не будут, а значит, не возникнет и потребность в увеличении МОК. Следовательно, повышение эритроцитарных характеристик крови можно рассматривать как фактор, опосредованно ингибирующий повышение МОК в фоновом состоянии.

Статистический анализ результатов исследования ОПСС не выявил достоверных различий между группами. Показатель АП, предложенный профессором Р.М. Баевским, является интегральным, он объединяет как морфологические, так и кардиоваскулярные величины. Полученные результаты (достоверно более низкое значение АП у группы Ц по отношению к группе Н) свидетельствуют о больших адаптационных возможностях курсантов, занимающихся циклическими видами спорта, по сравнению с курсантами, не занимающимися внеурочной локомоторной двигательной активностью.

Суммируя результаты исследования кардиоваскулярных индексов, мы можем заявить о том, что функциональный резерв сердечно-сосудистой и нейроэндокринной систем увеличивается в ряду «незанимающиеся» – «самозанимающиеся» – «игровые виды спорта» – «циклические виды спорта».

Помимо расчетных кардиологических показателей мы изучили ВРС по индексам Р.М. Баевского. В фоне достоверных различий между группами по величине моды (M_o) при уровне доверительной вероятности 95 % нет, но, как и для ЧСС, сохраняется тенденция к более высоким значениям M_o у курсантов, занимающихся спортом в профильных секциях. Амплитуда моды (ΔM_o) с биологической точки зрения отражает степень вовлечения так называемого центрального контура (прежде всего симпатической нервной системы) в управление сердцебиением [23]. В настоящем исследовании ΔM_o во всех четырех группах находилась в пределах физиологической нормы, при этом достоверные отличия наблюдаются в парах Н и Ц, С и Ц. Более низкие значения ΔM_o у курсантов, занимающихся циклическими видами спорта, можно считать индикатором снижения функциональной активности симпатиче-

ских нервов вследствие структурных изменений в соответствующих клетках и развития ваготонии.

Анализ вариационного размаха (ВР) не выявил между группами каких-либо статистически значимых различий, хотя стоит отметить важность данного показателя: ВР отражает вклад парасимпатического отдела нервной системы в обеспечение сердечной деятельности [23]. У спортсменов по данным ряда исследователей с ростом спортивного мастерства увеличивается и ВР, в таком случае большая разница между максимальным и минимальным кардиоинтервалами будет предполагать и наличие большого функционального и структурного резерва миокарда, нервной и эндокринной систем. С другой стороны, часть авторов считает повышение вариационного размаха до 0,500 с и более развитием СА-блокады и смещением водителя ритма [23–27]. ВР курсантов УИГА группы Ц был больше приблизительно на 15 %, чем лиц группы Н ($p > 0,05$), в этом видится некоторое преобладание резервов курсантов из группы «циклические виды спорта» над резервами курсантов из группы «незанимающиеся».

Группа Ц продемонстрировала более низкие значения индекса вегетативного равновесия (ИВР) и показателя адекватности процессов регуляции (ПАПР) по сравнению с группами Н и С, из чего можно предположить, что у курсантов, занимающихся циклическими видами спорта, клетки синоатриального узла, блуждающего нерва и его ядер в продолговатом мозге, претерпев гиперпластические изменения, вносят значительно больший вклад в управление сердечной деятельностью, нежели у курсантов без дополнительной локомоторной двигательной активности или у организующих ее самостоятельно [23]. Полученные статистически значимые различия между группами Ц и Н в вегетативном показателе ритма (ВПР), очень схожем по биологическому смыслу с предыдущими двумя индексами, убеждают нас в том, что у курсантов, занимающихся видами спорта на выносливость, в большей степени преобладает автономный контур регуляции, чем у их сверстников, не занимающихся в профильных спортивных секциях.

При анализе индекса централизации (ИЦ), основанном на математической обработке частотного спектра ВРС, мы наблюдали лишь одно достоверное отличие: среднegrupповые значения незанимающихся были достоверно ниже аналогичных значений игроков. Последнее приводит нас к мысли, что центральный контур у курсантов-игроков вносит больший вклад в управление сердечным ритмом, чем у незанимающихся курсантов. Также получены более низкие значе-

ния индекса напряжения (ИН) у представителей группы Ц по сравнению с ИН лиц групп Н и С, что, скорее всего, связано с большей адаптивностью и более низкой «ценой» адаптации у первых [23, 27].

Анализ ВРС в режиме фона следует завершить обобщением всех индексов и определением преимущественного типа вегетативной регуляции [28]. Исходя из предложенной Р.М. Баевским классификации, во всех четырех группах мы наблюдаем «преимущественно парасимпатикотонический» тип регуляции, что, конечно, является признаком адаптированности курсантов к физической и учебной нагрузкам (при этом мы не отрицаем, что внутри каждой группы могут иметься разные типы вегетативной конституции).

Развитие патологии с точки зрения структурных и функциональных изменений начинается с бессимптомного доклинического периода, когда определенные морфологические изменения на уровне структур и ультраструктур уже есть, но количество здоровых клеток, активно вовлекаемых в работу, возрастает, что приводит к повышению суммарной функциональной активности, как бы компенсирующей эти изменения [14]. То есть патологический процесс уже запущен, но

симптоматически (функционально) еще не выражен. В спортивной медицине выявление состояний компенсированного заболевания может проходить при помощи функциональных проб, они повышают функциональную активность клеток, и если в части из них уже протекает патологический процесс, то данные клетки перестают справляться с повышенными требованиями к функционированию, что проявляется в результатах тестирования (например, в картине ЭКГ). Мы использовали АОП, смысл которой в том, что при смене положения тела на вертикальное резко ухудшается венозный возврат крови к сердцу (в связи с чем уменьшается МОК), что влечет за собой напряжение регуляторных механизмов для нормализации гомеостаза.

Результаты АОП (табл. 2) практически повторяют данные, полученные в фоновом состоянии. В парах Ц и Н, Ц и С получены статистически значимые различия по величине Мо, АМо, ИВР, ПАПР, ИН. Кроме того, ПАПР достоверно меньше у И, чем у Н, ВПР меньше у Ц, чем у Н, ИЦ меньше у И, чем у Н и Ц, а также у С относительно Ц. Анализ АОП показывает, что наиболее благоприятно адаптация протекает у группы курсантов, занимающихся циклическими и игровыми

Таблица 2. Показатели ВРС курсантов УИГА

Table 2. Heart rate variability indicators of cadets of Institute of Civil Aviation (according to the R.M. Bayevsky indices)

Показатель	Группа			
	Незанимающиеся (Н) (n = 41)	Самозанимающиеся (С) (n = 20)	Игровые виды спорта (И) (n = 14)	Циклические виды спорта (Ц) (n = 21)
Фон				
Мо, мс	928,78 ± 19,97	931,50 ± 31,81	981,07 ± 45,97	974,76 ± 32,37
АМо, %	34,84 ± 1,98	36,92 ± 3,23	34,94 ± 3,82	28,71 ± 1,93*. [#]
ВР, с	0,311 ± 0,020	0,341 ± 0,029	0,302 ± 0,033	0,356 ± 0,038
ИВР, у. е.	167,71 ± 31,53	134,61 ± 22,90	168,51 ± 53,21	83,05 ± 8,82*. [#]
ПАПР, у. е.	39,07 ± 2,72	40,80 ± 4,27	38,25 ± 6,05	29,39 ± 2,40*. [#]
ВПР, у. е.	4,56 ± 0,56	3,82 ± 0,46	4,58 ± 1,00	3,05 ± 0,28*
ИЦ, у. е.	3,45 ± 0,44	4,57 ± 0,71	5,91 ± 1,00*	4,18 ± 0,85
ИН, у. е.	97,24 ± 19,76	78,07 ± 15,07	100,23 ± 37,94	43,73 ± 5,16*. [#]
АОП				
Мо, мс	648,17 ± 12,26	680,00 ± 26,02	696,43 ± 16,33*	717,86 ± 24,31*
АМо, %	42,46 ± 1,85	43,33 ± 3,09	38,19 ± 2,11	36,07 ± 1,41*. [#]
ВР, с	0,259 ± 0,014	0,263 ± 0,023	0,296 ± 0,025	0,278 ± 0,014
ИВР, у. е.	199,20 ± 19,90	203,50 ± 28,84	184,59 ± 29,89	139,24 ± 11,27*. [#]
ПАПР, у. е.	67,30 ± 3,63	66,71 ± 5,93	54,89 ± 3,95*	52,12 ± 2,83*. [#]
ВПР, у. е.	6,98 ± 0,53	6,70 ± 0,69	6,53 ± 0,87	5,37 ± 0,32*
ИЦ, у. е.	2,79 ± 0,41	2,32 ± 0,21	1,83 ± 0,21*	3,81 ± 0,69*. [#] , [^]
ИН, у. е.	160,87 ± 17,76	160,32 ± 25,19	141,55 ± 34,52	103,80 ± 9,69*. [#]

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей:

* – курсантов группы Н, # – курсантов группы С, ^ – курсантов группы И.

видами спорта. В ответ на пробу у них увеличиваются показатели ИВР, ПАПР и ВПР, что указывает на возрастание влияния центрального контура управления (вероятно, за счет гетерохронно вовлекаемых в регуляцию катехоламинов, *n. vagus*, ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма). У лиц групп С и Н наблюдается такая же тенденция, но реакция на пробу у них выражается в большей степени активации гуморально-симпатических влияний.

ИН, несущий наибольший биологический смысл, возрастает у всех четырех групп, но наименьшие значения регистрируются у курсантов, занимающихся циклическими видами спорта. Интересно, что при АОП ИЦ у всех курсантов снижается. Это говорит об увеличении доли высокочастотных колебаний и снижении доли низкочастотных и очень низкочастотных колебаний. Такую реакцию можно назвать парадоксальной, так как вовлечение центрального контура в управление сердечной деятельностью должно увеличиваться, а не уменьшаться [23]. Несмотря на это, профессор Н.И. Шлык утверждает, что снижение всех спектральных компонентов в состоянии ортостаза является нормальной реакцией и отражает хорошее состояние функциональных резервов организма [27]. Данный феномен нуждается в дополнительном исследовании и обсуждении.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в фоновом состоянии у курсантов в ряду «незанимающиеся» – «самозанимающиеся» – «игровые виды спорта» – «циклические виды спорта» в регуляции сердечной деятельности возрастает степень влияния парасимпатического звена вегетативной нервной системы, что проявляется в оптимальном состоянии тонуса сосудов и в более экономичном режиме функционирования миокарда, отражающихся в снижении САД, ПД, АД_{ср}, ИР, КЭК, АП. При этом уменьшение величины СОК_{отн}, МОК, МОК_{отн} и СИ у курсантов, занимающихся игровыми и циклическими видами спорта, может быть объяснено увеличением кислородной емкости крови у данного контингента. Результаты ритмографического исследования, а именно более низкие значения АМо, ИВР, ВПР, ПАПР, ИЦ у курсантов, занимающихся циклическими видами спорта, по сравнению с незанимающимися и самозанимающимися курсантами подтверждают наши предположения о большей автоматизации сердечного ритма и большем развитии ваготонии у первых. В ответ на активную ортостатическую пробу у обследованных отмечалось оптимальное вегетативное

обеспечение гемодинамики путем временного снижения активности парасимпатического звена в регуляции кардиоритма и относительно краткосрочном повышении вклада симпатической составляющей вегетативной нервной системы. При этом более выраженное уменьшение парасимпатической и увеличение симпатической активности во время АОП наблюдается у курсантов, не занимающихся и самозанимающихся внеурочной локомоторной двигательной активностью.

Итоги исследования указывают на то, что у курсантов-спортсменов регуляторные системы напряжены в меньшей степени и в большей степени сформирован адаптационный резерв, чем у курсантов, не занимающихся в профильных спортивных секциях. Полученные результаты могут быть использованы для усовершенствования учебно-воспитательного процесса путем дифференцирования объемов, интенсивности и типов физической нагрузки относительно индивидуальных возможностей и действительного физического и функционального состояния курсантов Института гражданской авиации.

Список литературы

1. Зибарев Е.В., Бухтияров И.В., Кравченко О.К., Астанин П.А. Разработка новой концепции оценки напряженности труда пилотов гражданской авиации. *Анал. риска здоровью*. 2022;(2):73–87. doi: 10.21668/health.risk/2022.2.07
2. Сериков В.В., Атьков О.Ю., Горохова С.Г., Капустина А.В., Ониани Х.Т. Оценка адаптационно-приспособительных реакций организма пилотов во время кругосветного арктического перелета. *Мед. труда и пром. экол.* 2020;60(4):232–237. doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-4-232-237
3. Атьков О.Ю., Горохова С.Г., Сериков В.В., Алчинова И.Б., Полякова М.В., Панкова Н.Б., Карганов М.Ю., Баранов В.М. Результаты медицинских и психофизиологических исследований во время кругосветного арктического перелета. *Вестн. РАМН*. 2019;74(4):261–271. doi: 10.15690/vramn1110
4. Бухтияров И.В., Юшкова О.И., Фесенко М.А., Меркулова А.Г. Оценка риска утомления у работников нервно-эмоционального труда. *Анал. риска здоровью*. 2018;(1):66–77. doi: 10.21668/health.risk/2018.1.08
5. Благинин А.А., Жильцова И.И., Анненкова О.А. Оценка функционального состояния организма летчика с помощью компьютерной стабильности в условиях статокINETических нагрузок. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2014; (2):134–137.
6. Гребенников Е.К., Мещеряков А.В., Козак А.В., Ташниченко О.И. Сравнительный анализ физической подготовленности курсантов первых курсов за период 2019–2022 годов. *Учен. зап. Ун-та*

- им. П.Ф. Лесгафта. 2023;(5):129–132. doi: 10.34835/issn.2308-1961.2023.05.p129-133
7. Гребенников Е.К., Гребенникова И.Н., Салимзянов Р.Р., Суботьялов М.А. Психофизиологические показатели курсантов института гражданской авиации в зависимости от типа двигательной активности. *Человеческий капитал*. 2023;(10):239–244. doi: 10.25629/НС.2023.10.23
8. Гребенников Е.К., Салимзянов Р.Р., Акчурин Ф.А., Сабиров И.И. Анализ посещаемости дисциплины Физическая культура и показателей силовых качеств у курсантов 1–2 курсов. *Учен. зап. Ун-та им. П. Ф. Лесгафта*. 2023;(5):133–136. doi: 10.34835/issn.2308-1961.2023.05.p133-136
9. Шлык Н.И., Гаврилова Е.А. Брадикардия и вариабельность сердечного ритма у спортсменов. *Человек. Спорт. Мед.* 2023;23(1):59–69. doi: 10.14529/hsm23s109
10. Green D.J., Smith K.J. Effects of exercise on vascular function, structure, and health in humans. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018;8(4):a029819. doi:10.1101/cshperspect.a029819
11. Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Логачева О.С., Сюткина Е.В., Антонова Е.В., Абашидзе Э.А., Айсина В.А., Балабанов А.С., Ватакмадзе Н.Д., Геворкян А.К. Пульсовое артериальное давление и показатели ремоделирования сосудов: поиск ранних признаков развития сердечно-сосудистой патологии у детей. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2015;14(1):119–123. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1270
12. Боярская Л.А., Прокопьева Н.Я., Ананьев В.Н., Августа Е.Н. Изучение хронобиологических показателей индекса Робинсона у женщин с ишемической болезнью сердца в условиях гиподинамии, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Современные вопросы биомедицины*. 2022;6(2):162–170. doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_02_21
13. Саркисов Д.С., Втюрин Б.В. Электронно-микроскопический анализ повышения выносливости сердца. М.: Медицина, 1969. 172 с.
14. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство. Ред. Д.С. Саркисов. М.: Медицина, 1987. 445 с.
15. Петров И.А., Пуликов И.А., Маркович Е.Б. Функциональные особенности адаптации у юношей аборигенов Хакасии. *Sib. J. Life Sci. and Agr.* 2019; 11(5-2):100–105. doi: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-100-105
16. Юсупов Н.З., Лядова И.В., Хайруллина Л.Р., Фролова О.А. Оценка функционального состояния организма работников общественного питания. *Вестн. нов. мед. технол.* 2023;(2):98–104. doi: 10.24412/2075-4094-2023-2-2-4
17. Игнатъева Л.Е., Трескин М.Ю., Бакулин С.В. Показатели перенапряжения миокарда у футболистов. *Теория и практ. физ. культуры*. 2021;(2):30–32.
18. Pashchenko P.S., Zhukov A.A. Structural modifications of the thoracic region of vagus and sympathetic trunk ganglia after exposure to gravitational overloads. *Morphology*. 2005;128(6):28–33.
19. Laucius O., Jucevičiūtė N., Vaitkus A., Balnytė R., Rastenyte D., Petrikonis K. Evaluating the functional and structural changes in the vagus nerve: Should the vagus nerve be tested in patients with atrial fibrillation? *Med. Hypotheses*. 2020;138:109608. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109608
20. Шарыкин А.С., Иванова Ю.М., Павлов В.И. Бадтиева В.А. Субботин П.А. Варианты ремоделирования сердца у детей и подростков в игровых видах спорта (на примере футбола и хоккея). *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(3):65–72.
21. Xiao J., Xu T., Li J., Lv D., Chen P., Zhou Q., Xu J. Exercise-induced physiological hypertrophy initiates activation of cardiac progenitor cells. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014;7(2):663–669.
22. Мельников А.А., Викулов А.Д. Особенности гемодинамики и реологических свойств крови у спортсменов с разной направленностью тренировочного процесса. *Теория и практ. физ. культуры*. 2003;(1):23–26.
23. Гаврилова Е.А. Вариабельность ритма сердца и спорт. *Физиол. человека*. 2016;42(5):121–129. doi: 10.7868/S0131164616050088
24. Гаврилова Е.А., Чурганова О.А. Прогнозирование аэробных способностей высококвалифицированных лыжников по данным вариационной пульсометрии. *Вестн. спорт. науки*. 2012;(4):3–5.
25. Шлык Н.И. Нормативы показателей вариабельности сердечного ритма в покое и ортостазе при разных диапазонах значения MxDMn и их изменение у биатлонистов в тренировочном процессе. *Человек. Спорт. Мед.* 2020;20(4):5–24. doi: 10.14529/hsm200401
26. Шлык Н.И. Анализ вариабельности сердечного ритма при ортостатической пробе у спортсменов с разными преобладающими типами вегетативной регуляции в тренировочном процессе. *Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение*: мат. V Всерос. симп., Ижевск, 26–28 октября 2011 г. Ижевск: Удмуртский ун-т, 2011. С. 348–369.
27. Лутков В.Ф., Миллер Л.Л., Смирнов Г.И., Шадрин Д.И. Методика функциональной оценки адаптации волейболисток в микроциклах спортивной тренировки. *Теория и практ. физ. культуры*. 2022;(9):32–35.
28. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 265 с.

References

1. Zibarev E.V., Bukhtiyarov I.V., Kravchenko O.K., Astanin P.A. Development of a new concept for assessing the labor intensity of civil aviation pilots. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis*. 2022;(2):73–87. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2022.2.07
2. Serikov V.V., At'kov O.Yu., Gorokhova S.G., Kapustina A.V., Oniani H.T. Assessment of adaptation-adaptive reactions of the pilots 'body during the round-the-world Arctic flight. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2020;60(4):232–237. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-4-232-237
3. At'kov O.Yu., Gorokhova S.G., Serikov V.V., Alchinova I.B., Poljakova M.V., Pankova N.B., Karganov M.Yu., Baranov V.M. The results of medical and psychophysiological studies during a round-the-world Arctic flight. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(4):261–271. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn1110
4. Bukhtiyarov I.V., Jushkova O.I., Fesenko M.A., Merkulova A.G. Assessment of the risk of fatigue in workers of nervous and emotional labor. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis*. 2018;(1):66–77. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2018.1.08
5. Blaginin A.A., Zhil'tsova I.I., Annenkova O.A. Assessment of the functional state of the pilot's body using computer stabilography under conditions of statokinetic loads. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014; (2):134–137. [In Russian].
6. Grebennikov E.K., Meshcherjakov A.V., Kozak A.V., Tashnichenko O.I. Comparative analysis of the physical fitness of first-year cadets for the period 2019-2022. *Uchenye zapiski Universiteta imeni Petra Frantsevicha Lesgafa = The Scientific Notes of the P.F. Lesgaf University*. 2023;(5):129–132. [In Russian]. doi: 10.34835/issn.2308-1961.2023.05.p129-133
7. Grebennikov E.K., Grebennikova I.N., Salimzjanov R.R., Subotjalov M.A. Psychophysiological indicators of cadets of the Institute of Civil Aviation, depending on the type of motor activity. *Chelovecheskiy kapital = Human Capital*. 2023;(10):239–244. [In Russian]. doi: 10.25629/HC.2023.10.23
8. Grebennikov E.K., Salimzjanov R.R., Akchurin F.A., Sabirov I.I. Analysis of attendance of the discipline of Physical culture and indicators of strength qualities in cadets of 1-2 courses. *Uchenye zapiski Universiteta imeni Petra Frantsevicha Lesgafa = The Scientific Notes of the P.F. Lesgaf University*. 2023;(5):133–136. [In Russian]. doi: 10.34835/issn.2308-1961.2023.05.p133-136
9. Shlyk N.I., Gavrilova E.A. Bradycardia and heart rate variability in athletes. *Chelovek. Sport. Meditsina = Human. Sport. Medicine*. 2023;23(1):59–69. [In Russian]. doi: 10.14529/hsm23s109
10. Green D.J., Smith K.J. Effects of exercise on vascular function, structure, and health in humans. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2018;8(4):a029819. doi:10.1101/cshperspect.a029819
11. Kozhevnikova O.V., Namazova-Baranova L.S., Logachjova O.S., Sjutkina E.V., Antonova E.V., Abashidze Je.A., Ajsina V.A., Balabanov A.S., Vashakmadze N.D., Gevorkjan A.K. Pulse blood pressure and vascular remodeling indicators: the search for early signs of the development of cardiovascular pathology in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2015;14(1):119–123. [In Russian]. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1270
12. Boyarskaya L.A., Prokop'eva N.Ya., Anan'ev V.N., Avgusta E.N. Study of chronobiological indicators of the Robinson index in women with ischemic heart disease in conditions of inactivity who have undergone a new coronavirus infection. *Sovremennyye voprosy biomeditsiny = Modern Issues of Biomedicine*. 2022;6(2):162–170. [In Russian]. doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_02_21
13. Sarkisov D.S., Vtjurin B.V. Electron microscopic analysis of increasing the endurance of the heart. Moscow: Meditsina, 1969. 172 p. [In Russian].
14. Structural foundations of adaptation and compensation of impaired functions: A Guide. Ed. D.S. Sarkisov. Moscow: Meditsina, 1987. 445 p. [In Russian].
15. Petrov I.A., Pulikov I.A., Markovich E.B. Functional features of adaptation in young aborigines of Khakassia. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019; 11(5-2):100–105. [In Russian]. doi: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-100-105
16. Jusupov N.Z., Ljadova I.V., Hajrullina L.R., Frolova O.A. Assessment of the functional state of the body of public catering workers. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2023;(2):98–104. [In Russian]. doi: 10.24412/2075-4094-2023-2-2-4
17. Ignat'eva L.E., Treskin M.Ju., Bakulin S.V. Indicators of myocardial overstrain in football players. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury = Theory and Practice of Physical Culture*. 2021;(2):30–32. [In Russian].
18. Pashchenko P.S., Zhukov A.A. Structural modifications of the thoracic region of vagus and sympathetic trunk ganglia after exposure to gravitational overloads. *Morphology*. 2005;128(6):28–33.
19. Laucius O., Jucevičiūtė N., Vaitkus A., Balnytė R., Rastenyte D., Petrikonis K. Evaluating the functional and structural changes in the vagus nerve: Should the vagus nerve be tested in patients with atrial fibrillation? *Med. Hypotheses*. 2020;138:109608. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109608
20. Sharykin A.S., Ivanova Ju.M., Pavlov V.I. Badtieva V.A. Subbotin P.A. Cardiac remodeling variants in children and adolescents in team sports (on the example of football and hockey). *Pediatriya. Zhurnal*

imeni Georgiya Nestorovicha Speranskogo = *Pediatrics. Journal named after Georgy Nestorovich Speransky*. 2016;95(3):65–72. [In Russian].

21. Xiao J., Xu T., Li J., Lv D., Chen P., Zhou Q., Xu J. Exercise-induced physiological hypertrophy initiates activation of cardiac progenitor cells. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014;7(2):663–669.

22. Mel'nikov A.A., Vikulov A.D. Features of hemodynamics and rheological properties of blood in athletes with different directions of the training process. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury = Theory and Practice of Physical Culture*. 2003;(1):23–26. [In Russian].

23. Gavrilova E.A. Heart rate variability and sports. *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology*. 2016;42(5):571–578. [In Russian]. doi: 10.7868/S0131164616050088

24. Gavrilova E.A., Churganova O.A. Prediction of aerobic capacity of elite skiers by heart rate variability. *Vestnik sportivnoy nauki = Bulletin of Sports Science*. 2012;(4):3–5. [In Russian].

25. Shlyk N.I. The standards of heart rate variability at rest and orthostasis at different ranges of MxDMn values and their change in biathletes in the training process. *Chelovek. Sport. Meditsina = Human. Sport. Medicine*. 2020;20(4):5–24. [In Russian]. doi: 10.14529/hsm200401

26. Shlyk N.I. Analysis of heart rate variability during an orthostatic test in athletes with different predominant types of autonomic regulation in the training process. *Heart rate variability: theoretical aspects and practical application*: coll. thes. rep. V All-Russian Symposium, Izhevsk, October 26–28, 2011. Izhevsk: Udmurt University, 2011. P. 348–369. [In Russian].

27. Lutkov V.F., Miller L.L., Smirnov G.I., Shadrin D.I. The methodology of functional assessment of adaptation of volleyball players in microcycles of sports training. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury = Theory and Practice of Physical Culture*. 2022;(9):32–35. [In Russian].

28. Baevskij R.M. Assessment of the adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases. Moscow: Meditsina, 1997. 265 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Рязанцев Андрей Игоревич, ORCID: 0000-0003-4441-4793, e-mail: reza.a.i@mail.ru

Гребенников Егор Константинович, ORCID: 0009-0000-5495-7922, e-mail: grebennikof98@gmail.com

Гребенникова Ирина Николаевна, к.б.н., ORCID: 0009-0002-7466-3651, e-mail: i160463@yandex.ru

Сорокин Олег Викторович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7227-4471, e-mail: oleg.sorokin@vedapulse.com

Суботялов Михаил Альбертович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8633-1254, e-mail: subotyalov@yandex.ru

Information about the authors:

Andrey I. Ryazantsev, ORCID: 0000-0003-4441-4793, e-mail: reza.a.i@mail.ru

Egor K. Grebennikov, ORCID: 0009-0000-5495-7922, e-mail: grebennikof98@gmail.com

Irina N. Grebennikova, candidate of biological sciences, ORCID: 0009-0002-7466-3651, e-mail: i160463@yandex.ru

Oleg V. Sorokin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7227-4471, e-mail: oleg.sorokin@vedapulse.com

Mikhail A. Subotyalov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8633-1254, e-mail: subotyalov@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.11.2023

После доработки 26.12.2023

Принята к публикации 22.02.2024

Received 02.11.2023

Revision received 26.12.2023

Accepted 22.02.2024

Оценка состояния опорно-двигательного аппарата и пострурального баланса у лиц юношеского возраста

В.Н. Долич¹, Н.Е. Комлева^{1,2}, В.А. Меденцов¹, С.И. Мазиллов¹, И.В. Заикина¹

¹ Саратовский медицинский научный центр гигиены Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Роспотребнадзора 410022, г. Саратов, ул. Заречная, 1а

² Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Цель исследования – анализ распространенности функциональных и структурных нарушений опорно-двигательного аппарата (ОДА) и пострурального баланса у лиц юношеского возраста Саратовской области. **Материал и методы.** В рамках одномоментного исследования изучено состояние ОДА у лиц юношеского возраста Саратовской области ($n = 555$). Проанализированы распространенность жалоб на боль в различных структурах ОДА, тип телосложения, осанка, форма таза и стоп, наличие триггерных точек, функция тазобедренного и плечевого суставов, объем движения в различных отделах позвоночника. Для оценки пострурального баланса изучены показатели статокинезиограммы. **Результаты.** Установлена высокая распространенность жалоб на боль в структурах ОДА. Наиболее распространенные структурные изменения: нарушение осанки по сколиотическому типу, формы плеч, грудной клетки, лопаток, таза, стоп; среди функциональных нарушений – ограничение подвижности в тазобедренных и плечевых суставах, в грудном и поясничном отделах позвоночника. Триггерные точки выявлены преимущественно в трапециевидной, малой грудной, лестничных, квадратной мышце поясницы, грудино-ключично-сосцевидной мышцах. Обнаружены статистически значимые взаимосвязи между параметрами статокинезиограммы и жалобами на боль в отделах позвоночника, структурными и функциональными нарушениями ОДА. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о необходимости межведомственного комплексного подхода к профилактике заболеваний ОДА у лиц юношеского возраста. Важным условием являются качественное проведение профилактических медицинских осмотров, персонализированный подход к занятиям физической культуры, оптимизация эргономики учебных процессов в школах, обучение населения гигиене движения, повышение приверженности здоровому образу жизни.

Ключевые слова: лица юношеского возраста, опорно-двигательный аппарат, поструральный баланс, статокинезиограмма, функциональные и структурные нарушения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Долич В.Н., e-mail: vndolich@mail.ru

Для цитирования: Долич В.Н., Комлева Н.Е., Меденцов В.А., Мазиллов С.И., Заикина И.В. Оценка состояния опорно-двигательного аппарата и пострурального баланса у лиц юношеского возраста. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):118–124. doi: 10.18699/SSMJ20240313

Assessment of the state of the musculoskeletal system and postural balance in adolescents

V.N. Dolich¹, N.E. Komleva^{1,2}, V.A. Medentsov¹, S.I. Mazilov¹, I.V. Zaikina¹

¹ *Saratov Hygiene Medical Research Center of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of Rosпотребнадзор* 410022, *Saratov, Zarechnaya st., 1a*

² *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of Minzdrav of Russia* 410012, *Saratov, Bol'shaya Kazach'ya st., 112*

Abstract

The aim of the study is to analyze the prevalence of functional and structural disorders of the musculoskeletal apparatus (MSA) and postural balance in adolescents in the Saratov region. **Material and methods.** The condition of the musculoskeletal system in adolescents of the Saratov region ($n = 555$) was studied as part of a one-stage study. The prevalence of pain complaints in various structures of the musculoskeletal system, body type, posture, shape of the pelvis and feet, the presence of trigger points, the function of the hip and shoulder joints, the volume of movement in various parts of the spine were analyzed. To assess the postural balance, the indicators of the statokinesiogram were studied. **Results.** A high prevalence of complaints of pain in the structures of the musculoskeletal system has been established. The most common structural changes are: scoliotic posture disorder, the shape of the shoulders, chest, shoulder blades, pelvis, feet. Among the functional disorders – limited mobility in the hip and shoulder joints, in the thoracic and lumbar spine. Trigger points were found mainly in the trapezius, pectoralis minor, scalenus, quadratus lumborum, sternocleidomastoid muscles. Statistically significant correlations were found between the parameters of the statokinesiogram and complaints of pain in the spine, structural and functional disorders of the musculoskeletal system. **Conclusions.** The results of the study indicate the need for an interdepartmental integrated approach to the prevention of diseases of the musculoskeletal system in adolescents. An important condition is the quality of preventive medical examinations, a personalized approach to physical education, optimization of the ergonomics of classrooms in schools, training the population in movement hygiene, and increasing commitment to a healthy lifestyle.

Key words: adolescents, musculoskeletal system, postural balance, statokinesiogram, functional and structural disorders.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Dolich V.N., e-mail: vndolich@mail.ru

Citation: Dolich V.N., Komleva N.E., Medentsov V.A., Mazilov S.I., Zaikina I.V. Assessment of the state of the musculoskeletal system and postural balance in adolescents. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):118–124. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240313

Введение

Заболевания опорно-двигательного аппарата (ОДА) являются одной из наиболее частых причин временной нетрудоспособности населения во всем мире [1, 2]. Характерно, что уже в юношеском возрасте они занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости [3, 4]. Несмотря на внедрение здоровьесберегающих технологий, увеличивается воздействие факторов (интенсификация и компьютеризация учебного процесса, психоэмоциональное напряжение, малоподвижный образ жизни и пр.) на организм детей и подростков, что способствует развитию нарушений ОДА [5–7]. Для принятия эффективных профилактических мер с целью сохранения здоровья, работоспособности и качества жизни населения важное значение имеет раннее выявление структурных и функциональных нарушений ОДА, так как с увеличением возраста эти нарушения создают предпосылки для формирования дегенеративно-дистрофических процессов и развития вертебро-висцеральных нарушений [8–11].

Цель исследования – анализ распространенности функциональных и структурных нарушений ОДА и постурального баланса у лиц юношеского возраста Саратовской области.

Материал и методы

На базе Саратовского медицинского научного центра гигиены ФБУН «ФНЦ медико-про-

филактических технологий управления рисками здоровью населения» в рамках одномоментного исследования проанализировано состояние ОДА у лиц юношеского возраста Саратовской области ($n = 555$) в возрасте 16–20 лет: 300 юношей и 255 девушек. Возрастная группа определена согласно классификации, принятой на VII Всесоюзной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии (Москва, 1965). Критерии исключения: органические поражения ЦНС и травматические повреждения ОДА. На основе субъективных данных изучена распространенность боли в структурах ОДА.

Исследование имеет региональные (Саратовская область) и возрастные ограничения (юношеский возраст).

С помощью физикального обследования проанализированы показатели, характеризующие состояние ОДА: тип телосложения, осанка (сутулость, круглая, кругловогнутая, плоская спина), нарушение осанки по сколиотическому типу с S- и C-образной деформацией, форма стоп (для определения вальгусной, варусной деформации и плоскостопия использовался визуальный осмотр в положении пациента стоя на обеих ногах в нейтральной позиции), форма таза (косой таз – результат абсолютно укороченной длины конечности, скрученный – изменение взаимоотношений между подвздошными костями и крестцом вокруг горизонтальной оси). Для определения разницы в длине нижних конечностей при прове-

дении скринингового осмотра использован остеопатический тест «пяти параллельных линий», проведенных через следующие ориентиры в положении пациента стоя на плоской горизонтальной опоре: верхние точки гребней подвздошных костей, задние верхние подвздошные кости, вершины больших вертелов бедренных костей, нижние точки седалищных бугров, передние верхние подвздошные кости справа и слева. В норме все пять линий параллельны друг другу и горизонту. При абсолютном укорочении конечности все пять линий остаются параллельными друг другу, но наклонены относительно горизонта в сторону укороченной ноги [12].

Для оценки функции тазобедренного сустава применяли тест Патрика, подвижность плечевого сустава определяли с помощью быстрого теста комбинированного движения. Для изучения объема движения в грудном отделе позвоночника применяли пробу Отта, в поясничном отделе – пробу Шобера. При выполнении пробы Отта фиксировали две точки при сгибании в грудном отделе у вертикально стоящего подростка – на уровне остистого отростка VII шейного позвонка и на 30 см книзу, после максимального наклона это расстояние измеряли повторно. Критерием положительной пробы Отта служило изменение расстояния менее чем на 3 см при наклоне. При выполнении пробы Шобера фиксировали проекцию V поясничного позвонка, от нее отмеряли вверх 10 см, делая отметки на коже. После максимального наклона вниз повторно определяли расстояние между отмеченными точками. Критерием положительной пробы Шобера служило увеличение расстояния менее чем на 4 см [13]. Следует отметить, что в задачи данного исследования не входило установление клинического диагноза, поэтому применяли скрининговые тесты, дающие представление о возможных функциональных и структурных нарушениях ОДА, наиболее часто встречающихся в клинической практике.

Постуральный баланс оценивали с помощью компьютерной стабилотрии [14, 15]. Для этого применяли стабилотрическую систему ST-150 («БиоМера», Москва) с использованием лицензионного программного обеспечения Stabip/WinPatientExpert, версия 4.Z1009a.auto. Исследование проводили в оборудованном кабинете с соблюдением требований к постановке стоп обследуемого (носки разведены на 15° от средней линии согласно европейскому стандарту). Распределение центра давления регистрировали в течение одной минуты с открытыми и закрытыми глазами последовательно. Анализировали следующие стабилотрические показатели: длина с закрытыми (L3Г) и открытыми глазами (LOG),

характеризующие линейную величину пути, пройденную центром давления за время исследования; площадь с закрытыми (S3Г) и открытыми (SOG) глазами, характеризующую поверхность, занимаемую статокинезиограммой; энергоиндекс с закрытыми (Ei3Г) и открытыми (EiOG) глазами, определяющийся как суммарные энергозатраты, связанные с элементарным смещением центра давления между двумя соседними точками статокинезиограммы.

Для статистического анализа применяли непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова, критерий Фишера; данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]). Для построения модели множественной регрессии использовали многофакторный дисперсионный анализ. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации с соблюдением правил биоэтики, после получения добровольного согласия участников.

Результаты

Во время обследования 145 (26 %) участников исследования предъявляли жалобы на боль в шейном отделе позвоночника, 85 (15 %) – в грудном и 170 (31 %) – в пояснично-крестцовом отделе, 170 (31 %) – на боль в крупных суставах (коленные, плечевые, тазобедренные). У 195 (35 %) человек жалобы на боль в шее, в спине и в суставах отсутствовали на момент осмотра. У девушек статистически значимо превалирует частота жалоб на боль в шейном отделе позвоночника ($p = 0,01$). У 294 (53 %) человек тип телосложения нормостенический, у 75 (14 %) – астенический, у 185 (33 %) – гиперстенический, у юношей соответственно в 150 (50 %), 66 (22 %) и 84 (28 %) случаях, у девушек – в 140 (55 %), 15 (6 %) и 100 (39 %) случаях.

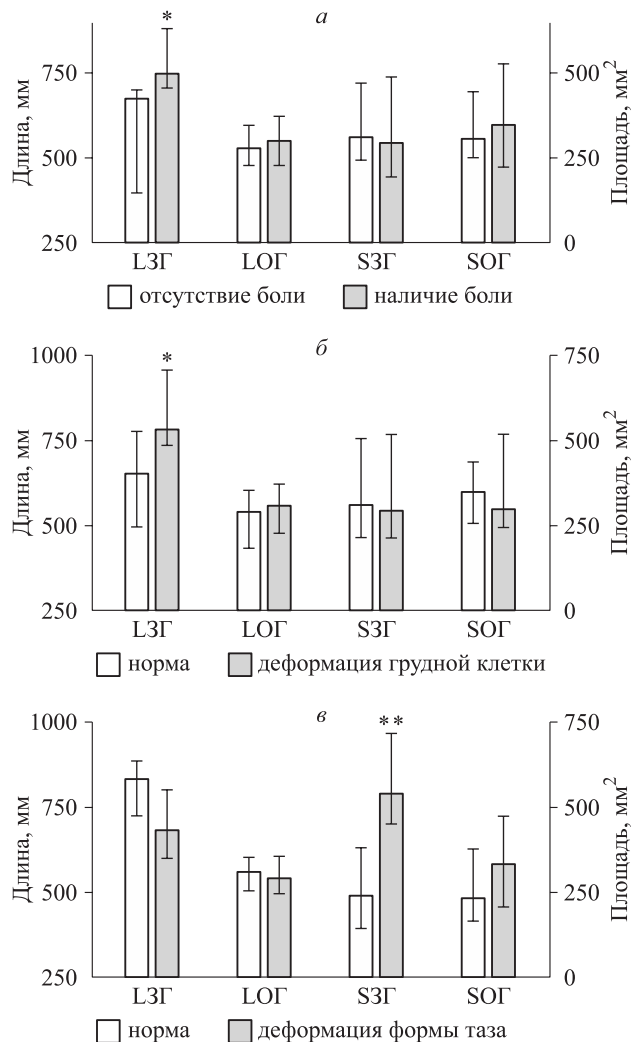
В результате соматоскопии выявлены следующие нарушения: у 150 (27 %) человек круглая спина, у 50 (9 %) – кругловогнутая, у 150 (27 %) – плоская. У 145 (26 %) обследованных установлено нарушение осанки по сколиотическому типу с S-образной деформацией, у 250 (45 %) – с C-образной деформацией. У 105 (19 %) человек обнаружена асимметрия грудной клетки, у 60 (11 %) – воронкообразная деформация грудной клетки, у 30 (5 %) – килевидная деформация. У 120 (22 %) человек установлено нарушение положения лопаток (крыловидные лопатки). Нормальная форма таза выявлена у 75 (14 %) обследованных, скрученный таз – у 440 (79 %), косой таз – у 40 (7 %) человек. У 350 (63 %) участников исследования отмечены нарушения формы стоп (валь-

гус, варус, уплощение). С помощью теста Патрика установлено ограничение подвижности тазобедренного сустава справа у 205 (37 %), слева – у 135 (24 %) человек. При проведении быстрого теста комбинированного движения выявлено ограничение подвижности плечевого сустава справа у 145 (26 %), слева у 210 (38 %) обследованных. На основании пробы Отта обнаружено ограничение подвижности в грудном отделе у 245 (44 %) человек, результаты пробы Шобера свидетельствуют об ограничении подвижности в поясничном отделе у 25 (5 %) участников исследования. Со слов обследованных, 9 человек ранее обращались за медицинской помощью по поводу нарушения осанки и проходили комплексную реабилитацию (массаж, лечебная гимнастика, корсет), при этом лица с болевым синдромом, с нарушением формы стопы и другими нарушениями ОДА за медицинской помощью не обращались.

Для оценки постурального баланса изучены показатели статокинезиограммы 134 участников исследования. Установлено, что у лиц, предъявляющих жалобы на боль в различных отделах ОДА, величина L3Г статистически значимо больше, чем у участников исследования, не предъявляющих данных жалоб (рисунок, а). Зависимостей показателей статокинезиограммы (длина, площадь, энергоиндекс) от нарушения осанки, в том числе по сколиотическому типу с S- и C-образной деформацией, не выявлено. У обследованных с деформацией грудной клетки L3Г (рисунок, б) и ЕіЗГ (9,76 [6,80; 12,50] Дж) достоверно больше, чем у участников исследования контрольной группы (7,92 [4,04; 11,20] Дж, $p < 0,01$), у лиц с нарушениями формы таза – S3Г (рисунок, в) и ЕіЗГ (11,20 [9,34; 16,40] и 7,92 [5,78; 11,20] Дж соответственно, $p < 0,001$). При проведении многофакторного дисперсионного анализа суммарных нарушений ОДА (нарушение осанки, формы таза, формы стоп) и показателей статокинезиограммы статистических закономерностей не выявлено.

Обсуждение

Нами установлена высокая частота жалоб на боль (в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника, в крупных суставах) и нарушений в различных структурах ОДА (нарушение осанки, формы таза, стоп) у лиц юношеского возраста, что находит подтверждение в других научных работах [3, 4]. Обращает на себя внимание тот факт, что имеющиеся жалобы выявлены в рамках проведения медицинского осмотра, а не при активном обращении участников исследования в медицинское учреждение за медицинской по-



*Сравнительный анализ значений показателей статокинезиограммы у лиц юношеского возраста с учетом наличия боли в различных отделах ОДА (а), деформации грудной клетки (б) и деформации формы таза (в). Обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей обследованных с отсутствием боли и деформации: * – при $p < 0,01$, ** – при $p < 0,001$*

Comparative analysis of values of statokinesiogram parameters in young adults with the presence of pain in various parts of the musculoskeletal system (а), of chest deformation (б) and of pelvic deformation (в)

мощью, что свидетельствует об их низкой значимости, а также о необходимости консультации невролога и/или ортопеда и углубленного обследования. Характерно, что у лиц с жалобами на боль в различных отделах ОДА значительно превалирует величина параметра L3Г, что может указывать на связь между сформированными дегенеративными нарушениями, являющимися источником боли, и постуральной устойчивостью обследуемых лиц.

Нарушение осанки (сутулость, круглая, кругловогнутая, плоская спина), в том числе по сколиотическому типу с S- и C-образной деформацией, не оказывает влияния на изменение величины смещения центра давления, нервная регуляция построения движений не страдает при адаптации к гравитации при выявленных нарушениях осанки, которые с точки зрения энергетических затрат оказываются компенсированными, т.е. не имеющими физиологической мотивации к изменению в аспекте энергозатрат организма. Следует отметить, что анализ показателей статокинезиограммы при отдельных нарушениях ОДА показал результаты, противоположные ожидаемым, свидетельствуя о том, что отдельно взятые функциональные и структурные нарушения ОДА у лиц юношеского возраста не оказывают однозначного влияния на показатели статокинезиограммы. Отсутствие статистических закономерностей в группе лиц с комплексом нарушений ОДА и параметрами статокинезиограммы может быть следствием активной реакции компенсации, позволяющей в молодом возрасте выстроить оптимальную регуляцию системы равновесия тела.

По мнению европейских исследователей, поструральная устойчивость формируется различными способами с учетом индивидуальных особенностей ОДА (искривление осанки, изменения формы таза, стоп и пр.), направленных на поиск оптимального баланса для сохранения вертикальной позы с минимальными энергозатратами [16, 17]. Полученные нами данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых показано, что у молодых людей отмечается более высокая способность к сохранению пострурального баланса по сравнению с лицами зрелого возраста [18–21]. Тем не менее компенсаторные реакции, создающие оптимальные условия для поддержания пострурального баланса, имеют временный характер, и в результате инволютивных изменений в ОДА формируются дегенеративные процессы [18], происходят снижение мышечной массы, потеря эластичности мышечно-связочной системы, выпрямление физиологических изгибов позвоночника, дегенеративные изменения в суставах, что приводит к перераспределению мышечной нагрузки, сопровождающейся перегрузкой отдельных мышечных групп, биомеханическими изменениями и нарушением пострурального баланса [14, 18]. Его ухудшению способствует и снижение функциональности других систем, участвующих в поструральной регуляции (вестибулярный аппарат, зрительный аппарат, слуховой анализатор), уменьшение проприоцептивной чувствительности в структурах ОДА, что также ведет к ухудшению

компенсаторных реакций поструральной регуляции по мере возрастных изменений [22].

Заключение

Высокая распространенность функциональных и структурных нарушений ОДА у лиц юношеского возраста свидетельствует о важности их активного выявления с целью разработки мер профилактики. Одним из возможных путей решения проблемы является персонализированный подход к реализации программ физической культуры в рамках учебных организаций путем внедрения специфических гимнастических упражнений для укрепления мышечных групп и тренировки механизмов поструральной регуляции. Высокую значимость также имеет приверженность здоровому образу жизни и занятиям спортом, при этом формированию активной позиции молодежи в стремлении сохранения своего здоровья должны способствовать все социальные институты (семья, образовательные организации и пр.). Данное исследование является предварительным сообщением и требует продолжения изучения закономерностей и связей между показателями, характеризующими состояние ОДА, и данными статокинезиограммы с учетом психоэмоционального состояния, факторов образа жизни, физической активности, состояния органов зрения и слуха.

Список литературы

1. Ali N., Ellis B., Woolf A., Hamilton S., Fenton K.A. Создание партнерств и внедрение общесистемного подхода для профилактики нарушений и заболеваний костно-мышечной системы в Англии. *Панорама общественного здравоохранения*. 2018;4(3):415–425.
2. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. *Соврем. ревматол.* 2019;13(4):11–19. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17
3. Антонова А.А., Яманова Г.А., Сердюков В.Г., Магомедова М.Р. Динамика состояния опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. *Международ. научно-исслед. ж.* 2020;(7-2):53–56. doi: 10.23670/IRJ.2020.97.7.044
4. Георгиева Н.Г. Интегральная диагностика состояния костно-мышечной системы школьников специальной медицинской группы. *Научный вестник Крыма*. 2018;(7):19.
5. Щербакова Н.Б. Стратегические основы деятельности родителей по организации работы школьников на компьютере в домашних условиях. *Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Педагогика*. 2018;(2):78–85. doi: 10.18384/2310-7219-2018-2-78-88

6. Гараева Г.Х., Хасанова А.Р., Азнабаев О.Ф. Роль физического воспитания в университетских программах России. *Тенденции развития науки и образования*. 2020;67(1):110–113. doi: 10.18411/lj-11-2020-28
7. Покатилов А.Б., Новак А.П., Сарванова С.В., Ярошенко И.П. О тревожных тенденциях роста заболеваемости костно-мышечной системы у детей и подростков и перспективах их профилактики. *Главный врач Юга России*. 2020;(1):19–22.
8. Сапожникова Е.В., Данилова М.Ю., Сапожников М.Ю. Встречаемость изменений легочной ткани у людей с нарушением осанки по данным флюорографических исследований. *Acta Medica Eurasica*. 2018;(4):40–46.
9. Очиллов Х.М., Джурабекова А.Т., Усмонова Ш. Синдромальная и нозологическая структура болей в спине у детей. *Проблемы биологии и медицины*. 2018;(2):90–94.
10. Мирская Н.Б., Коломенская А.Н., Синякина А.Д. Медико-социальная значимость нарушений и заболеваний костно-мышечной системы детей и подростков (обзор литературы). *Гигиена и сан.* 2015;94(1): 97–104.
11. Мансурова Г.Ш., Мальцев С.В., Рябчиков И.В. Особенности формирования опорно-двигательной системы у школьников: заболевания, причины и возможные пути коррекции. *Практ. мед.* 2019;17(5): 51–55. doi: 10.32000/2072-1757-2019-5-51-55
12. Новосельцев С.В. Остеопатия. М.: МЕДпрессинформ., 2016. 608 с.
13. Букуп К., Букуп Й. Клиническое исследование костей, суставов и мышц. М.: Медицинская литература, 2007. 295 с.
14. Доценко В.И., Усачев В.И., Морозова С.В., Скедина М.А. Современные алгоритмы стабиллометрической диагностики постуральных нарушений в клинической практике. *Мед. сов.* 2017;(8):116–129. doi: 10.21518/2079-701X-2017-8-116-122
15. Булавкина Т.А., Дубогрызова И.А., Неклюдова Г.А. Оценка функции равновесия как индикатора состояния здоровья студентов технических вузов. *Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта*. 2018;13(2):225–232. doi: 10.14526/02_2018_329
16. Roussouly P., Pinheiro-Franco J.L. Biomechanical analysis of the spino-pelvic organization and adaptation in pathology. *Europ. Spine J.* 2011;20(Suppl 5):609–618. doi: 10.1007/s00586-011-1928-x
17. Lazennec J.Y., Brusson A., Rousseau M.A. Lumbar-pelvic-femoral balance on sitting and standing lateral radiographs. *Surg. Orthop. Traumatol. Res.* 2013;99(Suppl 1):87–103. doi: 10.1016/j.otsr.2012.12.003
18. Курникова А.А., Потехина Ю.П., Филатов А.А., Калинина Е.А., Первушкин Э.С. Роль опорно-двигательного аппарата в поддержании постурального баланса: обзор литературы. *Российский остеопатический журнал*. 2020;(3-4):135–149. doi: 1032885/2220-0975-2019-3-4-135-149
19. Baloh R.W., Ying S.H., Jacobson K.M. A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people. *Arch. Neurol.* 2003;60(6):835–839. doi: 10.1001/archneur.60.6.835
20. Hinman M.R. Comparison of thoracic kyphosis and postural stiffness in younger and older women. *Spine J.* 2004;4(4):413–417. doi: 10.1016/j.spinee.2004.01.002
21. Pizzigalli L., Micheletti Cremasco M., Mulasso A., Rainoldi A. The contribution of postural balance analysis in older adult fallers: A narrative review. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2016;20(2):409–417. doi: 10.1016/j.jbmt.2015.12.008
22. Грибанов А.В., Шерстенникова А.К. Физиологические механизмы регуляции постурального баланса человека (обзор). *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: медико-биологические науки*. 2013;(4):20–29.

References

1. Ali N., Ellis B., Woolf A., Hamilton S., Fenton K.A. Building partnerships and implementing a system-wide approach for the prevention of musculoskeletal disorders and diseases in England. *Panorama obshchestvennogo zdavookhraneniya = Public Health Panorama*. 2018;3:415–425. [In Russian].
2. Balabanova R.M., Dubinina T.V. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):11–19. [In Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17
3. Antonova A.A., Yamanova G.A., Serdyukov V.G., Magomedova M.R. Dynamics of locomotor apparatus state in children and adolescents. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2020;(7-2):53–56. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2020.97.7.044
4. Georgieva N.G. The integral diagnostics of the musculoskeletal system students of special medical group. *Nauchnyy vestnik Kryma = Scientific Bulletin of Crimea*. 2018;(7):19. [In Russian].
5. Shcherbakova N.B. Strategic foundations of parents' activities on organizing schoolchildren's work on a computer at home. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta. Seriya: Pedagogika = Bulletin of Moscow State Regional University. Series: Pedagogy*. 2018;(2):78–85. [In Russian]. doi: 10.18384/2310-7219-2018-2-78-88
6. Garaeva G.H., Hasanova A.R., Aznabaev O.F. The role of physical education in university programs in Russia. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya = Trends in the Development of Science and Education*. 2020;67(1):110–113. [In Russian]. doi: 10.18411/lj-11-2020-28
7. Pokatilov A.B., Novak A.P., Sarvanova S.V., Yaroshenko I.P. Worrisome trends in the incidence of

musculoskeletal system in children and adolescents and prospects their prevention. *Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Doctor of the South of Russia*. 2020;(1):19–22. [In Russian].

8. Sapozhnikova E.V., Danilova M.Yu., Sapozhnikov M.Yu. Rates of lung tissue changes in people with postural abnormality according to fluorography examination findings. *Acta Medica Eurasica*. 2018;(4):40–46. [In Russian].

9. Ochilov H.M., Dzhurabekova A.T., Usmonova Sh. Syndromal and nasological structure of back pain in children. *Problemy biologii i meditsiny = Problems of Biology and Medicine*. 2018;(2):90–94. [In Russian].

10. Mirskaya N.B., Kolomenskaya A.N., Sinyakina A.D. Prevalence and medical and social importance of disorders and diseases of the musculoskeletal systems in children and adolescents (review of literature). *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2015;94(1): 97–104. [In Russian].

11. Mansurova G.Sh., Mal'tsev S.V., Ryabchikov I.V. Features of the formation of the musculoskeletal system in schoolchildren: diseases, causes and possible ways of correction. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2019;17(5):51–55. [In Russian]. doi: 10.32000/2072-1757-2019-5-51-55

12. Novosel'tsev S.V. Osteopathy. M.: MEDpres-inform., 2016. 608 p. [In Russian].

13. Bukup K., Bukup J. Clinical tests for the musculoskeletal system. Moscow: Meditsinskaya literatura, 2018. 295 p. [In Russian].

14. Dotsenko V.I., Usachev V.I., Morozova S.V., Skedina M.A. Modern algorithms of postural disturbances in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(8):116–129. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-8-116-122

15. Bulavkina T.A., Dubogryzova I.A., Neklyudova G.A. The function of balance estimation as the indicator of students' health state at technical higher educational establishments. *Pedagogiko-psikhologicheskiye i mediko-biologicheskiye problemy fizich-*

eskoy kul'tury i sporta = Pedagogical-psychological and Medical-biological Problems of Physical Culture and Sports. 2018;13(2):225–232. [In Russian]. doi: 10.14526/02_2018_329

16. Roussouly P., Pinheiro-Franco J.L. Biomechanical analysis of the spino-pelvic organization and adaptation in pathology. *Europ. Spine J*. 2011;20(Suppl 5):609–618. doi: 10.1007/s00586-011-1928-x

17. Lazenec J.Y., Brusson A., Rousseau M.A. Lumbar-pelvic-femoral balance on sitting and standing lateral radiographs. *Surg. Orthop. Traumatol. Res*. 2013;99(1 Suppl):87–103. doi: 10.1016/j.otrs.2012.12.003

18. Kurnikova A.A., Potekhina Yu.P., Filatov A.A., Kalinina E.A., Pervushkin E.S. The role of the musculoskeletal system in maintaining postural balance: literature review. *Rossiyskiy osteopaticheskiy zhurnal = Russian Osteopathic Journal*. 2020;(3-4):135–149. [In Russian]. doi: 10.32885/2220-0975-2019-3-4-135-149

19. Baloh R.W., Ying S.H., Jacobson K.M. A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people. *Arch. Neurol*. 2003;60(6):835–839. doi: 10.1001/archneur.60.6.835

20. Hinman M.R. Comparison of thoracic kyphosis and postural stiffness in younger and older women. *Spine J*. 2004;4(4):413–417. doi: 10.1016/j.spinee.2004.01.002

21. Pizzigalli L., Micheletti Cremasco M., Mulas A., Rainoldi A. The contribution of postural balance analysis in older adult fallers: A narrative review. *J. Bodyw. Mov. Ther*. 2016;20(2):409–417. doi: 10.1016/j.jbmt.2015.12.008

22. Gribanov A.V., Sherstennikova A.K. Physiological mechanisms of human postural balance regulation (review). *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: mediko-biologicheskoye nauki = Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Biomedical Sciences*. 2013;(4):20–29. [In Russian].

Сведения об авторах:

Доллич Владимир Николаевич, ORCID: 0000-0002-8980-5117, e-mail: vndolich@mail.ru

Комлева Наталия Евгеньевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4099-9368, e-mail: NEKomleva@yandex.ru

Меденцов Вячеслав Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6104-0274, e-mail: medentsov.v@yandex.ru

Мазиллов Святослав Игоревич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8220-145X, e-mail: smazilov@ya.ru

Заикина Инна Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4234-7056, e-mail: innaza2@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Dolich, ORCID: 0000-0002-8980-5117, e-mail: vndolich@mail.ru

Nataliya E. Komleva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4099-9368, e-mail: NEKomleva@yandex.ru

Vyacheslav A. Medentsov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6104-0274, e-mail: medentsov.v@yandex.ru

Svyatoslav I. Mazilov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8220-145X, e-mail: smazilov@ya.ru

Inna V. Zaikina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4234-7056, e-mail: innaza2@mail.ru

Поступила в редакцию 29.06.2023

После доработки 15.03.2024

После повторной доработки 02.04.2024

Принята к публикации 05.04.2024

Received 29.06.2023

Revision received 15.03.2024

Second revision received 02.04.2024

Accepted 05.04.2024

Сравнительный морфологический анализ реакции соединительной ткани на имплантацию полипропиленовых эндопротезов

Х.А. Абдувосидов^{1,2,3}, В.Г. Шестакова³, А.М. Переведенцева^{2,4}, И.А. Чекмарева⁵, С.М. Чудных², Л.М. Баранчугова¹, А.Г. Алексеев¹, М.М. Кокоев⁶

¹ Российский биотехнологический университет

125080, г. Москва, Волоколамское ш., 11

² Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова

Департамента здравоохранения г. Москвы

111123, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, 86

³ Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

170100, г. Тверь, ул. Советская, 4

⁴ Клиническая больница «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко

109386, г. Москва, Ставропольская ул., 23, корп. 1

⁵ НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского Минздрава России

117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

⁶ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России

127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4

Резюме

На сегодняшний день пальма первенства в плановой хирургии принадлежит проблеме грыж: в мире каждый год хирургическому лечению по поводу грыж передней брюшной стенки подвергается более 20 млн пациентов, большинству из которых выполняют аллопластику с использованием различного рода эндопротезов. Изучению влияния способов фиксации имплантатов и возникающей местной воспалительной реакции тканей на частоту рецидивов после аллогерниопластики посвящены единичные работы. Цель исследования – изучить в эксперименте особенности реакции соединительной ткани при пересаживании жесткого монофиламентного сетчатого полипропиленового (ПП) имплантата с эффектом памяти формы и классического сетчатого эндопротеза из монофиламентного ПП. **Материал и методы.** Для выявления особенностей тканевой реакции вокруг ПП-сетки выполнено экспериментальное исследование на 60 белых крысах-самцах линии Wistar. Животным первой группы ($n = 30$) вживляли жесткий сетчатый монофиламентный ПП-имплантат (Herniamesh, Италия) с эффектом памяти формы, крысам второй группы ($n = 30$) – классический сетчатый эндопротез из монофиламентного ПП для пластики мягких тканей ЭСФИЛ®стандартный (Линтекс, Россия). Исследованы биопаты через 1, 2, 3 месяца после имплантации ПП-сетки. **Результаты.** Морфологическое исследование показало, что через 1 месяц после вживления жесткого сетчатого монофиламентного ПП-имплантата воспалительная реакция менее выражена, чем при пересаживании классического ПП-эндопротеза. Такая реакция способствовала более раннему прорастанию коллагеновых волокон вокруг моноволокон жесткого имплантата. Через 2 и 3 месяца после имплантации ПП-сеток в обеих группах животных преимуществ в качестве образованного регенерата не отмечено. **Заключение.** При внедрении ПП-сетки с шовной фиксацией и жесткой монофиламентной ПП-сетки без фиксации имеет место закономерная ответная реакция на интеграцию эндопротеза, которая характеризуется асептическим воспалением с последующим выраженным фиброзом вокруг имплантата. Такие процессы, происходящие в ответ на имплантацию синтетических ПП эндопротезов, повышают местную механическую резистентность и способствуют дополнительной прочности тканей.

Ключевые слова: грыжи, герниопластика, полипропиленовые эндопротезы, местная реакция мягких тканей, воспаление, регенерация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Абдувосидов Х.А., e-mail: sogdiana99@gmail.com

Для цитирования: Абдувосидов Х.А., Шестакова В.Г., Переведенцева А.М., Чекмарева И.А., Чудных С.М., Баранчугова Л.М., Алексеев А.Г., Кокоев М.М. Сравнительный морфологический анализ реакции соединительной ткани на имплантацию полипропиленовых эндопротезов. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):125–134. doi: 10.18699/SSMJ20240314

Comparative morphological analysis of connective tissue response to polypropylene endoprosthesis implantation

Kh.A. Abduvosidov^{1,2,3}, V.G. Shestakova³, A.M. Perevedentseva^{2,4}, I.A. Chekmareva⁵, S.M. Chudnykh², L.M. Baranchugova¹, A.G. Alekseev¹, M.M. Kokoev⁶

¹ Russian Biotechnological University

125080, Moscow, Volokolamskoe highw., 11

² Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov

111123, Moscow, Enthuziastov highw., 86

³ Tver State Medical University of Minzdrav of Russia

170000, Tver, Sovetskaya st., 4

⁴ N.A. Semashko Clinical Hospital of Russian Railways-Medicine

109386, Moscow, Stavropolskaya st., 23, b. 1

⁵ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery

117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya st., 27

⁶ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of Minzdrav of Russia

127006, Moscow, Dolgorukovskaya st., 4

Abstract

Nowadays, the palm of superiority in elective surgery belongs to the problem of hernias. According to the literature worldwide, more than 20 million patients undergo surgical treatment for hernia of the anterior abdominal wall every year, most of whom undergo alloplasty using various kinds of nets. The study of the influence of methods for fixing implants and the emerging local inflammatory response of tissues on the frequency of relapses after allognioplasty is devoted to isolated works. Aim of the study was to investigate in an experiment the characteristics of the reaction of local tissues when implanting a rigid monofilament mesh polypropylene implant with a shape memory effect, and a classic mesh endoprosthesis made of monofilament polypropylene (PP) with various methods of fixing implants.

Material and methods. An experimental study on 60 white male Wistar rats was performed to identify tissue reaction features around the PP mesh. Group 1 animals ($n = 30$) were implanted with a rigid mesh monofilament PP implant (Herniamesh, Italy) with shape memory effect, group 2 animals ($n = 30$) – with a classic mesh endoprosthesis made of monofilament PP for soft tissue repair ESFIL® standard (Lintex, Russia). Biopsies were examined at 1, 2, 3 months after implantation of the PP mesh. **Results.** A morphological study showed that 1 month after the implantation of a rigid mesh monofilament PP implant, the inflammatory reaction is less obvious than when implanting a classical PP endoprosthesis.

This reaction contributed to the earlier germination of collagen fibers around the rigid implant monofilaments. At 2 and 3 months after the implantation of PP nets in both groups of animals, there were no advantages as the regenerate formed.

Conclusions. When introducing PP mesh with suture fixation and rigid monofilament PP mesh without fixation, there is a natural response to the integration of the endoprosthesis, which is characterized by aseptic inflammation followed by pronounced fibrosis around the implant. Such processes, occurring in response to the implantation of synthetic polypropylene nets, increase local mechanical tissue resistance, and can create additional strength against recurrence of inguinal hernias.

Key words: hernias, hernioplasty, polypropylene endoprostheses, local soft tissue reaction, inflammation, regeneration.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Abduvosidov Kh.A., e-mail: sogdiana99@gmail.com

Citation: Abduvosidov Kh.A., Shestakova V.G., Perevedentseva A.M., Chekmareva I.A., Chudnykh S.M., Baranchugova L.M., Alekseev A.G., Kokoev M.M. Comparative morphological analysis of connective tissue response to polypropylene endoprosthesis implantation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):125–134. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240314

Введение

На сегодняшний день пальма первенства в плановой хирургии принадлежит проблеме хирургического лечения вентральных грыж: в мире каждый год хирургическому лечению по поводу грыж передней брюшной стенки подвергается более 20 млн пациентов, большинству из которых выполняют аллопластику с использованием различного рода эндопротезов [1–4]. С развитием технологий на современном рынке медицинских изделий появляется большое количество полимерных имплантатов для герниопластики с различными физико-химическими свойствами [5–7]. Для использования инородных имплантатов необходимо учесть в первую очередь биосовместимость и биореактивность. В литературе имеются сведения о создании полимерных сеток с различными покрытиями, в том числе антибактериальными, и покрытиями, улучшающими биологическую активность тканей, имплантатов из наноразмерных материалов и стволовых клеток, а также эндопротезов с применением технологий трехмерной печати [8–12]. Но несмотря на большой выбор материалов для герниопластики, мнения об их биологической совместимости и эффективности противоречивы [5, 13]. При этом изучению влияния способов фиксации имплантатов и влияния возникающей местной воспалительной реакции тканей на частоту рецидивов после аллогерниопластики посвящены единичные работы.

Цель исследования – изучить в эксперименте особенности реакции соединительной ткани при имплантации жесткого монофиламентного сетчатого полипропиленового (ПП) имплантата с эффектом памяти формы и классического сетчатого эндопротеза из монофиламентного ПП.

Материал и методы

Исследование выполнено на 60 белых крысах-самцах линии Wistar возрастом 6 мес. и массой тела 250–300 г, без внешних признаков заболевания, прошедших карантин в условиях вивария ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава РФ. На его проведение получено разрешение этического комитета Тверского ГМУ (№ 1 от 11.05.2018).

Крысы были разделены на две группы. Животным первой группы ($n = 30$) имплантировали жесткий сетчатый монофиламентный ПП-имплантат (Herniamesh, Италия) с эффектом памяти формы, крысам второй группы ($n = 30$) – классический сетчатый эндопротез из монофиламентного ПП ЭСФИЛ® стандартный (Линтекс, Россия). Все манипуляции с животными осуществлялись после наступления анальгезии с

предварительным предбрюшинным введением разведенного (1:10) раствора тиопентала натрия. Волосы на передней брюшной стенке животных выбривали. В стерильных условиях после обработки антисептиками на ней выполняли линейный разрез в продольном направлении длиной до 2 см, кожу с подкожной клетчаткой отсепаровывали от подлежащих мышц и имплантировали ПП-сетки стандартных размеров 1×1 см, с фиксацией ПП-мононитью классического сетчатого эндопротеза и без фиксации – жесткого имплантата. Завершающим этапом было сшивание кожи при помощи капроновой нити № 1. В послеоперационном периоде животные получали воду и пищу *ad libitum* перорально.

Через 1, 2 и 3 мес. после имплантации ПП-сеток животных выводили из эксперимента передозировкой эфирного наркоза (введение анестетика в летальной дозе), на каждом сроке исследования – по 10 крыс в каждой группе. Для выявления особенностей тканевой реакции вокруг комплекса ПП-сетки с фиксацией ПП-нитками и местной реакции вокруг жесткой ПП-сетки без фиксации через 1, 2 и 3 мес. выполнено морфологическое исследование биоптатов из области имплантации на препаратах, приготовленных при помощи стандартной гистологической методики и окрашенных гематоксилином и эозином, толщина среза 5 мкм. Количественная оценка клеточного компонента вокруг нитей эндопротезов выполнена на каждом этапе контроля при помощи программы Pannoramic Viewer 1.15.4 (3DHISTECH Ltd., Венгрия), для чего препараты предварительно сканировали (PANNORAMIC 250 Flash, 3DHISTECH Ltd. Венгрия).

Электронно-микроскопическое исследование выполнено на приборе JEM 100 CX (JEOL, Япония) в трансмиссионном режиме при ускоряющем напряжении 80 кВ. Для этого материал фиксировали в 2,5%-м растворе глutarового альдегида, затем в 1%-м растворе оксида осмия и заключали в смесь аралдитовых смол. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца.

Данные приведены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1–Q3]). Сравнение между группами проводили при помощи метода Манна – Уитни, внутри групп – с использованием метода Ньюмена – Кейлса. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

При гистологическом исследовании фрагментов удаленных тканей установлено, что через

1 мес. после вживления жесткого монофиламентного сетчатого ПП-имплантата с памятью формы внутренний слой капсулы, прилежащий к нему, был представлен инфильтратом, в котором обнаружены все виды клеток рыхлой волокнистой соединительной ткани (таблица). В окружающей соединительной ткани отмечали гигантские клетки инородных тел, макрофаги, мелкие новообразованные сосуды. Отмечалось прорастание всех ячеек эндопротеза волокнистой соединительной тканью с признаками организации волокон в пучки и образованием соединительнотканых капсул различного диаметра вокруг ПП-нитей. Между коллагеновыми волокнами находили клетки фибробластического ряда.

В препаратах некоторых животных сохранялись межмышечные гематомы с участками разрешения, а также отложениями гемосидерина. Жесткий имплантат состоит из достаточно плотно переплетенных волокон. Между элементами сетки виден тканевой экссудат, а также скопления лимфоцитов и макрофагов. В препаратах наблюдали гигантские многоядерные макрофаги (рис. 1, а), размеры которых очень вариабельны. Практически возле каждого волокна располагается по многоядерной клетке. Несколько иная картина ближе к центру имплантата, здесь наблюдается отек ткани, между его элементами виден экссудат (см. рис. 1, а). Межволоконные промежутки заполнены клетками, отмечается миграция фибробластов в ячейки сетки. Уменьшается количество гигантских макрофагов, а те, что имеются, – значительно меньше по размеру. По краю имплантата отмечается некоторое утолщение соединительной ткани, начинают формироваться псевдотрабекулы, направленные к его центру. Эти прослойки соединительной ткани содержат множество фибробластов и небольшое количество незрелых коллагеновых волокон, пока еще едва заметных. Растущие трабекулы направляются между ПП-нитеями. Со стороны интактной межмышечной соединительной ткани заметен рост кровеносных сосудов. Кроме того, на препарате хорошо видно, что полного формирования рубца пока не наступило. При электронно-микроскопическом исследовании фрагментов ткани отмечали функционально активные фибробласты (коллагенобласты) с хорошо развитой гранулярной цитоплазматической сетью рядом с фрагментами ПП-нитей (см. рис. 1, б). Такие фибробласты синтезируют белки, в том числе коллаген, за счет чего происходит формирование соединительно-тканной капсулы вокруг нитей имплантата.

В препаратах второй группы животных через 1 мес. после имплантации классического сетчатого ПП-эндопротеза имелись признаки более вы-

Количественный состав клеток в зоне имплантации ПП-сеток в двух группах животных

Quantitative composition of cells in the PP mesh implantation zone in two groups of animals

Клетки	Количество клеток					
	1 мес.		2 мес.		3 мес.	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Лимфоциты	17,0 [16,0–19,0]	29,0 [26,0–31,0] **	10,0 [8,0–13,0] ##	26,0 [23,0–29,0] **	10,0 [9,0–10,0] ##	16,0 [15,0–19,0] ***##^
Плазмоциты	12,0 [10,0–13,0]	34,0 [30,0–37,0] **	7,0 [6,0–9,0] ##	23,0 [20,0–25,0] ***##	6,0 [5,0–6,0] ###^	9,0 [7,0–12,0] ***##^
Эозинофилы	17,0 [14,0–20,0]	18,0 [16,0–21,0]	15,0 [12,0–17,0] #	16,0 [14,0–18,0] #	11,0 [9,0–13,0] ##, ^	11,0 [8,0–14,0] ##^
Макрофаги	25,0 [23,0–29,0]	18,0 [15,0–22,0] **	37,0 [34,0–40,0] ##	28,0 [26,0–30,0] ***##	39,0 [38,0–42,0] ##	37 [34,0–40,0] ***##^
Многоядерные гигантские клетки «инородных тел»	17,0 [15,0–20,0]	14,0 [11,0–17,0] *	23,0 [19,0–24,0] #	16,0 [14,0–19,0] ***#	23,0 [21,0–25,0] #	22,0 [20,0–25,0] #^
Фибробласты	46,0 [43,0–49,0]	32,0 [30,0–35,0] **	57,0 [56,0–59,0] ##	39,0 [37,0–42,0] ***##	25,0 [22,0–29,0] ###^	25,0 [22,0–28,0] ###^

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей 1-й группы на том же сроке после имплантации (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,001$), той же группы через 1 мес. после имплантации (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,001$), той же группы через 2 мес. после имплантации (^ – при $p < 0,05$, ^^ – при $p < 0,001$).

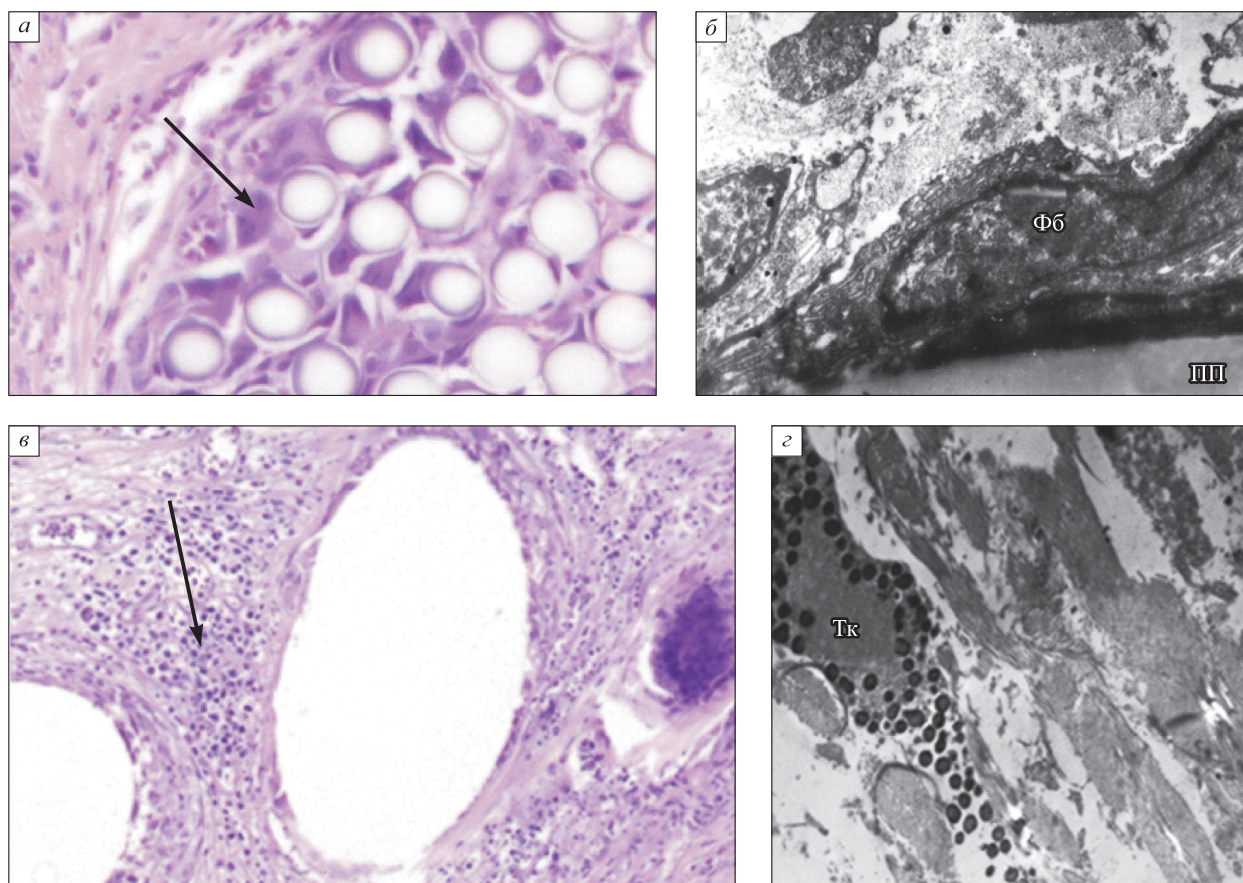


Рис. 1. Препараты первой (а, б) и второй (в, г) группы животных через 1 мес. после имплантации. а – видны многоядерные клетки (стрелка), окраска гематоксилином и эозином, окуляр 10, объектив 40; б – функционально активный фибробласт (Фб) прилегает к фрагменту имплантата (ПП), электронограмма, $\times 14000$; в – возле волокна видны скопления клеток, в основном представленные макрофагами (стрелка), окраска гематоксилином и эозином, окуляр 10, объектив 10; г – дегрануляция тучной клетки (Тк), электронограмма, $\times 12000$

Fig. 1. Preparations of the first (а, б) and second (в, г) group of animals 1 month after implantation. а – multinucleated cells are visible (arrow), hematoxylin and eosin staining, ocular 10, object lens 40; б – functionally active fibroblast (Фб) is adjacent to the implant fragment (ПП), electronogram, $\times 14000$; в – clusters of cells are visible near the fiber, mainly macrophages (arrow), hematoxylin and eosin staining, ocular 10, object lens 10; г – mast cell degranulation (Тк), electronogram, $\times 12000$

раженного воспаления, с участками лимфоплазмочитарной и макрофагальной инфильтрации. В ячейках сетки наблюдали большие скопления лимфоцитов и макрофагов (рис. 1, в). Вокруг волокон в соединительной ткани отмечали вновь образующиеся сосуды, пока еще мелкие и тонкостенные. Вокруг каждой ПП-нити образуются скопления многоядерных клеток. Местами видно, что именно макрофаги являются их предшественниками, они сливаются в симпласты и формируют гигантские клетки инородных тел. Вокруг каждого ПП-волокна начинает формироваться зона демаркации, образуется аналог фиброзной капсулы, в которой пока очень мало волокон и преобладает клеточный компонент. Коллагеновые волокна на данной стадии очень тонки и практически не заметны. Сохраняется отек ткани. Формирование

соединительнотканной капсулы не завершено. При электронно-микроскопическом исследовании отмечали выраженную клеточную реакцию с высокой функциональной активностью тучных клеток, эозинофильных лейкоцитов, что указывало на продолжающийся процесс воспаления в зоне имплантации (рис. 1, г). Фибробласты имели слаборазвитую гранулярную цитоплазматическую сеть, низкую коллагенпродуцирующую функцию и, соответственно, процесс интеграции ПП-имплантата в окружающие ткани не был завершен.

Количественный анализ показал, что в биоптатах второй группы животных по сравнению с биоптатами животных первой группы количество лимфоцитов и плазмочитов статистически значимо больше, что указывает на более интенсивную

воспалительную реакцию местных тканей (см. таблицу). При этом количество макрофагов, фибробластов и многоядерных гигантских клеток инородных тел достоверно меньше.

Ко второму месяцу в клетчатке и мышечной ткани крыс обеих групп присутствовали гранулемы инородного тела с соединительнотканной фиброзной капсулой, окружающей фрагменты ПП-эндопротезов. По сравнению с предыдущим сроком исследования вокруг гранул имелась более развитая соединительнотканная капсула, состоящая из коллагеновых волокон, среди которых находили участки жировой ткани и множество мелких кровеносных сосудов с тонкими стенками, а также сосуды. В зоне имплантации жесткого монофиламентного сетчатого ПП-имплантата с памятью формы количество фибробластов было статистически значимо больше, чем у

животных второй группы (см. таблицу). Несмотря на пик макрофагальной реакции местных тканей, в обеих группах животных отмечалась менее выраженная воспалительная инфильтрация по сравнению с предыдущим сроком исследования, на что указывало и достоверное снижение количества лимфоцитов и плазмоцитов (см. таблицу).

В первой группе животных спустя два месяца после имплантации в препаратах не выявлены признаки экссудации. Сохраняется значительное количество многоядерных макрофагов. Наиболее крупные клетки расположены, как и через один месяц после вживления, по краю имплантата (рис. 2, а). Между фрагментами сетки формируются соединительнотканые перегородки, как бы оплетающие их. Появляется большое количество кровеносных сосудов, врастающих в эти импровизированные трабекулы. Вокруг имплантата

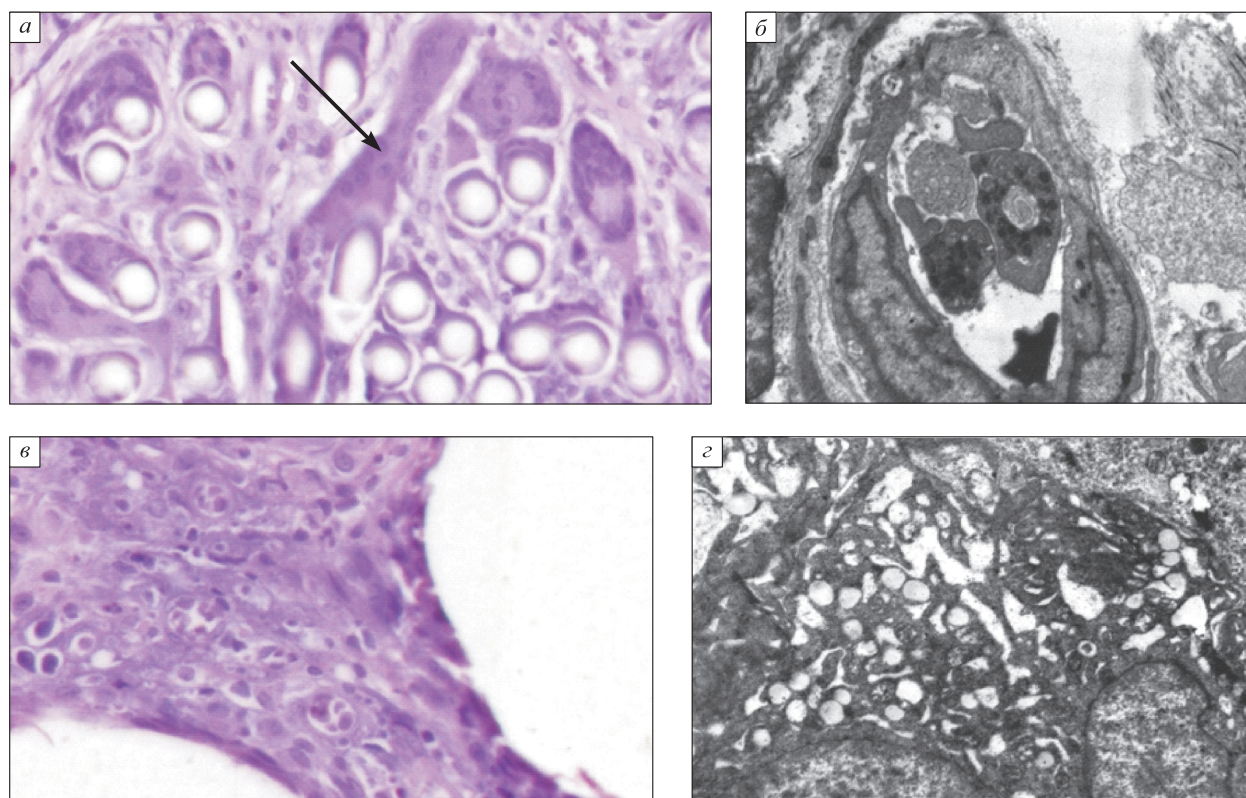


Рис. 2. Препараты первой (а, б) и второй (в, г) группы животных через 2 мес. после имплантации: а – многоядерные клетки гигантских размеров вокруг имплантата (стрелка), окраска гематоксилином и эозином, окуляр 10, объектив 10; б – сформировавшийся капилляр в области имплантации, электронограмма, $\times 12000$; в – в соединительной ткани между волокнами имплантата расположены мелкие сосуды, многоядерные клетки, сохраняются небольшой отек и инфильтрация, окраска гематоксилином и эозином, окуляр 10, объектив 40; г – функционально активный фибробласт, синтезирующий коллаген в соединительнотканной капсуле вокруг фрагмента ПП-нити, электронограмма, $\times 12000$

Fig. 2. Preparations of the first (а, б) and second (в, г) group of animals 2 months after implantation: а – giant-sized multinucleated cells around the implant (arrow), hematoxylin and eosin staining, ocular 10, object lens 40; б – formed capillary in the area of implantation, electronogram, $\times 12000$; в – small vessels, multinucleated cells are located in the connective tissue between the implant fibers, and slight swelling and infiltration persist, hematoxylin and eosin staining, ocular 10, object lens 40; г – functionally active fibroblast synthesizing collagen in a connective tissue capsule around a fragment of polypropylene filament, electronogram, $\times 12000$

формируется капсула из соединительной ткани. При электронно-микроскопическом исследовании определяются мелкие и очень мелкие сосуды капиллярного типа с функционально активным эндотелием. Большое количество микровезикул в эндотелиальных клетках указывало на активные обменные процессы, происходящие в новообразованной ткани (рис. 2, б).

Во второй группе спустя два месяца после имплантации выявлено снижение инфильтрации вокруг волокон, хотя местами она еще сохраняется. Отек тканей значительно уменьшается. Вокруг ПП-волокон имплантата сохраняются многоядерные клетки, хотя их меньше, чем в первой экспериментальной группе (рис. 2, в). Вокруг волокон формируются уже достаточно выраженные чехлы из соединительной ткани. Они не напоминают трабекулы, как в первой группе, так как волокна достаточно далеко отстоят друг от друга. В соединительной ткани появляются в большом количестве мелкие кровеносные сосуды. Вокруг всего имплантата также образуется соединительнотканная капсула. Фибробласты крупные, с расширенными каналами цитоплазматической сети (рис. 2, г).

Через три месяца после имплантации ПП-эндопротеза морфологические изменения в биоптатах обеих групп были практически схожими. Отмечалось продуктивное гранулематозное воспаление с образованием псевдокиста на месте элементов ПП-сетки и развитием выраженной соединительнотканной капсулы вокруг ее элементов. Макрофагальная инфильтрация тканей была умеренно-выраженной с единичными гигантскими клетками инородных тел небольших размеров. Воспалительная инфильтрация незначительная. Важно отметить, что количество клеток-резидентов (фибробласты и макрофаги) в обеих группах отличалось незначительно (см. таблицу). Кровеносные сосуды в прилежащих к эндопротезу тканях были крупными и имели толстые склерозированные стенки. В первой группе на препаратах отчетливо видно разрастание трабекул и полное заполнение ячеек сетчатого эндопротеза коллагеновыми волокнами и фибробластами. Сохраняются многоядерные клетки, некоторые из них приобретают кольцевидную форму (рис. 3, а). Капсула вокруг имплантата в сравнении с двухмесячным сроком становится более выраженной.

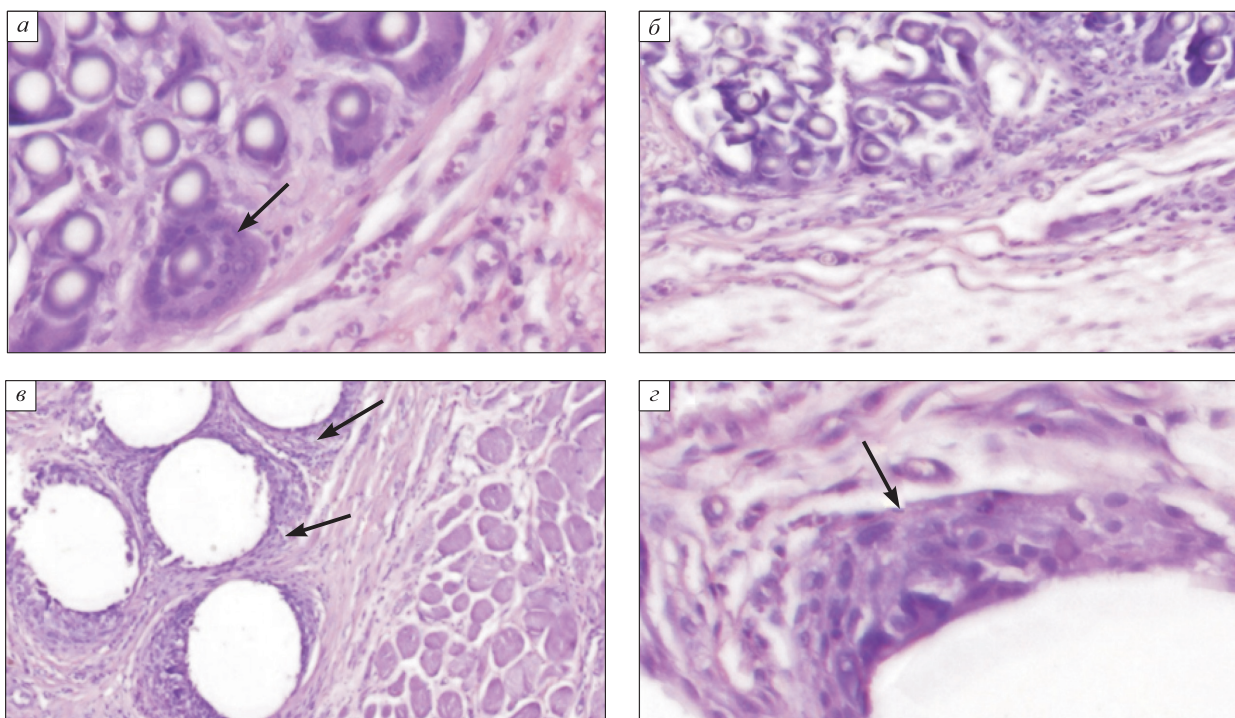


Рис. 3. Препараты первой (а, б) и второй (в, г) группы животных через 3 мес. после имплантации, окраска гематоксилином и эозином: а – кольцевидные макрофаги, капсула имплантата, окуляр 10, объектив 20; б – капсула имплантата, видны зрелые коллагеновые волокна, сосуды, окуляр 10, объектив 10; в – видны соединительнотканские чехлы вокруг волокон, капсула, окуляр 10, объектив 10; г – гигантские многоядерные клетки вокруг волокон, окуляр 10, объектив 20

Fig. 3. Preparations of the first (a, b) and second (v, z) group of animals 3 months after implantation, hematoxylin and eosin staining: a – ring-shaped macrophages, implant capsule, ocular 10, object lens 20; б – implant capsule, mature collagen fibers, vessels are visible, ocular 10, object lens 10; в – connective tissue covers around the fibers, capsule are visible, ocular 10, object lens 10; z – giant multinucleated cells around fibers, ocular 10, object lens 20

Видны тяжи зрелых коллагеновых волокон. Со стороны интактной соединительной ткани прорастает множество мелких кровеносных сосудов (рис. 3, б). Во второй группе вокруг каждой ПП-нити формируется достаточно выраженная соединительнотканная капсула (рис. 3, в), однако по краю имплантата также сохраняются многочисленные макрофаги (рис. 3, г).

Практически во всех экспериментальных исследованиях проводится сравнение реакции местных тканей на внедрение различного рода синтетических имплантатов. Авторы подчеркивают, что независимо от используемого материала реакция тканей на внедрение инородного тела проходит через стадию воспаления [13, 14, 15–17]. В то же время показано, что вживление эндопротезов с каким-либо покрытием достоверно увеличивает содержание клеток фибробластического ряда в окружающих имплантат тканях [18, 19]. По данным некоторых авторов, при использовании эндопротезов, обработанных поликапролактоном методом электроспиннинга, имеет место низкий уровень воспаления в ответ на внедрение имплантата, но вместе с тем усиливается фибробластическая реакция в тканях вокруг имплантированного материала, что улучшает процессы репаративной регенерации [19]. Также установлено, что введение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы под полипропилен-поливинилиденфторидный сетчатый протез снижает воспалительную реакцию и способствует увеличению пролиферативной активности клеток соединительной ткани, в итоге приводя к утолщению соединительнотканной капсулы вокруг имплантата [20].

Морфологическое исследование показало, что через 1 мес. после вживления жесткого сетчатого монофиламентного ПП-имплантата без фиксации воспалительная реакция местных тканей менее выражена, чем при имплантации с фиксацией ПП-эндопротеза. Возможно, это связано с тем, что жесткая макропористая сетка имеет свойство стабильного плоского расположения при пересадке, а также быстро фиксируется к окружающим тканям. Менее выраженная воспалительная реакция способствовала более раннему прорастанию коллагеновых волокон вокруг нитей жесткого имплантата. Через 2 и 3 мес. после вживления ПП-сеток в обеих группах животных преимуществ в качестве образованной рубцовой ткани вокруг имплантата не отмечено.

Заключение

При использовании ПП-эндопротеза с шовной фиксацией и жесткого монофиламентного ПП-имплантата без фиксации имеет место зако-

номерная ответная реакция на интеграцию эндопротеза, которая характеризуется асептическим воспалением с последующим выраженным фиброзом вокруг имплантата. Такие процессы, происходящие в ответ на вживление синтетических ПП-эндопротезов, повышают местную механическую резистентность и способствуют дополнительной прочности тканей.

Список литературы / References

1. Rodríguez M., Gómez-Gil V., Pérez-Köhler B., Pascual G., Bellón J.M. Polymer hernia repair materials: adapting to patient needs and surgical techniques. *Materials (Basel)*. 2021;14(11):2790. doi: 10.3390/ma14112790
2. Qiao Y., Li Y., Zhang Q., Wang Q., Gao J., Wang L. Dopamine-mediated zwitterionic polyelectrolyte-coated polypropylene hernia mesh with synergistic anti-inflammation effects. *Langmuir*. 2020;36(19):5251–5261. doi: 10.1021/acs.langmuir.0c00602
3. Serrano-Aroca Á., Pous-Serrano S. Prosthetic meshes for hernia repair: State of art, classification, biomaterials, antimicrobial approaches, and fabrication methods. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2021;109(12):2695–2719. doi: 10.1002/jbm.a.37238
4. Najm A., Niculescu A.G., Rădulescu M., Gaspar B.S., Grumezescu A.M., Beuran M. Novel material optimization strategies for developing upgraded abdominal meshes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(18):14298. doi: 10.3390/ijms241814298
5. Saiding Q., Chen Y., Wang J., Pereira C.L., Sarmiento B., Cui W., Chen X. Abdominal wall hernia repair: from prosthetic meshes to smart materials. *Mater. Today Bio.* 2023;21:100691. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100691
6. Bringman S., Conze J., Cuccurullo D., Deprest J., Junge K., Klosterhalfen B., Parra-Davila E., Ramshaw B., Schumpelick V. Hernia repair: the search for ideal meshes. *Hernia*. 2010;14(1):81–87. doi: 10.1007/s10029-009-0587-x
7. Lak K.L., Goldblatt M.I. Mesh selection in abdominal wall reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2018;142(3 Suppl):99S–106S. doi: 10.1097/PRS.0000000000004862
8. Pérez-Köhler B., Benito-Martínez S., García-Moreno F., Rodríguez M., Pascual G., Bellón J.M. Preclinical bioassay of a novel antibacterial mesh for the repair of abdominal hernia defects. *Surgery*. 2020;167(3):598–608. doi: 10.1016/j.surg.2019.10.010
9. Yang D., Song Z., Shen J., Song H., Yang J., Zhang P., Gu Y. Regenerated silk fibroin (RSF) electrostatic spun fibre composite with polypropylene mesh for reconstruction of abdominal wall defects in a rat model. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2020;48(1):425–434. doi: 10.1080/21691401.2019.1709858
10. Afewerki S., Bassous N., Harb S.V., Corat M.A.F., Maharjan S., Ruiz-Esparza G.U., de Pa-

- ula M.M.M., Webster T.J., Tim C.R., Viana B.C., ... Lobo A.O. Engineering multifunctional bactericidal nanofibers for abdominal hernia repair. *Commun. Biol.* 2021;4(1):233. doi: 10.1038/s42003-021-01758-2
11. Laursen S.H., Hansen S.G., Taskin M.B., Chen M., Wogensen L., Nygaard J.V., Axelsen S.M. Electrospun nanofiber mesh with connective tissue growth factor and mesenchymal stem cells for pelvic floor repair: Long-term study. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2023;111(2):392–401. doi: 10.1002/jbm.b.35158
12. Song Z., Yang D., Hu Q., Wang Y., Zhang H., Dong W., Yang J., Gu Y. Reconstruction of abdominal wall defect with composite scaffold of 3d printed adm/pla in a rat model. *Macromol. Biosci.* 2023;23(4):e2200521. doi: 10.1002/mabi.202200521
13. Liu Z., Wei N., Tang R. Functionalized strategies and mechanisms of the emerging mesh for abdominal wall repair and regeneration. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2021;7(6):2064–2082. doi: 10.1021/acsbiomaterials.1c00118
14. Klinge U., Junge K., Stumpf M., Öttinge A.P., Klosterhalfen B. Functional and morphological evaluation of a low-weight, monofilament polypropylene mesh for hernia repair. *J. Biomed. Mater. Res.* 2002;63(2):129–136. doi: 10.1002/jbm.10119
15. Cobb W.S., Kercher K.W., Heniford B.T. The argument for lightweight polypropylene mesh in hernia repair. *Surg. Innov.* 2005;12(1):63–69. doi: 10.1177/155335060501200109
16. Orenstein S.B., Saberski E.R., Kreutzer D.L., Novitsky Y.W. Comparative analysis of histopathologic effects of synthetic meshes based on material, weight, and pore size in mice. *J. Surg. Res.* 2012;176(2):423–429. doi: 10.1016/j.jss.2011.09.031
17. Fet N., Alizai P.H., Fragoulis A., Wruck C., Pufe T., Tolba R.H., Neumann U.P., Klinge U. *In vivo* characterisation of the inflammatory reaction following mesh implantation in transgenic mice models. *Langenbecks. Arch. Surg.* 2014;399(5):579–588. doi: 10.1007/s00423-014-1192-8
18. Пономарева И.В., Цуканов А.В., Иванов И.С., Затолокина М.А., Горюшкин Е.И., Главиш И.С. Использование коллагенстимулирующих покрытий для герниоимплантатов: сравнение морфологических характеристик ткани в зоне имплантации. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2023;(2):75. doi: 10.17513/spno.32498
19. Ponomareva I.V., Tsukanov A.V., Ivanov I.S., Zatolokina M.A., Goryushkin E.I., Glavish I.S. Use of collagen-stimulating coatings for hernia implants: comparison of morphological characteristics of tissue in the implantation area. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2023;(2):75. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.32498
20. Берещенко В.В., Лызинов А.Н., Надыров Э.А., Кондрачук А.Н. Сравнительная морфологическая характеристика реакции тканей экспериментальных животных на имплантацию модифицированных полипропиленовых сетчатых эндопротезов. *Новости хирургии.* 2021;29(6):645–653. doi: 10.18484/2305-0047.2021.6.645
21. Bereshchenko V.V., Lyzikov A.N., Nadyrov E.A., Kondrachuk A.N. Comparative morphological features of subcutaneous tissue of experimental animals in response to the implantation with modified polypropylene mesh endoprosthesis. *Novosti khirurgii = News of Surgery.* 2021;29(6):645–653. [In Russian]. doi: 10.18484/2305-0047.2021.6.645
22. Суковатых Б.С., Назаренко П.М., Затолокина М.А., Мутова Т.В., Мутов В.Я., Гунов С.В. Динамика клеточного компонента соединительнотканной капсулы при имплантации суперлегкого полипропилен-поливинилиденфторидного эндопротеза (экспериментальное исследование). *Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова.* 2023;18(2):52–57. doi: 10.25881/20728255_2023_8_2_52
23. Sukovatykh B.S., Nazarenko P.M., Zatolokina M.A., Mutova T.V., Mutov V.Ya., Gunov S.V. Dynamics of the cellular component of the connective tissue capsule during implantation of a super-light polypropylene-polyvinylidene fluoride endoprosthesis (experimental study). *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni Nikolaya Ivanovicha Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center.* 2023;18(2):52–57. [In Russian]. doi: 10.25881/20728255_2023_18_2_52

Сведения об авторах:

Абдувосидов Хуршед Абдувохидович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-5655-338X, e-mail: sogdiana99@gmail.com
Шестакова Валерия Геннадьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1136-7396, e-mail: shestvg@mail.ru
Переведенцева Анна Михайловна, ORCID: 0000-0001-9462-2430, e-mail: nufarius5@mail.ru
Чекмарева Ирина Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0003-0126-4473, e-mail: chia236@mail.ru
Чудных Сергей Михайлович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6677-7830, e-mail: chudnykh61@yandex.ru
Баранчугова Лариса Михайловна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3252-4429, e-mail: baranchugovalm@mgupp.ru
Алексеев Александр Геннадьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5158-3424, e-mail: sanderlexx@ya.ru
Кокоев Михаил Мамукович, ORCID: 0009-0006-9537-8111, e-mail: movetoqt1@mail.ru

Information about the authors:

Khurshed A. Abduvosidov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5655-338X, e-mail: sogdiana99@gmail.com

Valeriya G. Shestakova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1136-7396, e-mail: shestvg@mail.ru

Anna M. Perevedentseva, ORCID: 0000-0001-9462-2430, e-mail: nufarius5@mail.ru

Irina A. Chekmareva, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-0126-4473, e-mail: chia236@mail.ru

Sergey M. Chudnykh, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6677-7830, e-mail: chudnykh61@yandex.ru

Larisa M. Baranchugova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3252-4429, e-mail: baranchugovalm@mgupp.ru

Alexandr G. Alekseev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5158-3424, e-mail: sanderlexx@ya.ru

Mikhail M. Kokoev, ORCID: 0009-0006-9537-8111, e-mail: movetoqt1@mail.ru

Поступила в редакцию 15.11.2023

После доработки 31.01.2023

После повторной доработки 11.03.2024

Принята к публикации 11.03.2024

Received 15.11.2023

Revision received 31.01.2023

Second revision received 11.03.2024

Accepted 11.03.2024

Морфологические особенности изменений органов-мишеней при фармакологическом монокроталин-индуцированном моделировании легочной гипертензии у крыс в условиях предварительного стимулирования ферментативных систем печени

А.В. Загребельная, О.В. Щеблыкина, А.А. Болгов

Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Резюме

Легочная гипертензия – состояние, характеризующееся прогрессивным повышением давления в малом круге кровообращения. Наиболее простой и распространенной экспериментальной моделью легочной гипертензии является монокроталиновая модель. В ее основе лежит процесс превращения цитохромом P450 в печени монокроталина в эндотелиотоксичный монокроталинпиррол, который в свою очередь, повреждая эндотелий сосудов легких, ведет к расстройству кровообращения в малом круге и формированию легочной гипертензии. Таким образом, дополнительная предварительная стимуляция цитохрома P450 может повысить стабильность и репрезентативность монокроталиновой модели. Целью данной работы было определение различий в морфологических изменениях миокарда и легочных сосудов крыс, у которых при помощи монокроталина моделировали легочную гипертензию с дополнительным стимулированием печеночных ферментов и без нее. **Материал и методы.** Исследование проводилось на 24 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Животные были разделены на 4 группы по 6 крыс. Группа 1 была представлена интактными животными. В группах 2, 3 и 4 моделирование легочной гипертензии у крыс проводилось однократным подкожным введением водно-спиртового раствора монокроталина в дозе 60 мг/кг. С целью индукции цитохрома P450 в группах 3 и 4 животным внутривенно вводили фенobarбитал в течение одного и трех дней соответственно. **Результаты и их обсуждение.** Площадь ядер кардиомиоцитов в группах с одно- и трехдневным предварительным стимулированием печеночных ферментов составила $22,78 \pm 3,4$ и $23,63 \pm 3,72$ мкм² соответственно, достоверно отличаясь от соответствующих величин групп контроля и группы 2. Сходные результаты выявлены и при определении индекса толщины средней оболочки легочных артерий мелкого калибра – $58,32 \pm 10,02$ и $76,44 \pm 18,55$ % в группах с одно- и трехдневным предварительным стимулированием соответственно. Помимо количественных изменений отмечались и качественные: при дополнительной активации цитохрома P450 в миокарде более интенсивно формировались интерстициальный фиброз и миокардит, а в легких стремительнее возникали и прогрессировали признаки «монокроталинового синдрома». **Заключение.** На основании полученных данных можно предположить, что предварительное введение цитохрома P450 обуславливает повышение стабильности, воспроизводимости и тяжести морфологических изменений монокроталиновой модели легочной гипертензии.

Ключевые слова: легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, монокроталин, патологическая анатомия, экспериментальная модель.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение № FZWG-2021-0016.

Автор для переписки: Болгов А.А., e-mail: toxabolgovv@mail.ru

Для цитирования: Загребельная А.В., Щеблыкина О.В., Болгов А.А. Морфологические особенности изменений органов-мишеней при фармакологическом монокроталин-индуцированном моделировании легочной гипертензии у крыс в условиях предварительного стимулирования ферментативных систем печени. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):135–141. doi: 10.18699/SSMJ20240315

Morphological features of changes in target organs during pharmacological monocrotaline-induced modeling of pulmonary hypertension in rats under conditions of preliminary stimulation of liver enzymatic systems

A.V. Zagrebelnaya, O.V. Shcheblykina, A.A. Bolgov

Belgorod State National Research University
308015, Belgorod, Pobedy st., 85

Abstract

Pulmonary hypertension is a condition characterized by a progressive increase in pressure in the pulmonary circulation. The simplest and most common experimental model of pulmonary hypertension is the monocrotaline model. It is based on the process of transformation of monocrotaline in the liver by cytochrome P450 into endothelial toxic monocrotaline pyrrole, which in turn, damaging the endothelium of the pulmonary vessels, leads to circulatory disorders in the pulmonary circulation and the formation of pulmonary hypertension. Thus, additional prestimulation of cytochrome P450 may increase the stability and representativeness of the monocrotaline model. The purpose of this work was to determine differences in morphological changes in the myocardium and pulmonary vessels of rats in which pulmonary hypertension was modeled using monocrotaline with and without additional stimulation of liver enzymes. **Material and methods.** The study was conducted on 24 mature male Wistar rats. The animals were divided into 4 groups of 6 rats. Group 1 was represented by intact animals. In groups 2, 3 and 4, modeling of pulmonary hypertension in rats was carried out with a single subcutaneous injection of an aqueous-alcohol solution of monocrotaline at a dose of 60 mg/kg. In order to induce cytochrome P450 in groups 3 and 4, animals were intragastrically administered phenobarbital for one and three days, respectively. **Results and discussion.** The area of cardiomyocyte nuclei in the groups with one- and three-day preliminary stimulation of liver enzymes was 22.78 ± 3.4 and $23.63 \pm 3.72 \mu\text{m}^2$, respectively, significantly different from the corresponding values of the control group and group 2. Similar results were revealed when determining the index of the thickness of the medial membrane of small-caliber pulmonary arteries – 58.32 ± 10.02 and $76.44 \pm 18.55 \%$ in the groups with one- and three-day preliminary stimulation, respectively. In addition to quantitative changes, qualitative changes were also noted: with additional activation of cytochrome P450, interstitial fibrosis and myocarditis more intensively formed in the myocardium, and signs of “monocrotaline syndrome” more rapidly arose and progressed in the lungs. **Conclusions.** Based on the data obtained, it can be assumed that preliminary cytochrome P450 causes an increase in the stability, reproducibility and severity of morphological changes in the monocrotaline model of pulmonary hypertension.

Key words: pulmonary hypertension, endothelial dysfunction, monocrotaline, pathological anatomy, experimental model.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, agreement No. FZWG-2021-0016.

Correspondence author: Bolgov A.A., e-mail: toxabolgovv@mail.ru

Citation: Zagrebelnaya A.V., Shcheblykina O.V., Bolgov A.A. Morphological features of changes in target organs during pharmacological monocrotaline-induced modeling of pulmonary hypertension in rats under conditions of preliminary stimulation of liver enzymatic systems. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):135–141. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240315

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – состояние, характеризующееся прогрессивным повышением давления в малом круге кровообращения и, как следствие, легочного сосудистого сопротивления с последующей правожелудочковой недостаточностью. В силу тяжести, распространенности и зачастую необратимости этой патологии на протяжении многих десятилетий возникают все но-

вые и новые научные работы, посвященные ее исследованию. Такие работы неразрывно связаны с проведением различного рода экспериментов, требующих подробно разработанной методологии, и в частности – экспериментальных моделей.

Наиболее используемой моделью ЛГ в настоящее время является монокроталиновая модель (МКТ-модель). Эффект МКТ реализуется через его метаболит – монокроталинпиррол (МКТП),

который, избирательно поражая эндотелиоциты легочных сосудов, потенцирует развитие эндотелиальной дисфункции в них с последующим формированием ЛГ [1–3]. Известно, что образование МКТП из МКТ происходит в печени с участием цитохрома P450 [4]. В ряде работ для повышения воспроизводимости и стабильности МКТ-модели ЛГ перед введением собственно МКТ экспериментальным животным производят определенно-го рода стимуляцию метаболической активности печени, тем самым усиливая образование пневмотоксичного МКТП [5]. Как правило, в виде такого индуктора используют фенobarбитал, поскольку доказана его способность к потенцированию микросомальных монооксигеназ печени [6].

Рутинное использование предварительной стимуляции цитохрома P450 может позволить минимизировать популяционные различия, обусловленные неодинаковой активностью печеночных ферментативных систем у разных индивидов. Более того, в случае обнаружения дозозависимости морфофункциональных изменений станет возможно стабильное моделирование тяжелых и далеко зашедших вариантов ЛГ без трудоемких оперативных вмешательств.

Материал и методы

Работа выполнена на базе НИИ фармакологии живых систем Белгородского государственного национального исследовательского университета. Все этапы экспериментального исследования одобрены этическим комитетом ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», протокол № 02и/23 от 09.01.2023.

Исследование проводилось на 24 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 200 ± 20 г. Животные были разделены на 4 группы по 6 крыс. Группа 1 была представлена интактными животными. В группах 2, 3 и 4 ЛГ у крыс моделировали однократным подкожным введением водно-спиртового раствора МКТ в дозе 60 мг/кг (Sigma-Aldrich, Германия). В группе 2 дополнительной стимуляции печеночных ферментов не проводилось, в группах 3 и 4 с целью индукции цитохрома P450 до назначения МКТ крысам внутрижелудочно вводили фенobarбитал: крысы группы 3 получали фенobarбитал в дозе 50 мг/кг однократно непосредственно перед введением МКТ, крысы группы 4 – фенobarбитал ежедневно в течение трех дней в разовой дозе 50 мг/кг [4].

Раствор МКТ готовили путем разведения сухого вещества в 60%-м водном растворе этилового спирта из расчета 0,3 мл на 100 г массы тела лабораторного животного. Инъекции осуществляли

подкожно инсулиновым шприцем (игла 26G) на холке и в нижней трети спины над задними лапами, объем одной инъекции не превышал 0,3 мл. Контрольная группа получала эквивалентный объем растворителя. На 28-й день эксперимента животных подвергали эвтаназии посредством передозировки хлоралгидратом. Для морфологического исследования забирали органокомплекс «сердце–легкие». Органы отделяли, промывали в изотоническом растворе хлорида натрия. После от сердца удаляли предсердия, а желудочки вместе с правыми легкими фиксировали в 10%-м растворе забуференного нейтрального формалина («Биовитрум», Россия) в течение 24–48 ч. Обезжизивание образцов проводили в серии спиртов на аппарате TP 1020 (Leica Microsystems GmbH, ФРГ). Для заливки использовали парафиновую среду Histomix («Биовитрум») с формированием по два парафиновых блока от каждого животного – желудочки сердца и правое легкое. Из каждого блока изготавливали по два гистологических среза с помощью полуавтоматического ротационного микротомы HM 340E (Microm International GmbH, ФРГ), толщина среза составляла 4–5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Обзорную микроскопию и морфометрический анализ микропрепаратов проводили с помощью микроскопа Eclipse Ni (Nikon, Япония) и программного обеспечения Nis-Elements BR 4.60.00 (Nikon).

Морфометрическое исследование заключалось в измерении индекса толщины средней оболочки (ИТСО) легочных артерий, а также площади ядер кардиомиоцитов. По пять легочных артериальных сосудов в срезах от каждого животного были случайным образом отобраны и проанализированы при увеличении $\times 200$. ИТСО рассчитывался по формуле [7]:

$$\text{ИТСО} = \frac{\text{Толщина мышечной оболочки} \times 2}{\text{Диаметр просвета}} \times 100.$$

Морфометрическое исследование площади ядер кардиомиоцитов проводили в тридцати случайно отобранных из различных срезов внутри группы мышечных клетках сердца при увеличении $\times 200$.

Полученные данные подвергались статистической обработке с определением типа распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Ввиду выявленного нормального распределения переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического, сравнение между группами осуществлялось методом ANOVA с учетом поправки Бонферрони.

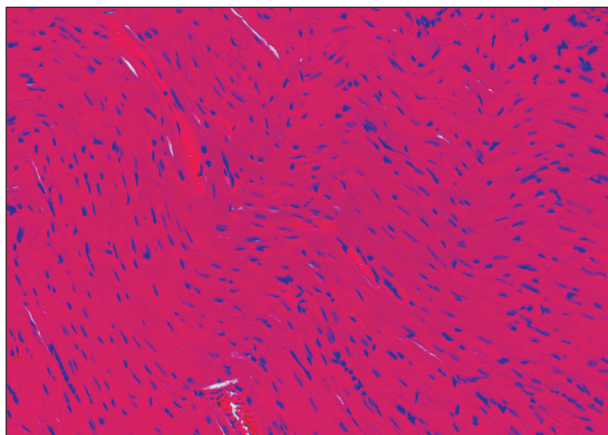


Рис. 1. Миокард крыс группы 2 после однократного введения МКТ в дозировке 60 мг/кг. Гематоксилин + эозин, $\times 200$

Fig. 1. Myocardium of group 2 rats after a single administration of monocrotaline at a dosage of 60 mg/kg. Hematoxylin + eosin, $\times 200$

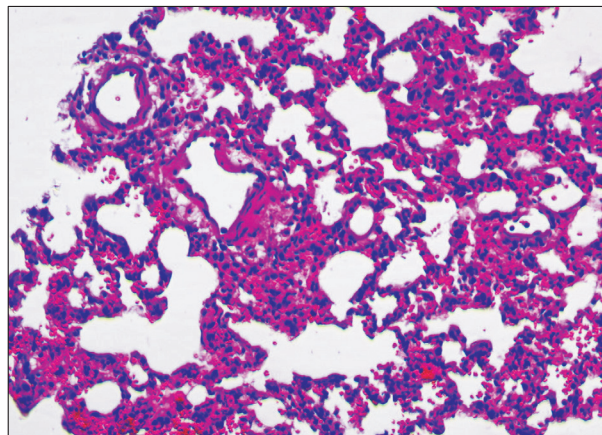


Рис. 2. Легкие крыс группы 2 после однократного введения МКТ в дозировке 60 мг/кг. Гематоксилин + эозин, $\times 200$

Fig. 2. Lungs of group 2 rats after a single injection of monocrotaline at a dosage of 60 mg/kg. Hematoxylin + eosin, $\times 200$

Результаты

В миокарде правого желудочка группы 2 отмечались изменения в виде гипертрофии кардиомиоцитов (рис. 1), проявляющейся увеличением площади ядер ($20,34 \pm 3,05$ мкм² при $16,98 \pm 2,37$ мкм² в группе контроля, $p < 0,05$). Морфологические изменения легких при обзорной микроскопии заключались в полнокровии, отеке и фиброзе интерстиция межалвеолярных перегородок и периваскулярных пространств (рис. 2). ИТСО в группе 2 составил $28,82 \pm 7,39$ % (при $16,75 \pm 2,24$ % в группе контроля, $p < 0,05$).

В группе 3 после введения МКТ в условиях предварительного стимулирования печеночного цитохрома Р450 микроскопически в сердце отмечались, помимо гипертрофии кардиомиоцитов (площадь ядер $22,78 \pm 3,4$ мкм²), диффузный интерстициальный фиброз с умеренной мононуклеарной инфильтрацией, а также начальные явления миоцитолита и фрагментации миокардиальных волокон (рис. 3). В легких животных морфологическая картина характеризовалась более значительной гипертрофией средней оболочки артериол (ИТСО составил $58,32 \pm 10,02$ %), а также выраженным утолщением межалвеолярных перегородок, в которых отмечались интенсивный фиброз, мононуклеарная инфильтрация, периваскулярный отек и кровоизлияния (рис. 4).

При микроскопии препаратов миокарда крыс группы 4 отмечались сходные с обнаруженными в группе 3 изменения в виде гипертрофии кардиомиоцитов, что проявлялось повышенной площадью гиперхромных сигарообразных ядер

($23,63 \pm 3,72$ мкм²). Однако в данной группе определялись значительно более выраженные явления интерстициального и периваскулярного фиброза миокарда с рассеянной мононуклеарной инфильтрацией миокарда как левого, так и правого желудочка. Более того, в различных отделах миокарда отмечались множественные очаги миоцитолита и геморрагического пропитывания (рис. 5). При гистологическом исследовании легких в просветах альвеол отмечался тотальный внутриальвеолярный отек с большим количеством лимфоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и альвеолярных макрофагов. Межалвеолярные перегородки были значительно утолщены, полнокровны вплоть до очагового геморрагического пропитывания с интерстициальной и периваскулярной мононуклеарной инфильтрацией. Часть межалвеолярных перегородок приобретала гомогенный эозинофильный вид по типу «гиалиновых мембран». Отмечался также интерстициальный и периваскулярный отек (рис. 6). В стенках легочных артерий определялась выраженная гипертрофия мышечной оболочки с субтотальным сужением просвета, ИТСО составил $76,44 \pm 18,55$ %.

Статистическая обработка полученных данных позволила выявить достоверность отличий величины ИТСО и площади кардиомиоцитов групп 2, 3 и 4 от соответствующих значений как группы контроля, так и друг друга (за исключением площади ядер кардиомиоцитов в группах с одно- и трехдневным предварительным стимулированием печеночных ферментов, различия которых не были статистически значимыми).

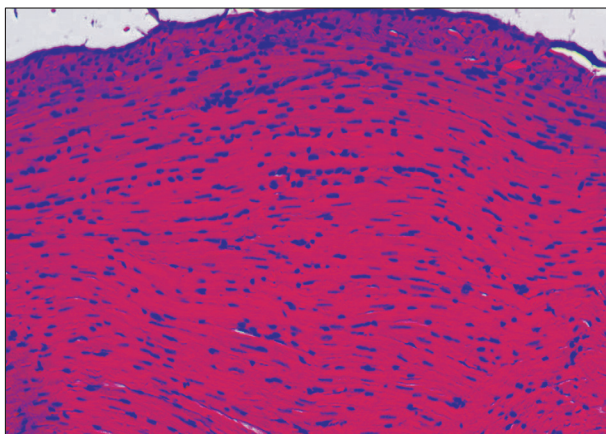


Рис. 3. Миокард крыс группы 3 после однократного введения МКТ в дозировке 60 мг/кг при предварительной стимуляции цитохрома P450 внутрижелудочным однократным введением 50 мг/кг фенобарбитала. Гематоксилин + эозин, $\times 200$

Fig. 3. Myocardium of group 3 rats after a single injection of monocrotaline at a dosage of 60 mg/kg with preliminary stimulation of cytochrome P450 with a single intragastric injection of 50 mg/kg phenobarbital. Hematoxylin + eosin, $\times 200$

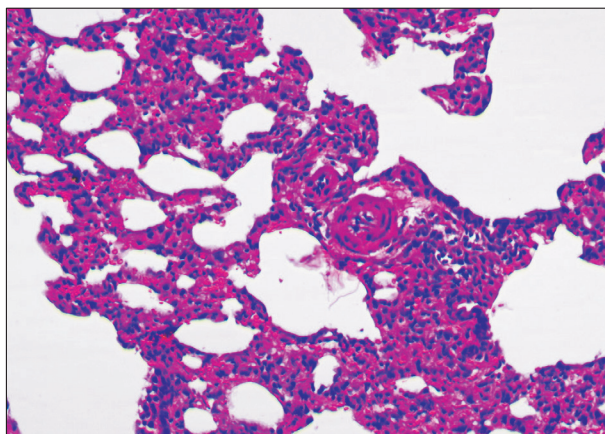


Рис. 4. Легкие крыс группы 3 после однократного введения монокроталина в дозировке 60 мг/кг при предварительной стимуляции цитохрома P450 внутрижелудочным однократным введением 50 мг/кг фенобарбитала. Гематоксилин + эозин, $\times 200$

Fig. 4. Lungs of rats of group 3 after a single injection of monocrotaline at a dosage of 60 mg/kg with preliminary stimulation of cytochrome P450 with a single intragastric injection of 50 mg/kg phenobarbital. Hematoxylin + eosin, $\times 200$

Обсуждение

Полученные морфологические данные позволяют заключить, что предварительная стимуляция печеночного цитохрома P450 посредством внутрижелудочного введения фенобарбитала обуславливает дозозависимое утяжеление течения ЛГ при ее моделировании с использованием МКТ.

Так, без предварительной активации ферментов печени введение МКТ на 28-й день эксперимента приводило лишь к начальным изменениям

в сердце и легких: незначительной гипертрофии миокарда правого желудочка и утолщению средней оболочки легочных артерий. Та же самая модель в условиях предварительного введения однократного внутрижелудочного введения фенобарбитала характеризовалась более значительными изменениями: в миокарде помимо более выраженной гипертрофии обнаруживались признаки диффузного фиброза и миокардита; в легких определялось более значительное утолщение

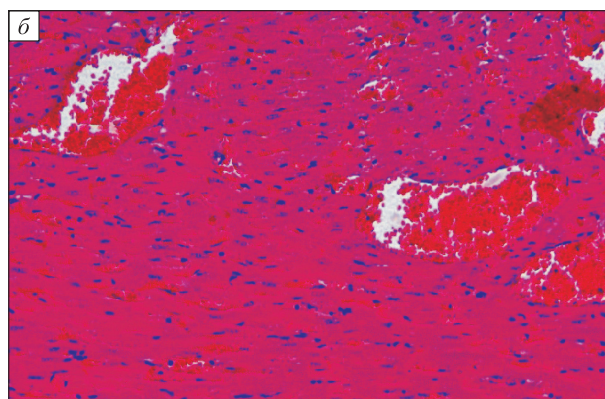
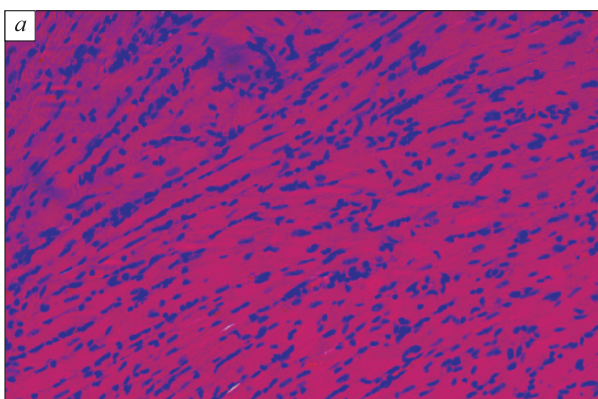


Рис. 5. Миокард крыс группы 4 после однократного введения МКТ в дозировке 60 мг/кг при предварительной трехдневной стимуляции цитохрома P450 фенобарбиталом в дозе 50 мг/кг: а – интерстициальный миокардит, б – миоцитоллиз с геморрагическим пропитыванием. Гематоксилин + эозин, $\times 200$

Fig. 5. Myocardium of group 4 rats after a single injection of monocrotaline at a dose of 60 mg/kg with preliminary three-day stimulation of cytochrome P450 with phenobarbital at a dose of 50 mg/kg: а – interstitial myocarditis, б – myocytolysis with hemorrhagic impregnation. Hematoxylin + eosin, $\times 200$

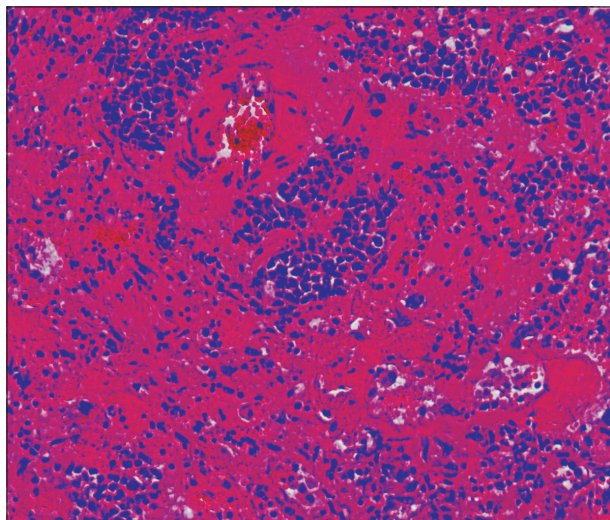


Рис. 6. Легкие крыс группы 4 после однократного введения МКТ в дозировке 60 мг/кг при предварительной трехдневной стимуляции цитохрома P450 фенобарбиталом в дозе 50 мг/кг. Гематоксилин + эозин, $\times 200$

Fig. 6. Lungs of group 4 rats after a single injection of monocrotaline at a dosage of 60 mg/kg with a preliminary three-day stimulation of cytochrome P450 with phenobarbital at a dose of 50 mg/kg. Hematoxylin + eosin, $\times 200$

средней оболочки артерий, фиброз и интерстициальное воспаление в междольеволярных перегородках. Трехдневное же предварительное введение фенобарбитала при аналогичных условиях приводило к формированию тяжелого «МКТ-синдрома» [5], характеризующегося интерстициальным миокардитом, гипертрофией правых отделов сердца, гипертрофией средней оболочки легочных артерий, легочным васкулитом, а также острым легочным повреждением с формированием гиалиновых мембран.

Следует также отметить, что между показателями гипертрофии ядер кардиомиоцитов групп с одно- и трехдневным предварительным стимулированием отсутствуют статистически достоверные различия. Однако в группе 4 значительно усугублялись другие признаки «МКТ-синдрома» — миокардит, фиброз и миоцитоллиз. Эти данные, а также тот факт, что такие изменения обнаруживались во всем миокарде, позволяют заключить, что гипертрофия миокарда правого желудочка в МКТ-модели носит вторичный характер относительно первичных, обусловленных МКТ, поражений легких. Следствием этого является их меньшая зависимость от МКТП и, как следствие, активности цитохрома P450. В то же время другие диффузные изменения миокарда, явно зависящие от активности печеночных

ферментных систем, вероятно, являются следствием первичной кардиотоксичности МКТП.

Заключение

На основании полученных данных можно сделать вывод, что предварительное стимулирование печеночных ферментов за счет потенцирования образования эндотелиотоксичного МКТП из МКТ обуславливает повышение стабильности, воспроизводимости и тяжести морфологических изменений МКТ-модели ЛГ. Регулярное использование подобной методики в будущем может не только облегчить проведение экспериментов с моделированием ЛГ, но и предоставить альтернативу методологически трудоемким комбинированным моделям тяжелой и запущенной ЛГ.

Список литературы / References

1. Koklin I.S., Danilenko L.M. Combined use of arginase II inhibitors and tadalafil for the correction of monocrotaline pulmonary hypertension. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(3):79–85. doi: 10.3897/rrpharmacology.5.39522
2. Gomez-Arroyo J.G., Farkas L., Alhusaini A.A., Farkas D., Kraskauskas D., Voelkel N.F., Bogaard H.J. The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2012;302(4):363–369. doi: 10.1152/ajplung.00212.2011
3. Dumitrascu R., Köbrich S., Traupe H., Dony E., Pullamsetti S., Savai R., Samidurai A., Weissmann N., Ghofrani A., Grimminger F., Seeger W., Schermuly R. Characterization of a murine model of monocrotaline pyrrole-induced acute lung injury. *BMC Pulm. Med.* 2008;8:25. doi: 10.1186/1471-2466-8-25
4. Забродский П.Ф., Киричук В.Ф., Лим В.Г., Яфарова И.Х. Активация p-450-зависимых монооксигеназ изменяет иммунотоксичность фосфорорганических соединений в зависимости от характера их метаболизма. *Саратов. науч.-мед. ж.* 2010;6(1):46–48. Zabrodsky P.F., Kirichuk V.F., Lim V.G., Yafarova I.Kh. Activation of p-450-dependent monooxygenases changing immunotoxicity of phosphoroorganic compounds due to their metabolism character. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;6(1):46–48. [In Russian].
5. Zagrebelnaya A.V., Korokina L.V., Malorodova T.N., Shcheblykina O.V., Avtina T.V., Bolgov A.A., Malyutina E.S., Simonov V.I., Travkin V.A., Dmitriev A.A., Aripov A.A., Shcheblykin D.V. Pulmonary hypertension: modern methods of treatment and ways of their long-term development. *Research Results in Pharmacology*. 2023;9(2):37–54. doi: 10.18413/rrpharmacology.9.10026

6. Kay J.M., Smith P., Heath D., Will J.A. Effects of phenobarbitone, cinnarizine, and zoxazolamine on the development of right ventricular hypertrophy and hypertensive pulmonary vascular disease in rats treated with monocrotaline. *Cardiovasc. Res.* 1976;10(2): 200–205.

7. Хугаев Г.А., Шмальц А.А. Морфологическая оценка сосудов легких при легочной гипертензии, обусловленной врожденными пороками сердца.

Аpx. патол. 2021;83(5):49–57. doi: 10.17116/pa-tol20218305149

Khugaev G.A., Shmalts A.A., Morphological assessment of pulmonary vessels in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Arkhir patologii = Archive of Pathology.* 2021;83(5):49–57. [In Russian]. doi: 10.17116/pa-tol20218305149

Сведения об авторах:

Загребельная Анна Владимировна, ORCID: 0009-0002-5647-6000, e-mail: Zagrebelnaya@bsu.edu.ru

Щеблыкина Олеся Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0346-9835, e-mail: sheolvi31@gmail.com

Болгов Антон Алексеевич, ORCID: 0000-0001-9708-8181, e-mail: toxabolgovv@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Zagrebelnaya, ORCID: 0009-0002-5647-6000, e-mail: Zagrebelnaya@bsu.edu.ru

Olesya V. Shcheblykina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0346-9835, e-mail: sheolvi31@gmail.com

Anton A. Bolgov, ORCID: 0000-0001-9708-8181, e-mail: toxabolgovv@mail.ru

Поступила в редакцию 02.11.2023

После доработки 20.11.2023

Принята к публикации 20.02.2024

Received 02.11.2023

Revision received 20.11.2023

Accepted 20.02.2024

Изучение влияния фитοэкстракта на основе шелухи и зародышевой пленки риса, зеленого чая на функциональные свойства клеток, участвующих в метаболизме костной ткани

Н.А. Ситникова, Н.А. Бондаренко, А.О. Кушнарeнко

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Остеопороз – это заболевание, связанное со снижением плотности и качества костной ткани. Костная ткань особенно чувствительна к изменениям содержания микроэлементов в организме. Дефицит макро- и микроэлементов (кремний, кальций, марганец и др.) может привести к развитию остеопороза. Цель исследования – изучение влияния фитοкомплекса НаБиКат на жизнеспособность и функциональную активность фибробластов, мезенхимальных стволовых клеток (МСК), остеобластов и остеокластов, участвующих в метаболизме костной ткани при остеопорозе. **Материал и методы.** В работе использовали водный раствор фитοкомплекса НаБиКат, состоящего из шелухи и зародышевой пленки риса, зеленого чая; содержание в нем базовых химических элементов измеряли с использованием атомно-иммерсионного спектрального анализа. Цитотоксичность фитοэкстракта оценивали на фибробластах, МСК, остеобластах человека с помощью МТТ-теста. Активность митохондрий в клетках определяли методом окраски флуоресцентным красителем ТМРМ. Продукцию внутриклеточных белков в остеобластах, остеокластах оценивали с помощью проточной цитометрии. **Результаты и их обсуждение.** В водном растворе фитοэкстракта обнаруживается в большом количестве натрий, калий, кремний, марганец, магний и небольшое количество кальция, железа. Фитοэкстракт не оказывал цитотоксического действия на фибробласты и стимулировал пролиферацию МСК и остеобластов до 112–128 и 130 % соответственно. В максимальной концентрации фитοкомплекс снижал пролиферацию остеобластов. Активность митохондрий в МСК и остеобластах фитοэкстракт повышал, в фибробластах и остеокластах – уменьшал. Под его влиянием в остеобластах наблюдалось увеличение синтеза белка RANKL, количество коллагена I типа не изменялось, а в остеокластах снижалась продукция катепсина К, при этом содержание MMP-9 оставалось прежним. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что водный фитοэкстракт на основе шелухи и зародышевой пленки риса, листьев зеленого чая является безопасным для МСК, фибробластов, остеобластов, остеокластов человека и способен стимулировать функциональную активность остеобластов, а также снижать активность остеокластов благодаря высокому содержанию макро- и микроэлементов.

Ключевые слова: фитοкомплекс, кремний, остеобласты, мезенхимальные стволовые клетки, остеокласты, пролиферация, активность митохондрий, остеопороз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена по теме государственного задания № FWNR-2024-0005.

Автор для переписки: Ситникова Н.А., e-mail: sitnikovanat9@gmail.com

Для цитирования: Ситникова Н.А., Бондаренко Н.А., Кушнарeнко А.О. Изучение влияния фитοэкстракта на основе шелухи и зародышевой пленки риса, зеленого чая на функциональные свойства клеток, участвующих в метаболизме костной ткани. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):142–150. doi: 10.18699/SSMJ20240316

Study of the effect of phytoextract based on rice husk and germ film, green tea on the functional properties of cells involved in bone tissue metabolism

N.A. Sitnikova, N.A. Bondarenko, A.O. Kushnarenko

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

Abstract

Osteoporosis is a disease associated with a decrease of bone density and quality. Bone tissue is especially sensitive to changes in trace element content in the body. Deficiency of macro- and microelements (silicon, calcium, manganese, etc.) can lead to the development of osteoporosis. The aim of the research was to study the effect of NaBiKat phytoextract on the viability and functional activity of fibroblasts, mesenchymal stem cells (MSCs), osteoblasts and osteoclasts, involved in bone metabolism in osteoporosis. **Material and methods.** An aqueous solution of the NaBiKat phytocomplex consisting of rice husks and germ film, green tea was used in the work; its content of basic chemical elements was measured using atomic immersion spectral analysis. The cytotoxicity of the phytoextract was evaluated on fibroblasts, MSCs, and osteoblasts of humans using the MTT test. The activity of mitochondria in cells was assessed by staining with a fluorescent dye TMRM. The production of intracellular proteins in osteoblasts and osteoclasts was determined using flow cytometry. **Results and discussion.** In an aqueous solution of phytoextract, a large amount of sodium, potassium, silicon, manganese, magnesium and a small amount of calcium, iron are found. The phytoextract did not have a cytotoxic effect on fibroblasts and stimulated proliferation of MSCs and osteoblasts up to 112–128 % and up to 130 %, respectively. At maximum concentration, the phytocomplex reduced osteoblast proliferation. Phytocomplex enhanced mitochondria activity in MSCs and osteoblasts, reduced in fibroblasts and osteoclasts. Under its influence, an increase in RANKL synthesis was observed in osteoblasts, the amount of type 1 collagen did not change, and cathepsin K production decreased in osteoclasts, while it did not significantly affect MMP-9 content. **Conclusions.** The results obtained indicate that an aqueous phytoextract based on rice husk and germ film, green tea leaves is safe for MSCs, fibroblasts, osteoblasts, and osteoclasts in humans and is able to stimulate the functional activity of osteoblasts, as well as reduce the activity of osteoclasts due to the high content of macro- and microelements.

Key words: phytocomplex, silicium, osteoblasts, mesenchymal stem cells, osteoclasts, proliferation, mitochondrial activity, osteoporosis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out according to state assignment № FWNR-2024-0005.

Correspondence author: Sitnikova N.A., e-mail: sitnikovanat9@gmail.com

Citation: Sitnikova N.A., Bondarenko N.A., Kushnarenko A.O. Study of the effect of phytoextract based on rice husk and germ film, green tea on the functional properties of cells involved in bone tissue metabolism. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):142–150. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240316

Введение

При остеопорозе (заболевание, связанное со снижением плотности и качества костной ткани) кости становятся хрупкими, что значительно увеличивает риск переломов. Основной причиной остеопороза помимо старения является образ жизни современного человека: малоподвижность, однообразное питание, ожирение, дефицит витаминов и микроэлементов, что служит причиной нарушения обмена веществ в организме [1]. Прочность костей определяют их минеральная плотность кости и качество, а именно архитектура, минерализация матрикса и состав коллагена [2]. Костная ткань подвергается обновлению за счет ремоделирования, контролируемого остеокластами, остеобластами и остеоцитами; дисбаланс между резорбцией и образованием костной ткани во время ремоделирования остается основной причиной остеопороза [3].

Костная ткань особенно чувствительна к изменениям содержания микроэлементов в организме. При этом она является основным местом депонирования некоторых микроэлементов; так, в костях содержится 60–65 % магния (частич-

но – на их поверхности для поддержания внеклеточной концентрации), 43 % марганца, до 90 % кальция [4, 5]. Магний необходим для работы большого количества ферментов, в том числе участвующих в процессах ремоделирования костной ткани. Показано, что при недостатке внеклеточного магния (в результате снижения уровня 1,25-дигидроксивитамина D3 в плазме крови) и кальция стимулируется образование и активность остеокластов [4, 5], а следовательно, разрушение межклеточного вещества костной ткани и его высвобождение в кровь. В свою очередь медь является кофактором лизилоксидазы, осуществляющей кросс-линкинг между нитями коллагена и эластина, а цинк необходим для активного функционирования остеобластов [6]. Показано, что у женщин после менопаузы, имеющих остеопороз, наблюдалось значимое снижение концентрации данных микроэлементов в плазме крови [5, 7, 8]. Показано, что при уменьшении потребления и падении содержания микроэлементов Mn, Zn и Cu уровень Ca в плазме крови повышается, при этом снижаясь в костной ткани [6].

Значимую роль в профилактике и лечении остеопороза также играет кремний, поскольку

улучшает качество костного матрикса и способствует минерализации костей. Показано, что повышенное потребление биодоступного кремния связано с увеличением минеральной плотности костей, так как кремний играет важную роль в образовании поперечных связей между коллагеном и протеогликанами [9]. Таким образом, дефицит любого из представленных макро- и микроэлементов независимо друг от друга может привести к развитию остеопороза [7].

Современные методы лечения остеопороза направлены на ингибирование резорбции кости и снижение ее ремоделирования. Используемые лекарственные препараты улучшают минеральную плотность костей, но их длительное применение сопряжено с различными побочными эффектами [3, 10]. В связи с этим продолжается поиск новых препаратов, направленных на восстановление микроэлементного состава в организме, что будет препятствовать разрушению костной ткани и стимулировать образование межклеточного вещества и его минерализацию [11]. Цель исследования – изучение влияния водного раствора фитоэкстракта на основе шелухи и зародышевой пленки риса, зеленого чая на жизнеспособность и функциональную активность фибробластов, мезенхимальных стволовых клеток (МСК), остеобластов и остеокластов, участвующих в метаболизме костной ткани при остеопорозе.

Материал и методы

В работе использованы культуры МСК костного мозга человека, фибробластов легких человека (клеточная линия MRC-5), остеобластов человека (клеточная линия U2-OS), а также первичная линия остеокластов человека. Все культуры клеток культивировались в среде DMEM (Sigma-Aldrich, США), содержащей 10 % FBS (Gibco, США), смесь антибиотика-антимикотика (а/а) в условиях CO₂-инкубатора (5 % CO₂, 95 % влажности, 37 °C). Остеокласты человека получали путем дифференцировки мононуклеаров крови человека. Мононуклеары выделяли из крови донора, давшего информированное согласие, протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол № 184 от 20.10.2023). Мононуклеары выделяли из крови на градиенте плотности фикола, дважды отмывали фосфатно-солевым буфером (PBS). Клетки высаживали в 6-луночные планшеты по 1×10⁶ клеток/луночку в среде α-MEM, 20 % FBS, а/а + 25 нг/мл MSC-F (Atagenix; Китай). Через 24 ч среду заменяли на α-MEM, 10 % FBS, а/а + 25 нг/мл MSC-F +

+ 75 нг/мл белка RANKL (Elabscience, США). Дифференцировка проводилась в течение 12 дней в условиях CO₂-инкубатора со сменой среды каждые четыре дня.

В работе исследовали сухой фитокомплекс НаБиКат, который производится из растительных компонентов (рисовой шелухи, зародышевой пленки риса и листьев зеленого чая) в ООО «Центр внедрения технологий» (г. Новосибирск). Фитокомплекс получали путем механического измельчения, ферментации и хелатирования кремниевых соединений в биодоступную форму по запатентованной технологии [12]. Для получения водного экстракта его разводили в дистиллированной воде (200 мг/мл), инкубировали 24 ч при 37 °C и фильтровали через фильтр 220 нм. Определение химического состава водного раствора фитоэкстракта выполняли с помощью атомно-иммерсионного спектрального анализа на спектрометре iCAP-6500 (Thermo Fisher Scientific, США). В качестве референтного препарата использовали биологически активную добавку «Экстракт бамбука (кремний)» ООО «Биофарм», содержащую 25 мг кремния. Содержимое одной капсулы растворяли в 1 мл дистиллированной воды и пропускали через фильтр 220 нм.

Цитотоксичность фитоэкстракта изучали методом МТТ-теста. Клетки были посажены в 96-луночные планшеты по 5×10³ кл/луночку, через 24 ч водный раствор фитоэкстракта (5 мг/мл) добавляли с дальнейшим шагом разведения в 2 раза, инкубировали в течение 3 сут в условиях CO₂-инкубатора. Поглощение растворенных кристаллов формазана измеряли при длине волны 540 нм на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Fisher Scientific, США).

Активность митохондрий в клетках исследовали с помощью флуоресцентного красителя тетраметилродамина (ТМРМ) (Invitrogen, США). Клетки высаживали в 12-луночные планшеты по 25×10³ кл/луночку. Через 5 ч добавляли водный раствор фитоэкстракта в концентрации 2,5 мг/мл для МСК, фибробластов и в концентрации 0,625 мг/мл для остеобластов и остеокластов. Клетки инкубировали в течение 3 сут, добавляли ТМРМ в концентрации 200 нМ и через 30 мин исследовали на флуоресцентном инвертированном микроскопе Axio Observer (Carl Zeiss, Германия).

Пролиферативную активность остеобластов исследовали с помощью набора Click-iT EdU-488 Cell Proliferation Detection Kit (Servicebio, Китай). Клетки рассаживали по 5×10³ клеток в 96-луночный планшет, фитоэкстракт и референтный препарат добавляли в концентрации 0,625 мг/мл. Через 72 ч вносили 5-этинил-2'-деоксиуридин (EdU), еще через 2 ч – Hoescht 33342. Спустя

30 мин производили фиксацию и проявление окраски согласно инструкции производителя. Долю пролиферирующих клеток вычисляли как соотношение количества EdU-позитивных (пролиферирующих) к количеству Hoescht 33342-позитивных клеток (общее количество) в зрительном поле.

Функциональную активность остеобластов и остеокластов изучали по уровню внутриклеточных белков, определяемому с помощью проточной цитометрии. Остеобласты высаживали в 6-луночные планшеты по 1×10^5 клеток на лунку. Дифференцированные остеокласты активировали добавлением 75 нг/мл RANKL. Через 24 ч в лунки вносили фитоэкстракт в концентрации 0,625 мг/мл и инкубировали 3 дня. Далее клетки промывали PBS, осаждали центрифугированием в течение 5 минут при 1200 g, фиксировали 4%-м раствором параформальдегида в течение 15 мин, затем пермеабелизировали 0,1%-м раствором сапонины в течение 5 мин. Клетки инкубировали в течение 30 мин в блок-буфере (PBS + 10 % козьей сыворотки), после чего добавляли первичные антитела в буфере (3 % BSA в PBS) в течение 60 мин в темноте. Использовали первичные антитела к катепсину К (rabbit-anti-human) (PAA-267Hu02, Cloud-Clone Corp., США), RANKL (mouse-anti-human) (FAA855Hu02, Cloud-Clone Corp.), матричному металлопротеину-9 (MMP-9) (mouse-anti-human) (BF0560, Affinity Biosciences, США), коллагену 1 типа (ab34710, Великобритания). После первичных антител клетки промывали, добавляли вторичные антитела Alexa fluor 488 Goat Anti-Rabbit IgG H&L, Alexa Fluor 647 Goat anti-mouse IgG H&L (Thermo Fisher Scientific) на 30 мин в темноте, затем вновь промывали, разводили в 500 мкл PBS и анализировали в течение 60 мин.

Переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$). Оценка данных по критерию

Колмогорова – Смирнова показала, что распределение отличалось от нормального, и для оценки различий использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

С помощью атомно-иммерсионного спектрального анализа определено содержание базовых химических элементов водного раствора фитоэкстракта (таблица). В исследуемом водном растворе фитоэкстракта в наибольшем количестве присутствуют ионы натрия и калия, что связано с добавками карбоната натрия в качестве гидролизующего агента при производстве фитокомплекса [12]. Также отмечается высокое содержание магния, кремния и марганца, небольшое количество кальция и железа.

На первом этапе исследования была оценена цитотоксичность фитоэкстракта на клетках соединительной ткани человека. Так, во всех исследуемых концентрациях фитоэкстракт не оказывал цитотоксического влияния на фибробласты, жизнеспособность клеток была выше 100 % (рис. 1, а). МСК при инкубировании с фитоэкстрактом в концентрации 5 и 0,156 мг/мл демонстрировали увеличение пролиферативной активности (рис. 1, б). Жизнеспособность остеобластов, напротив, снижалась до 69 % при концентрации раствора 5 мг/мл, а при ее уменьшении – увеличивалась (рис. 1, в). Максимальное увеличение жизнеспособности остеобластов до 130 % наблюдалось при воздействии фитоэкстракта в концентрации 0,625 мг/мл, которая была выбрана для дальнейшей работы с клетками. Референтный препарат оказал стимулирующее воздействие на остеобласты во всех концентрациях, с максимальным увеличением пролиферативной активности в дозе 0,625 мг/мл (рис. 1, г).

Влияние фитопрепарата на пролиферацию клеток также исследовано с помощью окрашива-

Элементный состав водного раствора фитоэкстракта, полученного из сухого фитокомплекса НаБиКат, n = 5

Elemental composition of an aqueous solution of phytoextract obtained from the dry phytocomplex NaBiKat, n = 5

Химический элемент	Содержание, мкг/мл	Химический элемент	Содержание, мкг/мл	Химический элемент	Содержание, мкг/мл
Na	8675,0 ± 795,17	Mn	16,4 ± 1,33	Zn	2,1 ± 0,66
K	2700,0 ± 40,82	Ca	15,3 ± 0,86	B	1,0 ± 0,11
Si	119,3 ± 5,71	Fe	5,7 ± 0,87	Sr	0,4 ± 0,06
Mg	116,3 ± 11,35	Al	5,0 ± 0,55	Ba	0,1 ± 0,0
P	73,0 ± 0,58	Rb	2,4 ± 0,45	Cu	0,1 ± 0,01

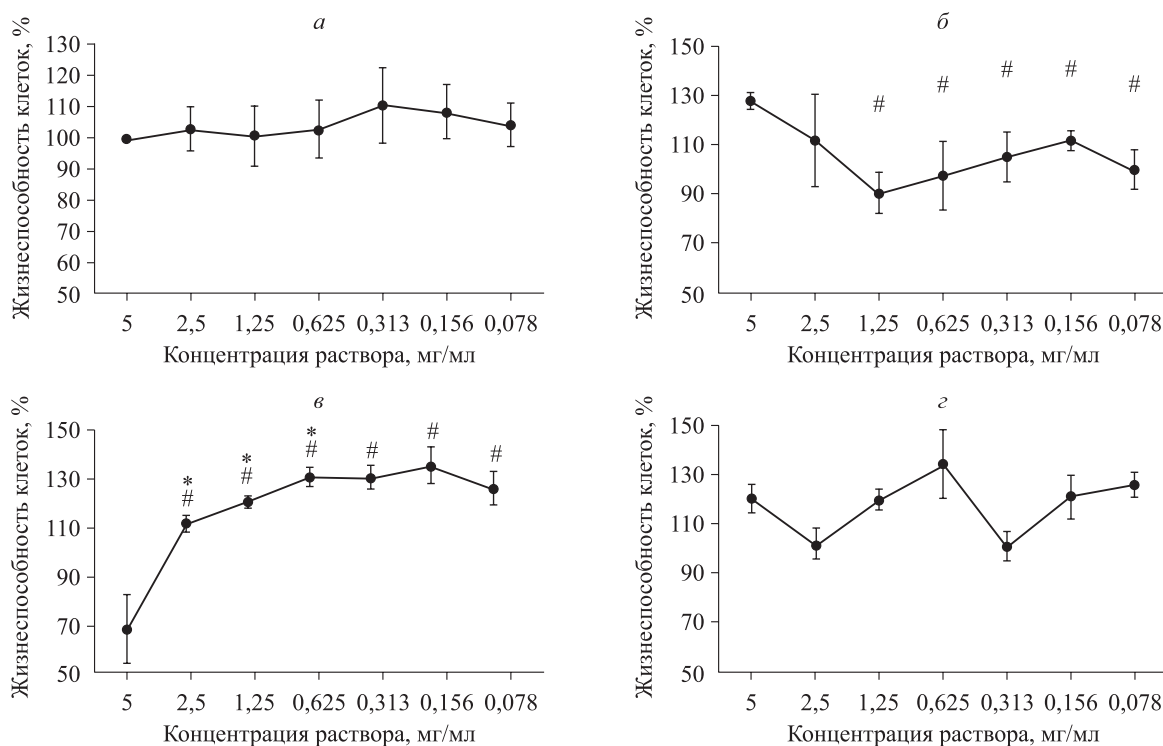


Рис. 1. Цитотоксичность фитоэкстракта в отношении фибробластов легких (а), МСК (б), остеобластов (в), референтного препарата в отношении остеобластов (з). Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – предыдущего значения концентрации; # – концентрации 5 мг/мл

Fig. 1. Cytotoxicity of the phytoextract against lung fibroblasts (a), MSCs (б), osteoblasts (в), and of the reference drug against osteoblasts (з). * – compared to the previous concentration value; # – compared to 5 mg/ml

ния EdU. В отличие от референтного препарата фитоэкстракт в концентрации 0,625 мг/мл достоверно увеличивал пролиферативную активность остеобластов относительно контрольных значений, доля делящихся клеток составила $43,20 \pm 0,82$, $48,55 \pm 1,80$ и $40,75 \pm 1,44$ % соответственно (количество полей при подсчете – 20) (рис. 2).

Активность митохондрий под воздействием фитоэкстракта в клетках изменялась по-разному. В культуре фибробластов количество ТМРМ-позитивных клеток под влиянием фитоэкстракта снизилось до $84 \pm 2,5$ % относительно контроля, который был взят за 100 % ($p < 0,05$), что свидетельствует о некотором уменьшении функциональной активности митохондрий. Воздействие фитоэкстракта приводило к существенному повышению числа ТМРМ-позитивных МСК и остеобластов (соответственно до $152 \pm 2,8$ и $157 \pm 9,3$ %, $p < 0,05$), в то время как количество ТМРМ-позитивных остеокластов снизилось (до $59,9 \pm 1,3$ %, $p < 0,05$).

При исследовании влияния фитоэкстрактов на активность синтеза ключевых белков и ферментов, которые непосредственно участвуют в

метаболизме костной ткани, обнаружено увеличение содержания RANKL в остеобластах (рис. 3, а) и снижение уровня катепсина К в остеокластах (рис. 3, б), количество клеток, экспрессирующих MMP-9 и коллаген 1 типа, не изменилось (см. рис. 3).

Обсуждение

При анализе химического состава водного раствора фитоэкстракта выявлено, что в наибольшем количестве в нем содержатся натрий и калий, так как соединения данных элементов являются водорастворимыми и в полной мере переходят в водный раствор из сухого вещества. Отмечается, что более высокое потребление натрия сопровождается значительно меньшим количеством переломов бедра [13]; ежедневное потребление калия связано со снижением риска остеопороза поясничного отдела позвоночника у женщин в постменопаузе [14].

Фитоэкстракт содержит большое количество кремния, и по имеющимся данным в сухом веществе содержание кремния составляет около 16 %, часть которого представлена хелатированной,

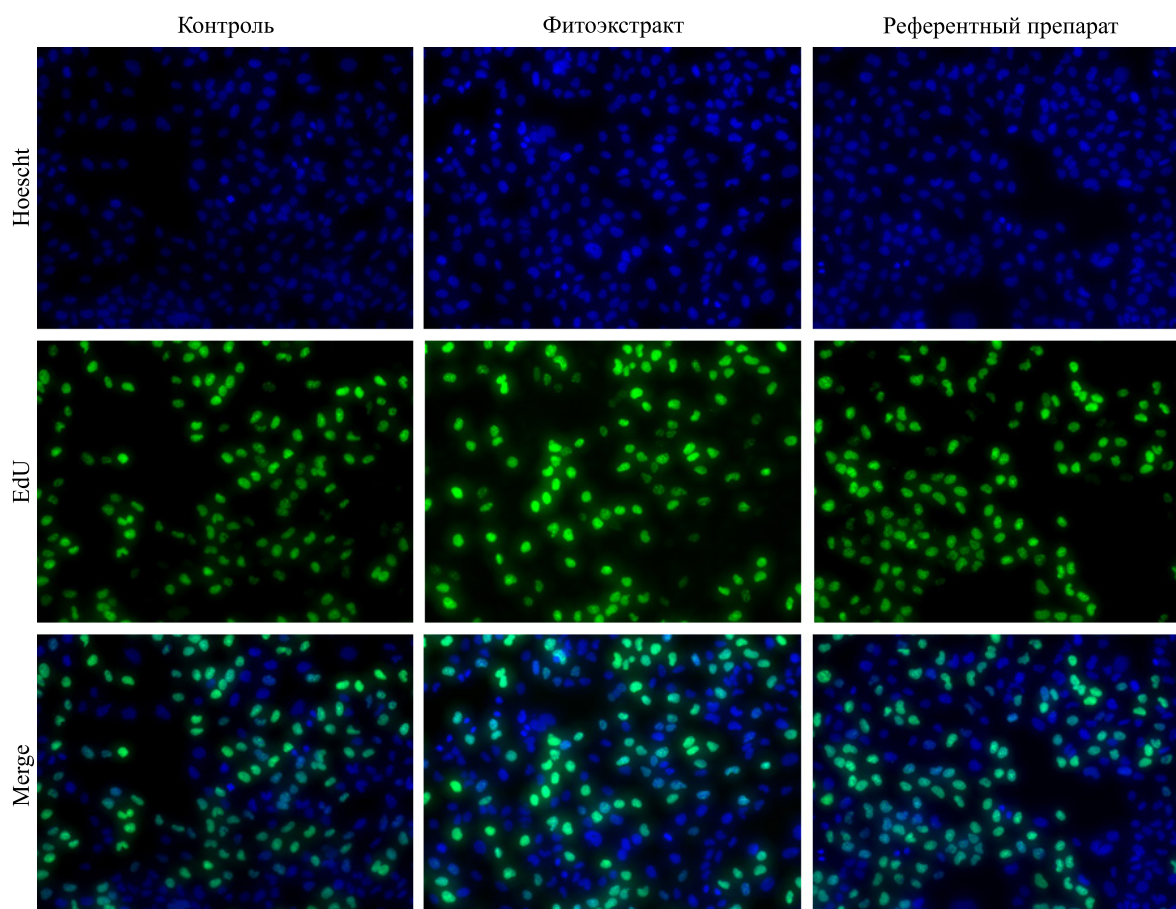


Рис. 2. Проллиферативная активность остеобластов при инкубации с фитοэкстрактом и референтным препаратом; окраска EdU (зеленый) и Hoescht 33342 (синий)

Fig. 2. Proliferative activity of osteoblasts during incubation with phytoextract and reference drug; staining with EdU (green) and Hoescht 33342 (blue)

биодоступной формой [15]. Показано, что кремний участвует в процессах образования и минерализации костной ткани. Это особенно важно для формирования и восстановления длинных трубчатых костей и увеличения плотности костной ткани, что необходимо при остеопорозе [16,

17]. Точный механизм действия кремния еще не изучен, однако показано, что он способен связываться с некоторыми гликозаминогликанами, гиалуроновой кислотой, полиуронидами – компонентами соединительной ткани [18]. Необходимо отметить, что в составе рисовой шелухи,

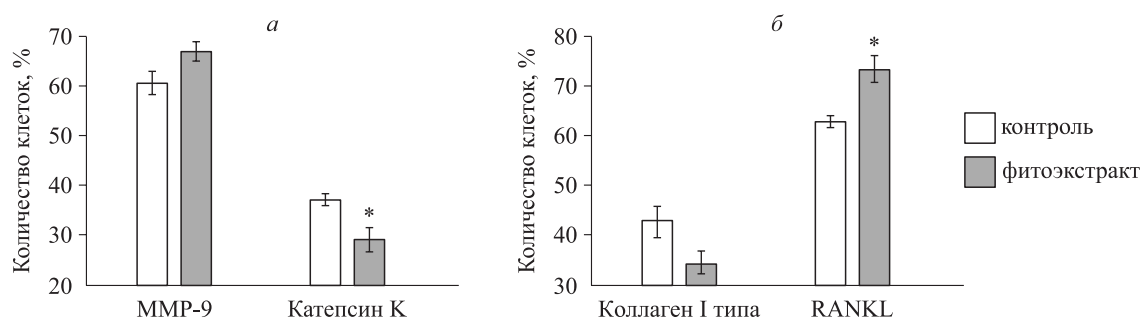


Рис. 3. Содержание внутриклеточных белков под влиянием фитοэкстракта в остеокластах (а) и остеобластах (б); * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$

Fig. 3. Content of intracellular proteins under the influence of phytoextract in osteoclasts (a) and osteoblasts (б); * – $p < 0.05$ compared to control

входящей в фитокомплекс, диоксид кремния в основном находится в гидрированной аморфной форме, которая усваивается в организме человека [19, 20].

Содержание в изучаемом фитоэкстракте кальция, магния и железа достаточно невелико относительно среднесуточной потребности организма взрослого человека, и данные химические элементы могут оказывать лишь незначительное влияние на организм. В силу значительного содержания в водном растворе фитоэкстракта марганец способен оказать стимулирующее действие на клетки костной ткани, поскольку он играет роль кофактора во многих ферментативных реакциях окисления в митохондриях, а также в образовании внеклеточного матрикса [6]. Все представленные химические элементы, в частности марганец, содержатся в листьях зеленого чая (*Camellia sinensis*), которые входят в состав фитокомплекса и переходят в водный раствор [21].

Фитоэкстракт не токсичен для фибробластов. Все типы клеток (МСК, остеобласты, фибробласты) увеличивают свою жизнеспособность и пролиферативную активность при добавлении низких концентраций фитоэкстракта, что можно объяснить действием кремния, так как референтный препарат также оказывает схожий стимулирующий эффект на пролиферацию остеобластов. При этом содержание кремния в сухом веществе исследуемого фитоэкстракта больше, чем в референтном препарате (соответственно 16 и 6,8 %). В исследовании показано, что кремний, магний и цинк способны усиливать пролиферацию остеобластов и МСК, так как являются необходимыми компонентами для синтеза ДНК [22]; МСК же являются предшественниками остеобластов в организме и способны дифференцироваться в них под влиянием сигнальных молекул [23]. В свою очередь цитотоксичность фитопрепарата в высоких концентрациях (5 и 2,5 мг/мл) может быть объяснена действием кремния, поскольку имеются данные о его способности в больших дозах провоцировать гибель клеток путем апоптоза [24].

Полученные данные указывают на повышенную продукцию энергии митохондриями МСК и остеобластов, что имеет большое значение для остеопороза, при котором происходит снижение функциональной активности клеток, продуцирующих межклеточный матрикс. Кроме того, факторы, запускающие процесс минерализации, также изначально продуцируются в митохондриях [25]; именно остеобласты синтезируют компоненты межклеточного вещества кости, которых недостаточно при остеопорозе [26]; магний и марганец стимулируют синтез межклеточного вещества кости, для этого требуется энергия [5, 8].

В то же время фитоэкстракт снижал активность митохондрий в остеокластах, что имеет значение для остеопороза, поскольку при данном заболевании возрастает функциональная активность остеокластов, резорбирующих костную ткань [3].

Под действием фитоэкстракта содержание коллагена 1 типа – основного компонента костной ткани – статистически значимо не изменяется, при этом увеличивается количество белка RANKL. Данный белок является лигандом к рецептору RANK на остеокластах, активация которого необходима для дифференцировки остеокластов и повышения их активности. Существует несколько способов блокировки взаимодействия RANKL и RANK, к примеру, влияние эстрогена на остеокласты, конкурентное связывание RANKL с остеопротегерином [27], и в данном исследовании мы не можем в полной мере оценить влияние фитоэкстракта на повышение уровня RANKL. Как сказано выше, поскольку остеокласты являются клетками, разрушающими костную ткань, при остеопорозе их активность возрастает. Под влиянием исследуемого фитоэкстракта мы наблюдали снижение в остеокластах количества катепсина К, который участвует в разрушении межклеточного вещества костной ткани [27]. Существует необходимость контролировать активность остеокластов для предотвращения развития остеопороза, при этом нельзя допустить ее полного ингибирования, так как без разрушения межклеточного вещества кости не будет происходить обновление костной ткани.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что водный фитоэкстракт на основе шелухи и зародышевой пленки риса, листьев зеленого чая не оказывает токсического эффекта на МСК, фибробласты, остеобласты человека и безопасен для дальнейших исследований. Фитоэкстракт способен стимулировать пролиферацию, активность митохондрий МСК и остеобластов, а также снижать функциональную активность остеокластов благодаря высокому содержанию макро- и микроэлементов, в частности кремния в биодоступной форме. Таким образом, данный состав является перспективным для дальнейшего изучения в качестве биологически активной добавки для профилактики развития и лечения остеопороза.

Список литературы / References

1. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S., Lindsay R.; National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to

- prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2014;25(10):2359–2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285(6):785–795. doi: 10.1001/jama.285.6.785
3. Kim B., Cho Y., Lim W. Osteoporosis therapies and their mechanisms of action (Review). *Exp. Ther. Med.* 2021;22(6):1379. doi: 10.3892/etm.2021.10815
4. Zofková I., Nemcikova P., Matucha P. Trace elements and bone health. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013;51(8):1555–1561. doi: 10.1515/cclm-2012-0868
5. Belluci M.M., Schoenmaker T., Rossa-Junior C., Orrico S.R., de Vries T.J., Everts V. Magnesium deficiency results in an increased formation of osteoclasts. *J. Nutr. Biochem.* 2013;24(8):1488–1498. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.12.008
6. Saltman P.D., Strause L.G. The role of trace minerals in osteoporosis. *J. Am. Coll. Nutr.* 1993;12(4):384–389. doi: 10.1080/07315724.1993.10718327
7. Okyay E., Ertugrul C., Acar B., Sisman A.R., Onvural B., Ozaksoy D. Comparative evaluation of serum levels of main minerals and postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 2013;76(4):320–325. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.07.015
8. Wang L., Yu H., Yang G., Zhang Y., Wang W., Su T., Ma W., Yang F., Chen L., He L., Ma Y., Zhang Y. Correlation between bone mineral density and serum trace element contents of elderly males in Beijing urban area. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8(10):19250–19257.
9. Price C.T., Koval K.J., Langford J.R. Silicon: A review of its potential role in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Int. J. Endocrinol.* 2013;2013:316783. doi: 10.1155/2013/316783
10. Pavone V., Testa G., Giardina S.M.C., Vescio A., Restivo D.A., Sessa G. Pharmacological therapy of osteoporosis: A systematic current review of literature. *Front. Pharmacol.* 2017;8:803. doi: 10.3389/fphar.2017.00803
11. Cooper C., Ferrari S. IOF compendium of osteoporosis. 2nd Edition. Int. Osteoporos Found., 2019. 92 p.
12. Иванов В.В., Маркузе И.Ю., Копылов В.М., Криволапова О.В., Кирилин А.Д. Способ получения аминоксилкиленсодержащего олигоалкоксилосилана и самоэмульгирующиеся композиции на его основе. Пат. 2389734 РФ; опубл. 20.05.2010.
- Ivanov V.V., Markuze I.J., Kopylov V.M., Krivolapova O.V., Kirilin A.D. A method for producing aminoalkylene-containing oligoalkoxysiloxane and self-emulsifying compositions based on it. Patent 2389734 RF; published 20.05.2010. [In Russian].
13. Carbone L., Johnson K.C., Huang Y., Pettinger M., Thomas F., Cauley J., Crandall C., Tinker L., LeBoff M.S., Wactawski-Wende J., Bethel M., Li W., Prentice R. Sodium intake and osteoporosis. Findings from the women's health initiative. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(4):1414–1421. doi: 10.1210/jc.2015-4017
14. Ha J., Kim S.A., Lim K., Shin S. The association of potassium intake with bone mineral density and the prevalence of osteoporosis among older Korean adults. *Nutr. Res. Pract.* 2020;14(1):55–61. doi: 10.4162/nrp.2020.14.1.55
15. Андреев Л., Комарова В. НаБиКат с хелатом кремния. *Животноводство России.* 2020;(2): 14–16.
- Andreenko L., Komarova V. NaBiCat with silicon chelate. *Zhivotnovodstvo Rossii = Livestock Farming in Russia.* 2020;(2):14–16. [In Russian].
16. Jugdaohsingh R., Calomme M.R., Robinson K., Nielsen F., Anderson S.H.C., d'Haese P., Geusens P., Loveridge N., Thompson R.P.H., Powell J.J. Increased longitudinal growth in rats on a silicon-depleted diet. *Bone.* 2008;43(3):596–606. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.014
17. Jugdaohsingh R., Tucker K.L., Qiao N., Cupples L.A., Kiel D.P., Powell J.J. Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the framingham offspring cohort. *J. Bone Miner. Res.* 2004;19(2):297–307. doi: 10.1359/JBMR.0301225
18. Schwarz K. A bound form of silicon in glycosaminoglycans and polyuronides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1973;70(5):1608–1612. doi: 10.1073/pnas.70.5.1608
19. Yalçın N., Sevinç V. Studies on silica obtained from rice husk. *Ceram. Int.* 2001;27(2):219–224. doi: 10.1016/S0272-8842(00)00068-7
20. He C., Ma J., Wang L. A hemicellulose-bound form of silicon with potential to improve the mechanical properties and regeneration of the cell wall of rice. *New Phytol.* 2015;206(3):1051–1062. doi: 10.1111/nph.13282
21. Parish M., Massoud G., Hazimeh D., Segars J., Islam M.S. Green tea in reproductive cancers: could treatment be as simple? *Cancers (Basel).* 2023;15(3). doi: 10.3390/cancers15030862
22. Dong M., Jiao G., Liu H., Wu W., Li S., Wang Q., Xu D., Li X., Liu H., Chen Y. Biological silicon stimulates collagen type 1 and osteocalcin synthesis in human osteoblast-like cells through the BMP-2/Smad/RUNX2 signaling pathway. *Biol. Trace Elem. Res.* 2016;173(2):306–315. doi: 10.1007/s12011-016-0686-3
23. Nedjari S., Awaja F., Guarino R., Gugutkov D., Altankov G. Establishing multiple osteogenic differentiation pathways of mesenchymal stem cells through different scaffold configurations. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2020;14(10):1428–1437. doi: 10.1002/term.3108
24. Shie M.Y., Ding S.J., Chang H.C. The role of silicon in osteoblast-like cell proliferation and apoptosis. *Acta Biomater.* 2011;7(6):2604–2614. doi: 10.1016/j.actbio.2011.02.023

25. Ji K., Ding L., Chen X., Dai Y., Sun F., Wu G., Lu W. Mesenchymal stem cells differentiation: mitochondria matter in osteogenesis or adipogenesis direction. *Curr. Stem. Cell Res. Ther.* 2020;15(7):602–606. doi: 10.2174/1574888x15666200324165655
26. Czekanska E.M., Stoddart M.J., Richards R.G., Hayes J.S. In search of an osteoblast cell model for in vitro research. *Eur. Cells. Mater.* 2012;24:1–17. doi: 10.22203/eCM.v024a01
27. Florencio-Silva R., Sasso G.R.D.S., Sasso-Cerri E., Simões M.J., Cerri P.S. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed. Res. Int.* 2015;2015:421746. doi: 10.1155/2015/421746

Сведения об авторах:

Ситникова Наталья Александровна, ORCID: 0000-0002-8226-8996, e-mail: sitnikovanat9@gmail.com
Бондаренко Наталья Анатольевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8443-656X, e-mail: bond802888@yandex.ru
Кушнаренко Андрей Олегович, ORCID: 0000-0002-6670-7370, e-mail: aokushnarenko@mail.ru

Information about the author:

Natalya A. Sitnikova, ORCID: 0000-0002-8226-8996, e-mail: sitnikovanat9@gmail.com
Natalya A. Bondarenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8443-656X, e-mail: bond802888@yandex.ru
Andrey O. Kushnarenko, ORCID: 0000-0002-6670-7370, e-mail: aokushnarenko@mail.ru

Поступила в редакцию 24.10.2023

После доработки 22.02.2024

Принята к публикации 23.02.2024

Received 24.10.2023

Revision received 22.02.2024

Accepted 23.02.2024

Клинические, нутритивно-антропометрические показатели и частота встречаемости полиморфного локуса Ala16Val (rs4880) гена *MnSOD* при вибрационной болезни, коморбидной с артериальной гипертензией

А.М. Горбунова¹, О.Н. Герасименко¹, И.С. Шпагин¹, М.С. Медведкина¹, В.Н. Максимов¹, Ю.А. Николаев²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Сохраняющийся интерес к проблеме вибрационной болезни (ВБ), особенно при ее сочетании с артериальной гипертензией (АГ), обусловлен неуклонным развитием отраслей промышленного производства, связанных с применением оборудования и инструментов, характеризующихся высоким уровнем виброускорения, и тенденцией к раннему развитию АГ. Цель исследования – изучить особенности клинических, нутритивно-антропометрических показателей и частоту встречаемости полиморфного локуса Ala16Val (rs4880) гена марганец-зависимой супероксиддисмутазы (*MnSOD*) при ВБ, сочетанной с АГ. **Материал и методы.** Обследован 431 человек, из них 104 пациента с диагнозом ВБ I ст., 101 – с ВБ I ст. в сочетании с АГ I–II ст., 107 – с АГ I–II ст., не имеющих контакта с вибрацией, и 119 человек, работающих на том же предприятии вне контакта с вибрацией, без признаков АГ. Проведен комплекс клинических, антропометрических, лабораторных, функциональных и генетических исследований. **Результаты.** При ВБ, коморбидной с АГ, достоверно увеличивается частота жалоб как общего, так и специфического характера по сравнению с остальными группами. Увеличивается индекс массы тела, соотношение окружность талии / окружность бедер (ОТ/ОБ), нарастает жировая масса, содержание внеклеточной жидкости при уменьшении активно-клеточной, скелетно-мышечной массы и фазового угла по сравнению с группой контроля. Установлена несбалансированность питания по макро- и микронутриентам, повышенное содержание жирового компонента в составе питания при дефиците в рационе омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. У лиц с ВБ и АГ генотип C/C, чаще встречающийся у здоровых людей, регистрируется лишь в 16 % случаев, при этом полиморфный вариант T/T — в 29 %, что превышает соответствующее значение в группах контроля и изолированной АГ в 1,9 и 1,5 раза соответственно. **Обсуждение.** Общность патогенетических особенностей ВБ и АГ приводит к развитию дисфункции жировой ткани и трофологической недостаточности. Несомненна связь АГ с увеличением массы тела, ожирением, концентрации в сыворотке крови адипоцитокинов. Показателем высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе инфаркта, инсульта, выступает увеличение индекса ОТ/ОБ. Роль полиморфизма Ala16Val гена *MnSOD* в формировании АГ и некоторых вариантов профессиональных заболеваний показана в ряде исследований. **Заключение.** Вариант ВБ, коморбидной с АГ, характеризуется значительным увеличением частоты выявления генотипа T/T в полиморфном локусе Ala16Val (rs4880) гена *MnSOD* в сочетании с измененным нутритивно-антропометрическим статусом таких пациентов. Наличие данного полиморфизма может быть ассоциировано с повышенным риском развития сопутствующих сосудистых патологий при ВБ, однако в сочетании с нарушением питания и связанными с ним изменениями антропометрических показателей этот риск увеличивается многократно. Таким образом, ранняя диагностика риска развития коморбидной сосудистой патологии при ВБ может быть направлена на выявление генотипа, а профилактика – на модификацию питания.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, артериальная гипертензия, коморбидность, нутритивный статус, антропометрические показатели, ген *MnSOD*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Горбунова А.М., e-mail: belyaeva-alena@list.ru

Для цитирования: Горбунова А.М., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Медведкина М.С., Максимов В.Н., Николаев Ю.А. Клинические, нутритивно-антропометрические показатели и частота встречаемости полиморфного локуса Ala16Val (rs4880) гена *MnSOD* при вибрационной болезни, коморбидной с артериальной гипертензией. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):151–160. doi: 10.18699/SSMJ20240317

Clinical, nutritional, anthropometric indicators and frequency of occurrence of Ala16Val (rs4880) polymorphic locus of the *MnSOD* gene in vibration disease comorbid with arterial hypertension

A.M. Gorbunova¹, O.N. Gerasimenko¹, I.S. Shpagin¹, M.S. Medvedkina¹, V.N. Maksimov¹, Yu.A. Nikolaev²

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

Abstract

The continuing interest in the problem of vibration disease (VD), especially when combined with arterial hypertension (AH), is due to the steady development of industrial sectors associated with vibration acceleration and the tendency towards the early development of AH. Aim of the study was to investigate the features of clinical, nutritional and anthropometric indicators and frequency of occurrence of Ala16Val (rs4880) polymorphic locus of the manganese superoxide dismutase (*MnSOD*) gene in VD combined with AH. **Material and methods.** 431 people were examined, among them 104 patients with VD stage I, 101 – with VD stage I in combination with AH I–II stage, 107 – with AH I–II stage, without contact with vibration, and 119 people working at the same enterprise without contact with vibration, without signs of hypertension. A complex of clinical, anthropometric, laboratory, functional and genetic studies has been carried out. **Results.** In case of VD comorbid with AH, the frequency of complaints, both general and specific, significantly increases compared to other groups. Body mass index, waist circumference / hip circumference (WC/HC) ratio, fat mass increase, extracellular fluid content with a decrease in active cell mass, musculoskeletal mass and phase angle compared with the control group. An imbalance of nutrition in terms of macro- and micronutrients, an increased content of the fat component in the diet with a deficiency in the diet of omega-3 polyunsaturated fatty acids has been established. In persons with VD and AH, the C/C genotype, which is more common in healthy people, is registered in only 16% of cases, while the polymorphic variant T/T is in 29 %, which exceeds the corresponding value in the control and isolated AH groups by 1.9 and 1.5 times, respectively. **Discussion.** The common pathogenetic features of VD and AH lead to the development of adipose tissue dysfunction and trophological insufficiency. There is no doubt that hypertension is associated with increased body weight, obesity, and adipocytokine serum concentration. An indicator of a high risk of developing cardiovascular pathology, including heart attack, stroke, is an increase in the WC/HC index. The role of the Ala16Val polymorphism of the *MnSOD* gene in the formation of AH and some variants of occupational diseases has been shown in a number of studies. **Conclusions.** The variant of VD, comorbid with AH, is characterized by a significant increase in the frequency of detection of the T/T genotype in the polymorphic locus Ala16Val (rs4880) of the *MnSOD* gene in combination with an altered nutritional and anthropometric status of such patients. The presence of this polymorphism may be associated with an increased risk of developing concomitant vascular pathologies in VD, however, in combination with malnutrition and associated changes in anthropometric parameters, this risk increases many times over. Thus, early diagnosis of the risk of developing comorbid vascular pathology in VD can be aimed at identifying the genotype, and prevention can be aimed at modifying nutrition.

Key words: vibration disease, arterial hypertension, comorbidity, nutritional status, anthropometric indicators, *MnSOD* gene.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Gorbunova A.M., e-mail: belyaeva-alena@list.ru

Citation: Gorbunova A.M., Gerasimenko O.N., Shpagin I.S., Medvedkina M.S., Maksimov V.N., Nikolaev Yu.A. Clinical, nutritional, anthropometric indicators and frequency of occurrence of Ala16Val (rs4880) polymorphic locus of the *MnSOD* gene in vibration disease comorbid with arterial hypertension. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):151–160. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240317

Введение

Актуальность проблемы вибрационной болезни (ВБ), с одной стороны, связана с расширением специальностей горнодобывающей, авиастроительной, транспортной и многих других отраслей промышленного производства, ра-

ботники которых подвержены действию производственной вибрации [1–3]. С другой стороны, регулярное превышение предельно допустимого уровня виброускорения сопровождается развитием сложного комплекса нейрогуморальных и нейрорефлекторных нарушений, со временем

формирующих серьезные изменения деятельности сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной и большинства других систем организма человека, что способствует формированию коморбидных заболеваний [4–7]. Учитывая общность звеньев патогенетических механизмов влияния нутритивного статуса и полиморфизма генов, в том числе Ala16Val (rs4880) гена марганец-зависимой супероксиддисмутазы MnSOD, на окислительный стресс и нарушения антиоксидантного потенциала, существенный интерес представляет комплексное изучение этих параметров при ВБ, коморбидной с артериальной гипертензией (АГ).

Показано изменение клинического течения ВБ в случае ее сочетания с другой соматической патологией, когда увеличивалась тяжесть заболевания и возрастала частота осложнений, что приводило к трудностям терапии таких заболеваний [8]. Один из частых вариантов коморбидности – наличие АГ у пациентов с ВБ, распространенность которой в России, как и в других регионах мира, растет [9]. Частое развитие стойкой нетрудоспособности, снижение качества жизни, сложность терапии объясняют интерес к изучению особенностей течения ВБ, сочетанной с АГ [10–13]. Не вызывает сомнения связь пищевого статуса с клинико-функциональными, фенотипическими и лабораторными параметрами при ВБ, сочетанной с АГ [14–16]. Показано, что обязательным компонентом формирования ВБ, как и широкого спектра сердечно-сосудистых, эндокринных и других заболеваний, является окислительный стресс, возникающий в результате дисбаланса свободнорадикальных окислительных процессов, в том числе перекисного окисления липидов, и активности контролирующей их антиоксидантной системы [17, 18].

Свой вклад в развитие и прогрессирование ВБ, связанной с вибрационным воздействием, вносит возникающее нарушение соотношения микроэлементов, заключающееся в их перераспределении между кровеносным руслом и лимфатической системой. Исследования продемонстрировали прямую связь между потреблением натрия и повышенным артериальным давлением [19, 20]. При вибрационной патологии повреждение мембранных структур сосудистой стенки, сопровождающееся повышением в цитоплазме концентрации свободного кальция, способствует формированию типичного ангиодистонического синдрома с изменением тонуса сосудов и микроциркуляции. Аналогичные эффекты вызывает увеличенное содержание магния, выступающего в качестве кофактора ферментных реакций и усиливающего свободнорадикальные окислительные процессы с подавлением антиоксидантной

защиты [21]. Известно, что мутации в генах антиоксидантных ферментов, вызывая структурно-функциональные изменения белков, влияют на выраженность окислительного стресса и могут приводить к существенным нарушениям антиоксидантного потенциала. Одним из таких полиморфизмов выступает Ala16Val гена *MnSOD*, роль которого в формировании АГ и некоторых вариантов профессиональной патологии отмечена в ряде исследований [22]. Однако результаты работ неоднозначны, поэтому коморбидный вариант ВБ и АГ требует уточнения роли полиморфизма отдельных генов-маркеров.

Цель исследования – изучить особенности клинических, нутритивно-антропометрических показателей и частоту встречаемости полиморфного локуса Ala16Val (rs4880) гена *MnSOD* при ВБ, сочетанной с АГ.

Материал и методы

Выполнено одномоментное открытое описательное сравнительное клиническое исследование продолжительностью 5 лет, в котором участвовали мужчины ($n = 431$) в возрасте от 29 до 68 лет (средний возраст $52,2 \pm 2,5$ года), работники Новосибирского авиационного завода им. В.П. Чкалова – филиала АО «Компания «Сухой». Обследование проводилось в Областном центре профессиональной патологии (г. Новосибирск). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, его протокол одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 139 от 25.11.2021). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие. Верификацию диагнозов осуществляли в условиях клиники с использованием современных методов клинической, функциональной и лабораторной диагностики. Диагноз АГ выставлялся согласно критериям диагностики АГ у взрослых (Клинические рекомендации, 2022).

Пациенты были разделены на четыре группы: группа 1 (ВБ) – 104 больных ВБ I степени от воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ в 1,5–3 раза не менее трех лет, возраст $54,0 \pm 2,7$ года, стаж работы с вибрацией $23,7 \pm 5,7$ года; группа 2 (АГ) – 107 больных АГ I–II степени, работающих на том же предприятии вне контакта с вибрацией, возраст $49,8 \pm 2,1$ года, стаж $13,7 \pm 5,2$ года; группа 3 (ВБ, сочетанная с АГ) – 101 больной ВБ I степени от воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ в 1,5–

3 раза не менее трех лет в сочетании с АГ I–II степени, риск 2–3, возраст $58,9 \pm 2,3$ года, стаж работы с вибрацией $30,4 \pm 5,3$ года; группа 4 (контроль) – 119 человек, работающих на том же предприятии вне контакта с вибрацией и без признаков АГ, возраст $52,2 \pm 2,6$ года, стаж работы вне контакта с вибрацией $11,4 \pm 2,2$ года.

Изучали частоту общих и специфических жалоб, характеризующих сосудистые расстройства в верхних конечностях. Проводили оценку симптомов, в том числе относящихся к качеству жизни, нутритивного статуса, пищевого статуса, определение генетических маркеров риска развития коморбидной патологии (ВБ и АГ) – однонуклеотидных полиморфизмов и инсерций/делеций генов-кандидатов ВБ и АГ, продукты которых участвуют в объединяющих оба заболевания патогенетических процессах, в частности, полиморфизм rs4880 гена *MnSOD*. Компонентный состав оценивали методом биоимпедансометрии на аппарате МЕДАСС ABC-01 (Россия) – нормированная по росту жировая масса, тощая масса, активно-клеточная масса (АКМ), доля АКМ, скелетно-мышечная масса, фазовый угол и общая жидкость. Обследованиям предшествовали антропометрические измерения. Фактическое питание оценивали с использованием компьютерной программы-опросника «Анализ состояния питания человека» ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» (НИИ питания РАМН, 2005). ДНК из образцов крови выделяли стандартным фенолхлороформным методом, генотипирование выполняли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов фирмы Applied Biosystems в соответствии с протоколом производителя на приборе AB 7900HT (Applied Biosystems, США).

Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]), номинальные данные – в виде аб-

солютных величин и относительных частот объектов исследования (n , %), для оценки различий между группами использовали соответственно критерий Краскела – Уоллиса с последующим применением критерия Манна – Уитни и точный двусторонний критерий Фишера. Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Анализ предъявленных жалоб у обследованных больных показал их разнообразие и позволил выделить различия в группах пациентов (табл. 1). Так, у больных АГ преобладали жалобы на периодические головные боли, шум в голове, ушах, головокружение. Довольно часто пациенты жаловались на раздражительность, нарушение сна и отсутствие ощущения отдыха после сна. У больных ВБ, сочетанной с АГ, установлено увеличение числа жалоб, встречающихся в группах с изолированными АГ и ВБ (см. табл. 1).

В группе больных ВБ и АГ была достоверно выше частота встречаемости специфических жалоб по сравнению другими группами (табл. 2). Анализ особенностей компонентного состава тела и нутритивного статуса у обследуемых лиц выявил статистически значимые различия между группами в зависимости от величины индекса массы тела: ожирение 1-й степени установлено у 74,0 % больных изолированной ВБ, 72,9 % – изолированной АГ, и 43,4 % – ВБ сочетанной с АГ; ожирение 2-й степени у 27,1 % в группе АГ и 39,6 % – в группе ВБ, коморбидной с АГ, причем в последней у 15,8 % выявлено ожирение 3-й степени, а в группе контроля у всех обследованных – избыточная масса тела. Установлены достоверные различия по активно-клеточной массе (АКМ) в группах ВБ, сочетанной с АГ и изолиро-

Таблица 1. Частота встречаемости жалоб в группах обследованных, n (%)

Table 1. General complaints in the examined groups, n (%)

Показатель	Контроль, $n = 119$	Группа АГ, $n = 107$	Группа ВБ, $n = 104$	Группа ВБ+АГ, $n = 101$
Периодические головные боли	8 (6,7)	44 (41,1)*	17 (16,3)*, #	54 (53,5)*, ^
Шум в голове, ушах	4 (3,4)	35 (32,7)*	16 (15,4)*, #	45 (44,6)*, ^
Нарушение сна, отсутствие ощущения отдыха после сна	5 (4,2)	20 (18,7)*	21 (20,2)*	29 (28,7)*, #
Головокружение	7 (5,9)	21 (19,6)*	8 (7,8)#	33 (32,7)*, ^
Общая слабость	5 (4,2)	12 (11,2) *	11 (10,6)*	15 (14,9)*
Раздражительность	4 (3,4)	22 (20,6) *	24 (23,1)*	35 (34,7)*, #, ^

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей:
* – группы контроля, # – группы АГ; ^ – группы ВБ.

Таблица 2. Частота встречаемости специфических жалоб в группах обследованных, n (%)

Table 2. Specific complaints in the examined groups, n (%)

Показатель	Контроль, n = 119	Группа АГ, n = 107	Группа ВБ, n = 104	Группа ВБ+АГ, n = 101
Ноющие боли в конечностях	5 (4,2)	24 (22,4) *	42 (40,4) * [#]	81 (80,2) * ^{#,^}
Парестезии	0	6 (5,6)	27 (26,0) [#]	59 (58,4) ^{#,^}
Судороги	0	0	23 (22,1)	24 (23,8)
Приступы акроангиоспазмов спонтанного характера	0	0	71 (68,3)	85 (84,2) [^]
Приступы акроангиоспазмов парадоксального характера	0	0	12 (11,5)	15 (14,9)
Зябкость кистей	1 (0,8)	4 (3,7) *	31 (29,8) * [#]	54 (53,5) * ^{#,^}

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы контроля, # – группы АГ; ^ – группы ВБ.

ванной ВБ, проявляющиеся в снижении на 31,0 и 18,1 % соответственно доли АКМ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). По данным биоимпедансометрии установлено достоверное снижение на 23,3 % фазового угла в группе ВБ, коморбидной с АГ, по сравнению с контрольной группой.

Анализ данных фактического питания (табл. 3) выявил несбалансированность рациона обследованных по макро- и микронутриентам. Показано повышенное содержание жирового компонента в составе питания при дефиците в рационе ω -3 полиненасыщенных жирных кислот.

Таблица 3. Содержание отдельных компонентов питания в группах обследованных

Table 3. Content of individual nutrition components in the examined groups

Содержание компонента питания	Контроль, n = 119	Группа АГ, n = 104	Группа ВБ, n = 104	Группа ВБ+АГ, n = 101	p
Белок, г	63,8 [55,4; 70,7]	69,4 [64,7; 73,7] *	67,45 [60,2; 75,3] *	62,7 [54,1; 75,0] ^{#,^}	< 0,001
Холестерин, г	252,5 [203,3; 284,3]	337,3 [297,2; 382,5] *	275,5 [250,8; 312,8] [#]	396,3 [358,8; 464,1] * ^{#,^}	< 0,001
Пищевые волокна, г	10,9 [9,6; 12,0]	8,4 [7,3; 9,5]	7,9 [6,0; 8,7] * [#]	6,7 [5,5; 8,5] * ^{#,^}	< 0,001
Натрий, мг	2,5 [1,9; 3,1]	3,2 [2,7; 3,7] *	2,9 [2,6; 3,4] [#]	3,3 [2,9; 4,1] * [#]	< 0,001
Кальций, мг	1128,1 [930,7; 1323,8]	879,0 [755,2; 1109,8] *	896,0 [704,0; 996,1] *	902,2 [695,4; 1058,5] *	< 0,001
Магний, мг	339,2 [293,1; 369,9]	316,2 [279,8; 363,6]	309,0 [262,5; 346,8] *	303,3 [243,1; 356,1] * [#]	< 0,001
Железо, мг	15,9 [13,6; 17,7]	18,6 [17,3; 20,6]	19,8 [18,6; 21,7] * [#]	19,8 [18,5; 22,1] * [#]	< 0,001
Витамин А, мг	1265,7 [984,8; 1536,2]	1061,9 [889,1; 1302,1] *	941,9 [820,4; 1170,1] * [#]	919,8 [777,6; 1185,3] * [#]	< 0,001
Витамин В1, мг	1,3 [1,1; 1,4]	1,2 [1,1; 1,4]	0,9 [0,8; 1,0] * [#]	0,8 [0,7; 1,0] * [#]	0,091
Витамин В2, мг	1,6 [1,4; 1,8]	1,5 [1,3; 1,7]	1,1 [1,0; 1,3] * [#]	1,0 [0,8; 1,3] * [#]	< 0,001
Ниацин, мг	14,1 [12,8; 15,4]	12,4 [11,5; 13,6]	10,9 [10,0; 12,6] * [#]	10,2 [8,4; 12,1] * [#]	0,052
Витамин С, мг	160,7 [121,9; 219,2]	150,3 [115,2; 199,7]	139,7 [104,1; 179,2] * [#]	118,5 [82,8; 166,5] * ^{#,^}	0,073
Общий жир, г	104,9 [84,6; 117,5]	102,2 [89,8; 117,1]	107,1 [96,1; 115,3] [#]	107,7 [95,0; 130,9] * [#]	0,002
НЖК, г	31,0 [26,8; 35,5]	32,6 [28,9; 37,3] [#]	34,1 [30,3; 40,0] *	36,1 [31,8; 43,9] * ^{#,^}	< 0,001
ПНЖК, мкмоль/л	19,7 [14,6; 24,8]	22,9 [17,6; 27,4]	24,2 [20,4; 29,7] * [#]	26,0 [20,1; 28,9] * [#]	< 0,001
ω -3 ПНЖК, мкмоль/л	2,1 [1,6; 2,5]	2,4 [1,9; 2,9]	2,5 [2,1; 3,1] *	2,7 [2,2; 3,4] *	< 0,001
ω -6 ПНЖК, мкмоль/л	18,6 [13,7; 21,2]	19,5 [15,4; 24,6]	22,7 [18,1; 25,9] * [#]	22,7 [19,3; 28,6] * [#]	0,035
Добавленный сахар, г	42,8 [32,1; 53,8]	42,8 [34,2; 52,6]	43,3 [38,8; 53,0]	41,0 [36,4; 48,9]	0,655
Общие углеводы, г	197,8 [156,0; 235,0]	236,3 [191,4; 277,3] *	232,0 [208,7; 279,5] *	246,9 [207,2; 279,8] *	< 0,001

Примечание. p – статистическая значимость различий согласно критерию Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни; обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы контроля, # – группы АГ; ^ – группы ВБ; НЖК – насыщенные жирные кислоты, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

В группе больных ВБ, коморбидной с АГ, выявлено увеличение потребления натрия, холестерина и углеводов на 32,0, 57,0 и 24,8 % соответственно по сравнению с группой контроля, установлено чрезмерное потребление добавленного сахара и насыщенных жирных кислот, констатируется недостаток микроэлементов – Ca^{2+} (на 20,0–22,1 %) и Mg^{2+} (на 6,8–10,6 %). Обнаружено, что в рационе пациентов с ВБ, АГ и ВБ, коморбидной с АГ, содержание клетчатки статистически значимо меньше, чем у лиц контрольной группы (на 27,5, 22,9 и 38,5 % соответственно).

Корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь количества жировой массы, нормированной по росту, с уровнем потребляемого холестерина ($r = 0,574$, $p < 0,001$) и общего жира ($r = 0,373$, $p < 0,001$), а также обратную взаимосвязь с количеством потребляемых пищевых волокон ($r = -0,634$, $p < 0,001$). То есть, чем больше потребление холестерина, общего жира и меньше содержание в рационе пищевых волокон, тем выше показатель жировой массы, нормированной по росту.

Анализ полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена *MnSOD* в группе изолированной ВБ показал (табл. 4), что частота встречаемости аллели С/С была меньше, а аллели С/Т и Т/Т, ассоциированные с высоким риском развития окислительного стресса, – больше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Лучшие показатели были в группе пациентов с АГ (см. табл. 4).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что при ВБ, коморбидной с АГ, достоверно увеличивается частота жалоб как общего характера, так и специфического по сравнению с группами сравнения и контроля. Повышается индекс массы тела, ОТ, ОБ, соотношение ОТ/ОБ, установлено нарастание жировой массы, содержания внеклеточной жидкости при снижении АКМ, скелетно-мышечной массы и фазового угла в сравнении с группой контроля. АГ также имеет прямую взаимосвязь с увеличенным потреблением натрия и, соответственно, риском возникновения АГ на фоне профессионального заболевания – ВБ, что может являться предиктором более тяжелого течения ВБ. Известно, что при АГ пищевой статус пациентов чаще всего характеризуется избыточной массой тела или ожирением. Общность патогенетических особенностей ВБ и АГ приводит к развитию дисфункции жировой ткани и трофологической недостаточности [23, 24]. Несомненная связь АГ с увеличенной массой тела, ожирением, концентрацией в сыворотке крови адипоцитокитов [8, 25–27]. Показателем высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе инфаркта, инсульта, выступает возрастание индекса ОТ/ОБ [26].

Анализ частоты выявления полиморфного локуса Ala16Val (rs4880) гена *MnSOD* показал, что в группе ВБ в сочетании с АГ аллели С/С, чаще встречающиеся у здоровых людей, регистрируются лишь в 16 % случаев, при этом полиморфный вариант Т/Т – в 29 %, что превышало соответствующие значения в группах контроля и изолированной АГ в 1,9 и 1,5 раза соответственно. Известно, что мутации в генах антиоксидантных ферментов, вызывая структурно-функциональные изменения белков, оказывают существенное влияние на интенсивность окислительного стресса и могут приводить к выраженным нарушениям антиоксидантной защиты. Одним из таких полиморфизмов выступает Ala16Val гена *MnSOD*, роль которого в формировании АГ и некоторых вариантов профессиональных заболеваний установлена в ряде исследований [22] и требует, по нашему мнению, дальнейшей детализации. Полученные результаты могут быть положены в основу построения алгоритмов ранней диагностики и профилактики ВБ, коморбидной с АГ.

Таблица 4. Частота встречаемости генотипов полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена *MnSOD* в группах обследованных, n (%)

Table 4. Frequency of occurrence of genotypes of Ala16Val polymorphism (rs4880) of *MnSOD* gene in the examined groups, n (%)

Генотип	Контроль, n = 119	Группа АГ, n = 107	Группа ВБ, n = 104	Группа ВБ+АГ, n = 101
С/С	44 (37,0)	28 (26,2)	21* (20,2)	16* (15,9)
С/Т	57 (47,9)	59* (55,1)	56* (53,84)	55* (54,5)
Т/Т	18 (15,1)	18,7 (20)	27* (26,0)	30* (29,7)

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо ($p < 0,05$).

Заключение

Коморбидный вариант ВБ с АГ характеризуется значительным увеличением частоты выявления генотипа Т/Т в полиморфном локусе Ala16Val (rs4880) гена *MnSOD* в сочетании с измененным нутритивно-антропометрическим статусом таких пациентов. Наличие полиморфизма может быть ассоциировано с повышенным риском развития сопутствующих сосудистых патологий при ВБ, однако в сочетании с нарушением питания и связанными с ним изменениями антропометрических показателей этот риск увеличивается многократно. Таким образом, ранняя диагностика риска развития коморбидной сосудистой патологии при ВБ может быть направлена на выявление генотипа, а профилактика – на модификацию питания.

Список литературы

- Кулешова М.В., Панков В.А., Дьякович М.П., Рукавишников В.С., Сливницына Н.В., Казакова П.В., Бочкин Г.В. Вибрационная болезнь у работников авиастроительного предприятия: факторы формирования, клинические проявления, социально-психологические особенности. *Гигиена и сан.* 2018;97(10):915–920. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-915-920
- Хоменко А.О., Якшина Н.В., Мушников В.С., Ильин С.М., Самарская Н.А., Чекмарева М.А. Влияние виброакустических факторов на безопасность и здоровье работников промышленных предприятий. *Экономика труда.* 2022;9(12):2175–2196. [In Russian]. doi: 10.18334/et.9.12.116410
- Чистова Н.П., Маснавиева Л.Б., Кудашова И.В. Вибрационная болезнь: дозостажевые характеристики и особенности клинической картины при воздействии локальной вибрации и сочетанном воздействии локальной и общей вибрации. *Здоровье населения и среда обитания.* 2021;29(12):30–35. doi: 10.35627/2219-5238/2021-29-12-30-35
- Чеботарев А.Г. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости работников горнодобывающих предприятий. *Горная промышленность.* 2018;(1):92–95. doi: 10.30686/609-9192-2018-1-137-92-95
- Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Шумейко Н.И., Гидаева М.О. Оценка микроциркуляторных и метаболических нарушений у больных вибрационной болезнью. *Сиб. мед. ж. (Иркутск).* 2017;149(2):27–30.
- Ali K., Sharma G., Raza N., Mufti A. Potential risk of developing peripheral neuropathy in heavy motor driving: Across-sectional study. *J. Clin. Diagnostic. Res.* 2020;14(11):15–20. doi: 10.7860/JCDR/2020/46386.14276
- Tekavec E., Löfqvist L., Larsson A., Fisk K., Riddar J., Nilsson T., Nordander C. Adverse health manifestations in the hands of vibration exposed carpenters – a cross sectional study. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2021;16(1):16. doi: 10.1186/s12995-021-00305
- Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Ющук Е.Н., Намазова Г.А. Современные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии и ожирения: можно ли эффективно контролировать эту коморбидную патологию? *Рос. кардиол. ж.* 2019;24(9):14–21. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-14-21
- Рахманова О.В. Выраженность оксидативного, нитрозативного и карбонильного стрессов у пациентов разного возраста, страдающих артериальной гипертензией. *Здоровье и образ. в XXI в.* 2018;20(5):25–29. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-25-29
- Абдиева Ю.А., Агзамова Г.С. Факторы риска возникновения и особенности течения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии у работников горнорудной промышленности. *Травматол., ортопедия и реабилитация.* 2022;(1):121–130.
- Третьяков С.В. Состояние сердечно-сосудистой системы при действии вибрации (клинические и патогенетические аспекты). *Международ. научно-исслед. ж.* 2023;(9):1–20. doi: 10.23670/IRJ.2023.135.38
- Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Гидаева М.О. Коморбидные состояния у больных вибрационной болезнью. *Гигиена и сан.* 2019;98(7):718–722. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-718-722
- Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Гидаева М.О., Кунгурова А.А. Показатели взаимосвязи вариабельности ритма сердца с уровнями гликемии и холестерина при вибрационной патологии. *Мед. труда и пром. экол.* 2019;59(6):359–363. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-6-359-363
- Бабанов С.А., Бараева Р.А., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Цитокиновая регуляция и эндотелиальная дисфункция при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии. *Терапевт. арх.* 2021;96(6):693–698. doi: 10.26442/00403660.2021.06.200880
- Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М. Дисбаланс состава лимфоцитов и цитокинового профиля как фактор риска развития вибрационной болезни. *Анал. риска здоровью.* 2022;(1):140–145. doi: 10.21668/health.risk/2022.1.15
- Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Ломидзе С.В., Мазурок В.А., Нехаев И.В., Николаенко Э.М., Николенко А.В., Поляков И.В., Сытов А.В., Ярошецкий А.И. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. *Вестн. интенсив. терапии.* 2018;(3):5–21. doi: 10.21320/1818-474X-2018-3-5-21
- Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Никифорова Н.Г. Индивидуальные особенности перекисного

окисления липидов и антиоксидантной защиты у лиц с вибрационной болезнью в послеконтактном периоде. *Мед. труда и пром. экол.* 2010;(8):36–40.

18. Малиютина Н.Н., Болотова А.Ф., Еремеев Р.Б., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю. Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью. *Мед. труда и пром. экол.* 2019;59(12):978–982. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982

19. Eljovich F., Weinberger M.H., Anderson C.A., Appel L.J., Bursztyн M., Cook N.R., Dart R.A., Newton-Cheh C.H., Sacks F.M., Laffer C.L.; American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68(3):7–46. doi: 10.1161/HYP.0000000000000047

20. Kurtz T.W., diCarlo S.E., Pravenec M., Morris R.C. Jr. The American Heart Association Scientific Statement on salt sensitivity of blood pressure: Prompting consideration of alternative conceptual frameworks for the pathogenesis of salt sensitivity? *J. Hypertens.* 2017;35(11):2214–2225. doi: 10.1097/HJH.0000000000001458

21. Шилов А.М., Князева Л.В. Дефицит калия и магния как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ.* 2013;21(5):278–281.

22. Береза И.А., Амромина А.М., Шаихова Д.Р., Шастин А.С., Газимова В.Г., Астахова С.Г., Сутункова М.П. Полиморфизм Ala16Val гена супероксиддисмутазы 2 (SOD2) и факторы сердечно-сосудистого риска работников металлургического комбината. *Гигиена и сан.* 2023;102(5):457–461. doi: 10.47470/0016-9900-2023-102-5-457-461

23. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дошниц В.Л., Каратеев А.Е., ... Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66

24. Герасименко О.Н., Шпагина Л.А., Горбунова А.М., Шпагин И.С., Сергеева Я.С. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика коморбидной патологии (вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией). *Атеросклероз.* 2022;18(1):68–75. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-68-75

25. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружников М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(5):7–14. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-7-14

26. Шупенина Е.Ю., Юшук Е.Н., Васюк Ю.А., Юренева С.В., Дубровина А.В. Опыт применения сибутрамина у пациентов с ожирением и контролируемой артериальной гипертензией. *Ожи-*

рение и метаболизм. 2019;16(2):42–48. doi: 10.14341/omet9789

27. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Нестерова Е.А., Голубкова Э.И., Несветов В.В. Возможности комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона: Можно ли бороться с артериальной гипертензией и ожирением одновременно? *Рос. кардиол. ж.* 2017;22(8):102–106. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-102-106

References

1. Kuleshova M.V., Pankov V.A., Dyakovich M.P., Rukavishnikov V.S., Slivnitsyna N.V., Kazakova P.V., Bochkin G.V. Vibration disease in workers of aircraft construction enterprise: factors of formation, clinical manifestations, socio-psychological peculiarities. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation.* 2018;97(10):915–920. [In Russian]. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-915-920

2. Khomenko A.O., Yakshina N.V., Mushnikov V.S., Ilyin S.M., Samarskaya N.A., Chekmareva M.A. The influence of vibroacoustic factors on the safety and health of industrial employees. *Ekonomika truda = Labor Economics.* 2022;9(12):2175–2196. [In Russian]. doi: 10.18334/et.9.12.116410

3. Chistova N.P., Masnavieva L.B., Kudaeva I.V. Vibration disease: exposure level and duration-dependent characteristics and features of the clinical picture following local and combined local and whole body vibration. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2021;29(12):30–35. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2021-29-12-30-35

4. Chebotarev A.G. Working environment and occupational morbidity of mine personnel. *Gornaya promyshlennost' = Mining industry.* 2018;(1):92–95. [In Russian]. doi: 10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95

5. Yamshchikova A.V., Fleishman A.N., Shumeiko N.I., Gidayatova M.O. The valuation of microcirculatory and metabolic disorders in the patients with vibration disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2017;149(2):27–30. [In Russian].

6. Ali K., Sharma G., Raza N., Mufti A. Potential risk of developing peripheral neuropathy in heavy motor driving: Across-sectional study. *J. Clin. Diagnostic. Res.* 2020;14(11):15–20. doi: 10.7860/JCDR/2020/46386.14276

7. Tekavec E., Löfqvist L., Larsson A., Fisk K., Riddar J., Nilsson T., Nordander C. Adverse health manifestations in the hands of vibration exposed carpenters – a cross sectional study. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2021;16(1):16. doi: 10.1186/s12995-021-00305

8. Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Yushchuk E.N., Namazova G.A. Modern fixed combinations of antihypertensive drugs in the treatment of arterial hypertension and obesity: can this comorbid pathology be effec-

tively controlled? *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(9):14–21. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-14-21

9. Rakhmanova O.V. The severity of oxidative, nitrosative and carbonyl stresses in patients of different ages with arterial hypertension. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke* = *Health and Education in the 21st Century*. 2018;20(5):25–29. [In Russian]. doi:10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-25-29

10. Abdieva Yu.A., Agzamova G.S. Risk factors and features of coronary heart disease and arterial hypertension in concert production. *Travmatologiya, ortopediya i reabilitatsiya* = *Traumatology, Orthopedics and Rehabilitation*. 2022;(1):121–130. [In Russian].

11. Tretyakov S.V. Condition of cardiovascular system under vibration (clinical and pathogenetic aspects). *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* = *International Research Journal*. 2023;(9):1–20. [In Russian]. doi:10.23670/IRJ.2023.135.38

12. Yamshchikova A.V., Fleishman A.N., Gidayatova M.O. Co-morbid conditions in the vibration disease patients. *Gigiena i sanitariya* = *Hygiene and Sanitation*. 2019;98(7):718–722. [In Russian]. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-718-722

13. Yamshchikova A.V., Fleishman A.N., Gidayatova M.O., Kungurova A.A. Indicators of the relationship between heart rate variability and levels of glycemia and cholesterol in vibration pathology. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya* = *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2019;59(6): 359–363. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-6-359-363

14. Babanov S.A., Baraeva R.A., Strizhakov L.A., Moiseev S.V., Fomin V.V. The state of cytokine regulation and endothelial dysfunction in the combined course of vibration disease and arterial hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive*. 2021;96(6):693–698. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2021.06.200880

15. Boklazhenko E.V., Bodienkova G.M. Imbalance in lymphocyte composition and cytokine profile as a risk factor of vibration disease. *Analiz riska zdorov'yu* = *Health Risk Analysis*. 2022;(1):140–145. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2022.1.15

16. Leiderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., Lomidze S.V., Mazurok V.A., Nekhaev I.V., Nikolaenko E.M., Nikolenko A.V., Polyakov I.V., Sytov A.V., Yaroshetsky A.I. Perioperative nutritional support. Clinical guidelines. *Vestnik intensivnoy terapii* = *Bulletin of Intensive Care*. 2018;(3):5–21. [In Russian]. doi: 10.21320/1818-474X-2018-3-5-21

17. Smirnova E.L., Poteryayeva E.L., Nikiforova N.G. Individual features of lipid peroxidation and antioxidant defence in vibration disease patients at post-contact period. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya* = *Occupational Medicine and Industrial Ecology* = *Occupational Medicine and Human Ecology*. 2010;(8):36–40. [In Russian].

18. Malyutina N.N., Bolotova A.F., Ereemeev R.B., Gilmanov A.Zh., Sosnin D.Yu. Antioxidant status of blood in patients with vibration disease. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya* = *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2019;59(12):978–982. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982

19. Elijevich F., Weinberger M.H., Anderson C.A., Appel L.J., Bursztyn M., Cook N.R., Dart R.A., Newton-Cheh C.H., Sacks F.M., Laffer C.L.; American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council.. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(3):7–46. doi: 10.1161/HYP.0000000000000047

20. Kurtz T.W., diCarlo S.E., Pravenec M., Morris R.C. Jr. The American Heart Association Scientific Statement on salt sensitivity of blood pressure: Prompting consideration of alternative conceptual frameworks for the pathogenesis of salt sensitivity? *J. Hypertens.* 2017;35(11):2214–2225. doi: 10.1097/HJH.0000000000001458

21. Shilov A.M., Knyazeva L.V. Potassium and magnesium deficiency as a risk factor for cardiovascular diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal*. 2013;21(5):278–281. [In Russian].

22. Bereza I.A., Amromina A.M., Shaikhova D.R., Shastin A.S., Gazimova V.G., Astakhova S.G., Sutunkova M.P. Elationship of the superoxide dismutase 2 (SOD2) gene Ala16Val polymorphism with risk factors for the cardiovascular disease in iron and steel production employees. *Gigiena i sanitariya* = *Hygiene and Sanitation*. 2023;102(5):457–461. [In Russian]. doi:10.47470/0016-9900-2023-102-5-457-461

23. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., ... Shalnova S.A. Comorbidities in clinical practice. Algorithms of diagnosis and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66

24. Gerasimenko O.N., Shpagina L.A., Gorbunova A.M., Shpagin I.S., Sergeeva Ya.S. Clinical, functional and molecular characterization of comorbid pathology (vibration disease combined with arterial hypertension). *Ateroskleroz* = *Atherosclerosis*. 2022;18(1):68–75. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-68-75

25. Chumakova G.A., Kuznetsova T.Yu., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(5):7–14. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-7-14

26. Shupenina E.Yu., Yushchuk E.N., Vasyuk Yu.A., Yureneva S.V., Dubrovina A.V. The experience of

sibutramine administration in patients with obesity and controlled arterial hypertension. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2019;16(2):42–48. [In Russian]. doi: 10.14341/omet9789

27. Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Nesterova E.A., Golubkova E.I., Nesvetov V.V. Combination

of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: is it possible to fight systemic hypertension and obesity together? *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(8):102–106. [In Russian]. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-102-106

Сведения об авторах:

Горбунова Алена Михайловна, ORCID: 0000-0002-1593-3984, e-mail: belyaeva-alena@list.ru

Герасименко Оксана Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9742-0479, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Шпагин Илья Семенович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3109, e-mail: Dr.ilya.shpagin@gmail.ru

Медведкина Мария Сергеевна, e-mail: medved2545@yandex.ru

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Николаев Юрий Алексеевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru

Information about authors:

Alena M. Gorbunova, ORCID: 0000-0002-1593-3984, e-mail: belyaeva-alena@list.ru

Oksana N. Gerasimenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9742-0479,
e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Ilya S. Shpagin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3109, e-mail: Dr.ilya.shpagin@gmail.ru

Maria S. Medvedkina, e-mail: medved2545@yandex.ru

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Yuri A. Nikolaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru

Поступила в редакцию 13.01.2024

После доработки 02.04.2024

Принята к публикации 08.04.2024

Received 13.01.2024

Revision received 02.04.2024

Accepted 08.04.2024

Социально-экономические детерминанты риска ишемических событий: результаты трехлетнего клинико-эпидемиологического наблюдения

Д.Ю. Седых, Е.Д. Баздырев, Д.П. Цыганкова, О.В. Нахратова, Е.В. Индукаева, Г.В. Артамонова, О.Л. Барбараш

*НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, б-р им. Академика Л.С. Барбараша, 6*

Резюме

Цель исследования – определить социально-экономические факторы, ассоциирующиеся с коронарными и церебральными ишемическими событиями, в популяции жителей урбанизированного региона по результатам трехлетнего наблюдения. **Материал и методы.** Выполнено проспективное неинтервенционное наблюдательное эпидемиологическое исследование с включением 431 человека. На базовом этапе уточнен отягощенный коронарный анамнез, социально-экономический и демографический статус. Повторный прием осуществлен через три года для оценки новых случаев коронарных и церебральных ишемических событий. Всех участников разделили с учетом наличия или отсутствия на первичном и повторном этапах обследования анализируемых неблагоприятных событий и коронарного анамнеза. Лица без коронарного анамнеза составили 350 (81,2 %) человек (группа 1), с его наличием – 81 (18,8 %) (группа 2). Респонденты без коронарного анамнеза были разделены на две подгруппы: 1а – с отсутствием новых ишемических (коронарных и церебральных) событий на повторном этапе численностью 246 (57,1 %) человек, и 1б – с их развитием (104 (24,1 %)). Аналогичным образом респондентов с коронарным анамнезом подразделили на две подгруппы: 2а – с отсутствием неблагоприятных событий на повторном этапе, включавшую 35 (8,1 %) человек, и 2б – с их возникновением (46 (10,7 %)). **Результаты.** Исходно из 431 респондента лишь 18,8 % имели отягощенный коронарный анамнез. На проспективном этапе у 150 (34,8 %) лиц выявлено развитие новых ишемических событий коронарной либо церебральной локализации, из которых 10,7 % случаев составил фатальный исход, 1,9 % – развитие инфаркта миокарда, 3,5 % – инсульт, 13,5 % – новые случаи стенокардий и 5,3 % – другие значимые заболевания, ассоциированные с коронарным атеросклерозом. Из 350 человек без коронарного анамнеза у трети развились неблагоприятные события, тогда как среди обследованных с исходным коронарным анамнезом они зафиксированы более чем у половины. Респонденты молодого возраста (35–49 лет) при отсутствии коронарного анамнеза почти в 3 раза чаще имели в течение трех лет коронарные и церебральные ишемические события, чем лица аналогичного возраста, но с предшествующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В течение трех лет риск коронарных и церебральных ишемических событий у лиц с коронарным анамнезом был ассоциирован с отсутствием работы – отношение шансов (ОШ) 2,74 (95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,33; 5,66, $p = 0,006$), вдовством – ОШ 2,98 (95 % ДИ 1,32; 6,74, $p = 0,008$), проживанием в сельской местности – ОШ 2,30 (95 % ДИ 1,16; 4,55, $p = 0,017$) и женским полом – ОШ 2,63 (95 % ДИ 1,28; 5,43, $p = 0,008$). **Заключение.** Риск развития ишемических коронарных и церебральных событий в течение трех лет наблюдения в популяции жителей урбанизированного региона при наличии коронарного анамнеза ассоциирован с такими социально-экономическими детерминантами, как женский пол, статус неработающего, проживание в сельской местности и вдовство. В группе без коронарного анамнеза особое внимание для профилактики неблагоприятных событий следует уделять 35–49-летним мужчинам.

Ключевые слова: ишемические события, инфаркт миокарда, инсульт, факторы сердечно-сосудистого риска, социально-экономические параметры, социально-экономические детерминанты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (0419-2022-0002)».

Автор для переписки: Седых Д.Ю., e-mail: md-sedih@mail.ru

Для цитирования: Седых Д.Ю., Баздырев Е.Д., Цыганкова Д.П., Нахратова О.В., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Социально-экономические детерминанты риска ишемических событий: результаты трехлетнего клинико-эпидемиологического наблюдения. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):161–172. doi: 10.18699/SSMJ20240318

Socio-economic determinants of risk of ischemic events: results of three-year clinical and epidemiological surveillance

D.Yu. Sedykh, E.D. Bazdyrev, D.P. Tsygankova, O.V. Nakhratova, E.V. Indukaeva, G.V. Artamonova, O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Academician L.S. Barbarasha blvd., 6

Abstract

The aim of the study is to identify social and economic factors associated with the development of coronary and cerebral ischemic events in urban residents based on the results of a three-year follow-up. **Material and methods.** The prospective non-interventional observational study included 431 patients. Data on the coronary and cerebral ischemic events in history, and social, economic and demographic data were collected at the baseline. Follow-up appointments were scheduled 3 years later to assess new cases of coronary and cerebral ischemic events. Taking into account the presence or absence of the adverse events in history at the baseline and follow-up visit, four groups of patients were formed. There were 350 (81.2 %) people without a coronary history (group 1), and 81 (18.8 %) with it (group 2). Respondents without a coronary history were divided into a subgroup with the absence of new ischemic (coronary and cerebral) events at the repeat stage, numbering 246 (57.1 %) people (1a), as well as a subgroup with their development – 104 (24.1 %) (1b). Similarly, respondents with a coronary history were divided into a subgroup with the absence of adverse events at the second stage, which included 35 (8.1 %) people (2a), as well as a subgroup with their occurrence – 46 (10.7 %) (2b). **Results.** At the baseline, only 18.8 % out of 431 patients had coronary events in history. At the follow-up visit, 150 (34.8 %) patients presented with new coronary or cerebral ischemic events: 10.7 % of those cases were fatal, 1.9 % – new cases of myocardial infarction, 3.5 % – cases of stroke, 13.5 % – new cases of angina pectoris, and 5.3 % – other diseases associated with coronary artery disease. One third out of 350 patients without coronary events in history and half of patients with coronary events in history presented with newly developed adverse events. Young respondents (35–49 years old) with no coronary history were 3 times more likely to have coronary and cerebral ischemic events over 3 years than people of the same age, but with previous diseases of the cardiovascular system. During the 3-year follow-up period, the risk of coronary and cerebral ischemic events in patients with coronary events in history was associated with unemployment odds ratio (OR) 2.74 (95 % confidence interval (CI) 1.33; 5.66, $p = 0.006$), widowhood OR 2.98 (95 % CI 1.32; 6.74, $p = 0.008$), living in a rural area OR 2.30 (95 % CI 1.16; 4.55, $p = 0.017$) and female gender OR 2.63 (95 % CI 1.28; 5.43, $p = 0.008$). **Conclusions.** The risk of coronary and cerebral ischemic events during the 3-year follow-up period in the population of urban residents is associated with social and economic determinants such as female gender, unemployment, living in a rural area, and widowhood in the presence of a coronary history. 35–49-year-old men without a coronary history should also be considered as a group of special attention for the prevention of adverse events.

Key words: ischemic events, myocardial infarction, stroke, cardiovascular risk factors, socio-economic parameters, socio-economic determinants.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. Work within the fundamental theme «Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbidities based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and healthcare management techniques in the industrial region of Siberia (№ 0419-2022-0002)».

Correspondence author: Sedykh D.Yu., e-mail: md-sedih@mail.ru

Citation: Sedykh D.Yu., Bazdyrev E.D., Tsygankova D.P., Nakhratova O.V., Indukaeva E.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L Socio-economic determinants of risk of ischemic events: results of three-year clinical and epidemiological surveillance. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):161–172. doi: 10.18699/SSMJ20240318

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Лидирующими в структуре БСК в Российской Федерации остаются инфаркт миокарда (ИМ) и хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС), что соответствует общемировым данным. Улучшения в об-

ласти диагностики, медикаментозного и хирургического лечения, реабилитации способствовали сокращению числа неблагоприятных исходов и снижению инвалидизации от острых форм ИБС. Между тем приоритет в предотвращении развития и прогрессирования атеросклероза остается за профилактической составляющей, потреб-

ность усиления которой активно обсуждается научно-медицинским сообществом.

Данные популяционных эпидемиологических исследований указывают на весомый прогностический вклад социально-экономических детерминант (пола, этнической и национальной принадлежности, уровня образования, профессии, степени финансового благосостояния, параметров окружающей среды проживания и других) в формирование и сохранение здоровья проживающего населения, в частности сердечно-сосудистого здоровья [1, 2]. В последние годы все чаще обсуждаются вопросы влияния географического неравенства (или градиента) социально-экономического статуса на здоровье населения в целом, а также прогноза при возникновении отдельных заболеваний, в том числе кардиоваскулярных; предпринимаются попытки по его устранению, не ограничивающиеся вмешательствами исключительно в группах высокого риска [3, 4]. В связи с этим выявление региональных особенностей социально-экономических детерминант ишемических событий является актуальным вопросом, решение которого в перспективе должно способствовать созданию нового организационного подхода в популяционной стратегии профилактики ИМ, ИБС и коронарного атеросклероза для более эффективных профилактических программ здравоохранения.

Цель исследования – определить социально-экономические факторы, ассоциирующиеся с коронарными и церебральными ишемическими событиями, в популяции жителей урбанизированного региона по результатам трехлетнего наблюдения.

Материал и методы

Материалом настоящей работы послужили результаты, полученные при выполнении международного проспективного исследования городской и сельской эпидемиологии (PURE) по изучению влияния социальных факторов на хронические неинфекционные заболевания в странах с низким, средним и высоким уровнем доходов. Оно проводится в 27 странах мира, объединяя данные более 200 тысяч участников из различных домохозяйств [5]. На базе ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) г. Кемерово в исследование PURE включено 1599 респондентов, первичное обследование осуществлялось в 2015–2018 гг., повторное – в 2018–2021 гг. С целью определения возможных социально-экономических детерминант, ассоциирующихся с развитием ишемических событий коронарной и церебральной локализа-

ции, у жителей Кузбасса в течение последующих трех лет наблюдения выполнено представленное в данной публикации подисследование (одномоментный срез данных).

В настоящий анализ включен 431 человек, соответствующий критериям: 1) диапазон возраста от 35 до 70 лет; 2) постоянное проживание в домохозяйстве на территории г. Кемерово и/или Кемеровского района с удаленностью от города не менее 50 км и численностью сельского поселения не менее 5000 человек (не ниже 30 % респондентов – сельские жители); 3) лица, не переехавшие из домохозяйства в течение пяти лет после базового обследования; 4) лица, принявшие участие в исследовании через три года от момента включения на базовом этапе. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 03/1 от 26.03.2021) и соответствовал стандартам надлежащей клинической практики в Российской Федерации. Все включенные в него лица подписали форму информированного добровольного согласия на участие, обследования выполнены с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека.

Как сказано выше, проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование включало первичное и повторное (через три года от включения) обследование респондентов. Исходный сбор информации проведен на базовом визите посредством анкетирования участников с целью выявления предшествовавшего коронарного анамнеза (наличие ИБС, перенесенного ИМ, коронарного атеросклероза (КА)), социально-экономического и демографического статуса (пола, возраста, места проживания, уровня образования, этнической, национальной и религиозной принадлежности, семейного положения, трудового статуса, уровня доходов, профессиональной деятельности, которой респондент занимался большую часть жизни).

Возраст включенных респондентов составил 59 (48; 65) лет (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]), преобладающим был мужской пол – 302 человека (70,1 %). Городских жителей было 297 (68,9 %), в браке на момент опроса находились 297 (68,9 %) человек. Европеоидный этнос имел 421 (97,7 %) респондент, русскую национальность – 401 (93,0 %), относил себя к христианам 341 (79,1 %) опрошенный. Среднее профессиональное образование имели 195 (45,2 %) человек, 228 человек (52,9 %) на момент опроса составили работающие, ежемесячный доход респондентов составил 42,5 (30,0; 60,0) тысячи рублей.

Через три года после включения проведена оценка развития коронарных и церебральных ишемических событий (смертей, ИМ, острых ишемических нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), стенокардий, других значимых БСК, ассоциированных с атеросклерозом, в том числе постинфарктной хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости, развившихся в результате КА), далее именуемых как неблагоприятные. О случаях смерти респондента и их причинах узнавали от родственников посредством телефонного звонка.

Из 431 респондента сформированы две группы. В свою очередь респонденты без коронарного анамнеза ($n = 350$) были разделены на две подгруппы: 1а – с отсутствием новых ишемических (коронарных и церебральных) событий на повторном этапе численностью 246 (57,1 %) человек, и 1б – с их развитием (104 (24,1 %)). Аналогичным образом респондентов с коронарным анамнезом ($n = 81$) подразделили на две подгруппы: 2а – с отсутствием неблагоприятных событий на повторном этапе, включавшую 35 (8,1 %) человек, и 2б – с их возникновением (46 (10,7 %)). В подгруппах выполнен сравнительный анализ по возрастным диапазонам: 35–49, 50–59 и 60–70 лет.

Проверка гипотезы о нормальности распределения количественных данных выполнена с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При отличном от нормального распределения количественные показатели были представлены в виде медианы (Me) с указанием нижнего (LQ) и верхнего (UQ) квартилей. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений (n) с выражением частоты встречаемости признака (%). Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использован U-критерий Манна – Уитни, трех – критерий Краскела – Уоллиса, качественные признаки сравнивали с помощью построения таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона. Различия показателей считали значимыми при уровне $p < 0,05$. Для оценки ассоциаций социально-экономических факторов с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выполнен расчет отношения шансов (ОШ) и доверительных интервалов (ДИ) на уровне 95 %, использован метод бинарной логистической регрессии, дополнительно вводилась поправка на возраст.

Результаты

Из всех включенных лиц у 81 (18,8 %) исходно был отягощенный коронарный анамнез. На этапе проспективного наблюдения при повтор-

ном обследовании выявлено, что у 150 (34,8 %) респондентов развились новые коронарные или церебральные ишемические события. Из общего числа зарегистрированных через 3 года коронарных и церебральных ишемических событий 46 (10,7 %) составили смерть, 8 (1,9 %) – ИМ, 15 (3,5 %) – ишемические ОНМК, 58 (13,5 %) – новые случаи стенокардий, 23 (5,3 %) – другие значимые БСК, ассоциированные с КА. Несмотря на то, что 350 (81,2 %) респондентов не имели отягощенный анамнез, у трети (29,7 %) из них возникли неблагоприятные события. В то же время среди имевших исходный коронарный анамнез более чем у половины (56,8 %) зарегистрированы новые случаи ишемических событий коронарной либо церебральной локализации.

Лица, имевшие коронарный анамнез, по сравнению с опрошенными с его отсутствием были статистически значимо старше и имели больший ежемесячный доход, в 1,5 раза чаще были представлены женщинами, в 1,7 раза чаще имели статус неработающего, в 2,2 раза чаще вдовствовали, в 12,3 раза чаще указали на статус образования, соответствующий начальной школе, по профессиональной принадлежности в 2,2 раза чаще являлись ведущими домашнее хозяйство и в 4,5 раза чаще – квалифицированными работниками сельского хозяйства и рыболовного промысла (табл. 1).

Закономерно, что респонденты, исходно при включении имевшие предшествующий коронарный анамнез и за последующие 3 года наблюдения возникшие неблагоприятные коронарные и церебральные ишемические события, были статистически значимо старше представителей других групп (табл. 2). Среди них было больше женщин неработающих, вдовствующих, ведущих домашнее хозяйство и меньше находящихся в браке. Также установлено, что лица с предшествующим коронарным анамнезом, но без последующего возникновения ишемических событий за 3 года наблюдения чаще, чем в других группах, указали на уровень образования, соответствующий начальной школе. Все четыре подгруппы респондентов не имели значимых различий по другим позициям семейного статуса, образования и профессиональной принадлежности, месту проживания, этнической и национальной принадлежности, религии и текущему ежемесячному доходу.

Анализ развития трехлетних неблагоприятных событий с учетом возраста респондентов показал, что в 35–49 лет ишемические события развивались статистически значимо (в 2,9 раза) чаще в подгруппе с отсутствием коронарного анамнеза, чем в подгруппе пациентов с его исходным

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных социально-экономических показателей респондентов в зависимости от коронарного анамнеза ($n = 431$)**Table 1.** Comparative characteristics of the main socio-economic indicators of respondents depending on coronary history ($n = 431$)

Показатель	Группа респондентов		p
	Нет коронарного анамнеза ($n = 350$)	Есть коронарный анамнез ($n = 81$)	
Возраст, лет	57 (45; 63)	63 (58; 66)	< 0,001
Пол (женский/мужской), n (%)	95 (27,1) / 255 (72,9)	34 (42,0) / 47 (58,0)	0,009
Село/город, n (%)	103 (29,4) / 247 (70,6)	31 (38,3) / 50 (61,7)	0,121
Азиатский / европейский этнос, n (%)	6 (1,7) / 344 (98,3)	4 (4,9) / 77 (95,1)	0,082
Русская / другая национальность, n (%)	328 (93,7) / 22 (6,3)	73 (90,1) / 8 (9,9)	0,252
Работающий/неработающий, n (%)	206 (58,9) / 144 (41,1)	22 (27,2) / 59 (72,8)	< 0,001
Семейное положение, n (%):			
в браке	248 (70,9)	49 (60,5)	0,069
в разводе	35 (10,0)	7 (8,6)	0,710
вдовствует	35 (10,0)	18 (22,3)	0,003
проживает с партнером	25 (7,1)	4 (4,9)	0,475
никогда не был в браке	7 (2,0)	3 (3,7)	0,358
Религия, n (%):			
христианство	279 (79,7)	62 (76,5)	0,527
ислам	5 (1,4)	2 (2,5)	0,504
индуизм	1 (0,3)	0 (0,0)	0,630
атеизм/агностицизм	41 (11,7)	10 (12,3)	0,874
нет	24 (6,9)	7 (8,6)	0,575
Образование, n (%):			
профессиональное училище	151 (43,1)	44 (54,3)	0,069
средняя школа / законченное среднее / выше среднего	72 (20,6)	11 (13,6)	0,150
начальная школа	1 (0,3)	3 (3,7)	0,038
высшее учебное заведение	126 (36,0)	23 (28,4)	0,194
Профессиональная принадлежность, n (%):			
ведение домашнего хозяйства	23 (6,6)	12 (14,8)	0,014
вооруженные силы	3 (0,9)	0 (0,0)	0,403
дипломированные специалисты	69 (19,7)	13 (16,0)	0,449
квалифицированные работники сельского хозяйства и рыболовного промысла	4 (1,1)	4 (4,9)	0,023
низкоквалифицированные работники	50 (14,3)	8 (9,9)	0,295
операторы и монтажники установок и машинного оборудования	47 (13,4)	10 (12,3)	0,795
представители законодательных органов власти, высокопоставленные должностные лица и менеджеры	19 (5,4)	1 (1,3)	0,106
работники, занятые в сфере обслуживания, торговые работники магазинов и рынков	29 (8,3)	7 (8,6)	0,917
ремесленники и представители других отраслей промышленности	52 (14,9)	12 (14,8)	0,992
служащие	28 (8)	9 (11,2)	0,368
техники и младшие специалисты	26 (7,4)	5 (6,2)	0,693
Текущий ежемесячный доход, тыс. руб.	33 (24; 50)	35 (20; 60)	0,049

Таблица 2. Сравнительная характеристика основных социально-экономических показателей респондентов в зависимости от коронарного анамнеза и развития трехлетних коронарных и церебральных ишемических событий ($n = 431$)

Table 2. Comparative characteristics of the main socio-economic indicators of respondents depending on coronary history and the development of three-year coronary and cerebral ischemic events ($n = 431$)

Фактор	Группа респондентов				p
	Нет анамнеза (1)		Есть анамнез (2)		
	Нет событий ($n = 246$) (1a)	Есть со- бытия ($n = 104$) (1б)	Нет со- бытий ($n = 35$) (2a)	Есть со- бытия ($n = 46$) (2б)	
I	2	3	4	5	6
Возраст, лет	56 (43; 62)	61 (53; 66)	62 (57,5; 65)	64 (58; 66)	$p_{\text{общ}} = 0,001$ ($p_{1a-1б} = 0,001$) $p_{1a-2a} = 0,001$ ($p_{1a-2б} = 0,001$)
Пол (женский/мужской), n (%)	36 (14,6) / 210 (85,4)	59 (56,7) / 45 (43,3)	6 (17,1) / 29 (82,9)	28 (60,9) / 18 (39,1)	$p_{\text{общ}} = 0,001$ ($p_{1a-1б} = 0,001$) $p_{1a-2б} = 0,001$ $p_{1б-2a} = 0,001$ $p_{2a-2б} = 0,001$
Село/город, n (%)	71 (28,9) / 175 (71,1)	32 (30,8) / 72 (69,2)	11 (31,4) / 24 (68,6)	20 (43,5) / 26 (56,5)	$p_{\text{общ}} = 0,277$
Азиатский / европейский этнос, n (%)	5 (2,0) / 241 (98,0)	1 (1,0) / 103 (99,0)	3 (8,6) / 32 (91,4)	1 (2,2) / 45 (97,8)	$p_{\text{общ}} = 0,073$
Русская / другая националь- ность, n (%)	228 (92,7) / 18 (7,3)	100 (96,2) / 4 (3,8)	31 (88,6) / 4 (11,4)	42 (91,3) / 4 (8,7)	$p_{\text{общ}} = 0,408$
Работающий / неработающий, n (%)	159 (64,6) / 87 (35,4)	47 (45,2) / 57(54,8)	10 (28,6) / 25 (71,4)	12 (26,1) / 34 (73,9)	$p_{\text{общ}} = 0,001$ ($p_{1a-1б} = 0,004$) $p_{1a-2a} = 0,001$ ($p_{1a-2б} = 0,001$)
Семейное положение, n (%):					
в браке	186 (75,6)	62 (59,6)	26 (74,3)	23 (50,0)	$p_{\text{общ}} = 0,001$ $p_{1a-1б} = 0,014$ ($p_{1a-2б} = 0,002$)
в разводе	22 (8,9)	13 (12,5)	4 (11,4)	3 (6,5)	$p_{\text{общ}} = 0,630$
вдовствует	19 (7,7)	16 (15,4)	2 (5,7)	16 (34,8)	$p_{\text{общ}} = 0,001$ ($p_{1a-1б} = 0,001$) $p_{1б-2б} = 0,039$ ($p_{2a-2б} = 0,011$)
проживает с партнером	13 (5,3)	12 (11,5)	2 (5,7)	2 (4,3)	$p_{\text{общ}} = 0,163$
никогда не был в браке	61 (2,4)	1 (1,0)	1 (2,9)	2 (4,3)	$p_{\text{общ}} = 0,628$
Религия, n (%):					
христианство	195 (79,3)	84 (80,8)	25 (71,4)	37 (80,4)	$p_{\text{общ}} = 0,688$
ислам	1 (0,4)	4 (3,8)	1 (2,9)	1 (2,2)	$p_{\text{общ}} = 0,116$
индуизм	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p_{\text{общ}} = 0,860$
атеизм/агностицизм	34 (13,8)	7 (6,7)	5 (14,3)	5 (10,9)	$p_{\text{общ}} = 0,287$
нет	15 (6,1)	9 (8,7)	4 (11,4)	3 (6,5)	$p_{\text{общ}} = 0,627$
Образование, n (%):					
профессиональное училище	106 (43,1)	45 (43,3)	17 (48,6)	27 (58,7)	$p_{\text{общ}} = 0,247$
средняя школа / законченное среднее / выше среднего	46 (18,7)	26 (25,0)	5 (14,3)	6 (13,0)	$p_{\text{общ}} = 0,267$
начальная школа	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (5,7)	1 (2,2)	$p_{\text{общ}} = 0,011$ $p_{1a-2a} = 0,022$
высшее учебное заведение	93 (37,8)	33 (31,7)	11 (31,4)	12 (26,1)	$p_{\text{общ}} = 0,373$

1	2	3	4	5	6
Профессиональная принадлежность, <i>n</i> (%):					
ведение домашнего хозяйства	13 (5,3)	10 (9,6)	4 (11,4)	8 (17,4)	$p_{\text{общ}} = 0,032$ ($p_{1a-2b} = 0,019$)
вооруженные силы	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p_{\text{общ}} = 0,518$
дипломированные специалисты	43 (17,5)	26 (25,0)	6 (17,1)	7 (15,2)	$p_{\text{общ}} = 0,347$
квалифицированные работники сельского хозяйства и рыболовного промысла	2 (0,8)	2 (1,9)	2 (5,7)	2 (4,3)	$p_{\text{общ}} = 0,117$
низкоквалифицированные работники	37 (15,0)	13 (12,5)	4 (11,4)	4 (8,7)	$p_{\text{общ}} = 0,652$
операторы и монтажники установок и машинного оборудования	35 (14,2)	12 (11,5)	6 (17,1)	4 (8,7)	$p_{\text{общ}} = 0,623$
представители законодательных органов власти, высокопоставленные должностные лица и менеджеры	16 (6,5)	3 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	$p_{\text{общ}} = 0,161$
работники, занятые в сфере обслуживания, торговые работники магазинов и рынков	21 (8,5)	8 (7,7)	1 (2,9)	6 (13,0)	$p_{\text{общ}} = 0,428$
ремесленники и представители других отраслей промышленности	42 (17,1)	10 (9,6)	6 (17,1)	6 (13,0)	$p_{\text{общ}} = 0,323$
служащие	17 (6,9)	11 (10,6)	3 (8,6)	6 (13,0)	$p_{\text{общ}} = 0,463$
техники и младшие специалисты	17 (6,9)	9 (8,7)	2 (5,7)	3 (6,5)	$p_{\text{общ}} = 0,917$
Текущий ежемесячный доход, тыс. руб.	35 (25; 50)	30 (24; 45,8)	37,5 (20; 50)	35 (22; 60)	$p_{\text{общ}} = 0,820$

наличием (табл. 3). У респондентов в возрасте 60–70 лет, напротив, больше случаев развития ишемических событий зарегистрировано в подгруппах с наличием коронарного анамнеза. В пожилом возрасте (60–70 лет) у лиц с отягощенным коронарным анамнезом по сравнению с опрошенными без коронарного анамнеза чаще неблагоприятные события развивались у вдовствующих и лиц азиатского этнического происхождения. Следует заметить, что в подгруппах с ишемическими событиями за 3 года наблюдения среди лиц с коронарным анамнезом было больше женщин в возрасте 35–49 и 50–59 лет и меньше пожилых (60–70 лет) женщин, что не характерно для подгруппы без коронарного анамнеза. Кроме того, в 35–49 лет в случае, если респондент данного возраста имел коронарный анамнез, но был безработным, то в 100 % случаев через 3 года развивалось неблагоприятное событие, а в подгруппе без коронарного анамнеза – только в 15,4 % (см. табл. 3).

Далее для определения социально-экономических факторов, ассоциирующихся с коронар-

ным анамнезом и развитием за 3 года коронарных и церебральных ишемических событий, построены модели бинарной логистической регрессии с учетом (модель 1) и без учета (модель 2) фактора возраста. Характеристики качества модели 1: R^2 Кокса и Снелла 0,092, R^2 0,187, общий тест модели $p < 0,001$, точность 90,5 %, чувствительность 100 %, специфичность 10,9 %. Характеристики качества модели 2: R^2 Кокса и Снелла 0,088, R^2 Нагелькерке 0,179, общий тест модели $p < 0,001$, точность 88,6 %, чувствительность 98,2 %, специфичность 8,7 %. Риск развития неблагоприятных событий увеличивался, если респондент не работал (ОШ 2,74, 95 % ДИ 1,33; 5,66, $p = 0,006$), был вдовцом или вдовой (ОШ 2,98, 95 % ДИ 1,32; 6,74, $p = 0,008$), проживал в сельской местности (ОШ 2,30, 95 % ДИ 1,16; 4,55, $p = 0,017$), если респондентом была женщина (ОШ 2,63, 95 % ДИ 1,28; 5,43, $p = 0,008$). Однако с учетом последующей коррекции на возраст проведенный анализ продемонстрировал значимость исключительно в отношении женского пола (ОШ 3,73, 95 % ДИ 1,91; 7,14, $p < 0,001$) и факта проживания в сель-

Таблица 3. Статистически значимые различия групп по социально-экономическим показателям с учетом возраста респондентов ($n = 431$)**Table 3.** Statistically significant differences between groups according to socio-economic indicators, taking into account the age of respondents ($n = 431$)

Показатель	Возрастной диапазон	Группа респондентов ($n = 431$)				p
		Нет анамнеза (1) ($n = 350$)		Есть анамнез (2) ($n = 81$)		
		Нет событий ($n = 246$) (1a)	Есть события ($n = 104$) (1б)	Нет событий ($n = 35$) (2a)	Есть события ($n = 46$) (2б)	
Возраст, n (%)	35–49	108 (43,9)	13 (12,5)	5 (14,3)	2 (4,3)	$p_{\text{общ}} < 0,001$ $p_{1a-1б} < 0,001$ $p_{1a-2a} < 0,001$ $p_{1a-2б} < 0,001$
	60–70	85 (34,6)	58 (55,8)	24 (68,6)	33 (71,7)	$p_{\text{общ}} < 0,001$ $p_{1a-1б} < 0,001$ $p_{1a-2a} < 0,001$ $p_{1a-2б} < 0,001$
Пол (женский / мужской), n (%)	35–49	12 (11,1) / 96 (88,9)	6 (46,2) / 7 (53,8)	0 (0,0) / 5 (100,0)	2 (100,0) / 0 (0,0)	$p_{\text{общ}} < 0,001$ $p_{1a-1б} = 0,005$ $p_{1a-2б} = 0,001$
	50–59	7 (13,2) / 46 (86,8)	16 (48,5) / 17 (51,5)	1 (16,7) / 5 (83,3)	7 (63,6) / 4 (36,4)	$p_{\text{общ}} < 0,001$ $p_{1a-1б} = 0,002$ $p_{1a-2б} = 0,001$
	60–70	17 (20,0) / 68 (80,0)	37 (63,8) / 21 (36,2)	5 (20,8) / 19 (79,2)	19 (57,6) / 14 (42,4)	$p_{\text{общ}} < 0,001$ $p_{1a-1б} < 0,001$ $p_{1a-2б} < 0,001$ $p_{1б-2a} = 0,002$ $p_{2a-2б} = 0,030$
Семейное положение (в браке / вдовство), n (%)	60–70	57 (67,1) / 16 (18,8)	32 (55,2) / 14 (24,1)	19 (79,2) / 2 (8,3)	15 (45,5) / 14 (42,4)	$p_{\text{общ}} = 0,032$ $p_{1a-2a} < 0,001$ $p_{1б-2a} = 0,013$ $p_{\text{общ}} = 0,013$ $p_{1a-2б} = 0,042$ $p_{2a-2б} = 0,026$
Этнос (азиатский / европейский), n (%)	60–70	0 (0,0) / 85 (100,0)	0 (0,0) / 58 (100,0)	2 (8,3) / 22 (91,7)	1 (3,0) / 32 (97,0)	$p_{\text{общ}} = 0,017$ $p_{1a-2a} = 0,038$
Трудовой статус (работающий / не-работающий), n (%)	35–49	92 (85,2) / 16 (14,8)	11 (84,6) / 2 (15,4)	3 (60,0) / 2 (40,0)	0 (0,0) / 2 (100,0)	$p_{\text{общ}} = 0,008$ $p_{1a-2б} = 0,007$

ской местности (ОШ 2,12, 95 % ДИ 1,09; 4,14, $p = 0,026$).

Обсуждение

С учетом анализа социально-экономических факторов определили межгрупповые различия по возрасту, полу, семейному положению (в браке, вдовство), уровню образования (начальная школа), трудовому статусу (неработающий) и профессиональной принадлежности (ведение домашнего хозяйства). Согласно результатам наблюдения, исходно лишь у 18,8 % респондентов был отягощенный коронарный анамнез, и они были старше группы лиц без него. Через 3 года у одной трети всех включенных в исследование

пациентов развивались ишемические события коронарной или церебральной локализации. У не имеющих отягощенный кардиологический анамнез неблагоприятные события возникали в 29,7 % случаев, а у лиц с отягощенным анамнезом – в половине случаев. У лиц молодого возраста без отягощенного коронарного анамнеза почти в 3 раза чаще появлялись ишемические события, чем у лиц такого же возраста, но с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Результаты бинарной логистической регрессии показали связь риска развития неблагоприятных событий у неработающего населения, вдовцов, жителей сельской местности и женщин. Подход к выявлению неблагоприятного социально-экономического профиля является многообещающим при его дальнейшем

внедрении в реальную клиническую практику с целью превентивной верификации групп высокого риска [6]. В исследовании REGARDS, включающем 22152 участников без предшествующего анамнеза БСК, показано, что рост риска развития ИБС, ИМ, ОНМК и их фатальных исходов [6] происходит ступенчато с увеличением количества выявляемых социально-экономических детерминант в госпитальный период (для мужчин относительный риск (ОР) 1,67 (95 % ДИ 1,53; 1,83), для женщин ОР 1,49 (95 % ДИ 1,34; 1,66)) и на протяжении года после него (для мужчин ОР 2,30 (95 % ДИ 1,75; 2,71), для женщин ОР 1,90 (95 % ДИ 1,56; 1,85)) [7].

Независимо от возраста, в проведенном исследовании женский пол ассоциировался с риском дальнейших трехлетних ишемических исходов. Известно, что у женщин во всем мире сохраняются проблемы в области профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Помимо специфичных для женского пола патогенетических особенностей КА, это может быть связано с тем, что действующие клинические рекомендации основаны на исследованиях, участниками которых были главным образом мужчины, а следовательно, нельзя исключить наличие половых различий в руководящих подходах к ведению [8, 9]. Женщины чаще имеют худший прогноз, что обусловлено атипичной клинической картиной заболевания, более поздним обращением за медицинской помощью, частым наличием при инвазивной оценке необструктивного поражения коронарных сосудов, что приводит к ложноотрицательному диагнозу ИБС и дискриминирует их в адекватном доступе к медицинской помощи (реваскуляризации, фармакологической терапии). Между тем именно женщины при высокой приверженности к коррекции факторов риска являются наиболее эффективными участниками профилактических программ [10]. Настоящая работа также показала, что в рамках первичной профилактики необходимо уделять внимание и молодым мужчинам 35–49 лет без коронарного анамнеза, поскольку данная группа лиц также подвержена развитию неблагоприятных ишемических событий в течение трех лет. Согласно Н. Gao et al., риски сердечно-сосудистых исходов у молодых мужчин в возрасте до 50 лет в наибольшей степени связаны с бременем традиционных и поведенческих факторов сердечно-сосудистого риска, что с позиций исследователей требует формирования индивидуальных превентивных программ [11].

Выявленная связь риска трехлетних ишемических событий и проживания в сельской местности отмечалась и в других обсервационных

исследованиях. Так, в Объединенных Арабских Эмиратах и Саудовской Аравии у сельских жителей чаще регистрировалось развитие острых форм ИБС (ОШ 2,40 (95 % ДИ 1,47; 3,97)), в частности, с многососудистым типом поражения (ОШ 1,76 (95 % ДИ 1,18; 2,63)) или с поражением ствола левой коронарной артерии (ОШ 1,71 (95 % ДИ (1,04; 2,63))), что авторы связали с отягощенным анамнезом данной категории лиц по сахарному диабету и перенесенной коронарной патологии, старшим возрастом и более частым статусом неработающего (ОШ 2,21 (95 % ДИ (1,27; 3,85)) [12]. Азиатское сельское население по сравнению с горожанами уже с молодых лет имело большую распространенность факторов риска (малоподвижный образ жизни, артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение и гиперхолестеринемию), что коррелировало с последующим умеренным увеличением распространенности ИБС [13, 14]. Поэтому активное проведение профилактических мероприятий по модификации факторов риска в сельских домохозяйствах имеет высокую прогностическую ценность в рамках как первичной, так и вторичной профилактики, однако подобные целевые вмешательства в мире пока не многочисленны [15].

Полученная в ходе настоящей работы ассоциация трехлетних конечных точек с семейным положением активно обсуждается и в результатах крупных исследований, где отсутствие брака и вдовство рассматриваются как нетрадиционные факторы риска неинфекционных заболеваний. Это объясняется возникновением стресса на фоне одиночества и низкой социальной поддержки с дальнейшим усилением поведенческих рисков (нерационального питания, употребления алкоголя, курения, низкой приверженности лечению и профилактике) [16]. Отсутствие брака и вдовство также связывают с уровнем общей смертности и смертности от БСК [17], а рост числа состоящих в официальном браке людей, согласно официальной статистике, коррелирует с увеличением кардиоваскулярной заболеваемости [18]. В публикациях указывают, что больше пользы от брака получают мужчины (снижение риска смерти от БСК на 20 %) [19], что связано с большей эмоциональной, образовательной, финансовой и дружеской поддержкой супруги, поощрением позитивного поведения в отношении здоровья. В проспективных исследованиях также определено, что неженатые, разведенные и овдовевшие люди имеют большую распространенность традиционных факторов риска атеросклероза [20]. Между тем в метаанализе 34 когортных исследований, напротив, не обнаружено связи между семейным статусом и кардиоваскулярным риском у

мужчин и женщин, что авторы аргументировали как вероятное наличие иных механизмов (социально-экономических, поведенческих, генетических), способствующих развитию в популяции сердечно-сосудистых заболеваний.

Статус неработающего в настоящем исследовании также ассоциирован с риском развития ишемических исходов за три года. Подобный факт ранее уже продемонстрирован в эпидемиологических исследованиях, где уровень безработицы и дохода населения одного региона и/или страны варьировал, создавая градиенты социально-экономического риска, способствуя возникновению в уязвимых категориях сердечно-сосудистых заболеваний и случаев смерти от них [21]. Отсутствие профессиональной занятости и низкий доход авторы работ связывали с хроническим стрессом граждан из-за социальной депривации, что потенцировало воздействие факторов сердечно-сосудистого риска – артериальной гипертензии, курения и злоупотребления алкоголем, гиподинамии с развитием дислипидемии, ожирения и ассоциированных с ним состояний [22]. Кроме того, вклад в реализацию ишемических событий у финансово не защищенных лиц может быть аргументирован меньшей доступностью ежегодных медицинских осмотров, низкой приверженностью к лечению в рамках первичной профилактики (статины, дезагреганты), дифференциацией в стандартах оказания медицинской помощи (в частности, хирургического вмешательства при ИБС) [23–26]. Вероятно, аналогичные взаимосвязи характерны и для людей, занимающихся преобладающую часть жизни домохозяйством.

В нашем исследовании не обнаружено ассоциаций риска развития трехлетних ишемических событий с такими факторами, как этническая и национальная принадлежность, религия, образование. Среди анализируемых респондентов представители отличных этнических и национальных принадлежностей, а также нехристианских конфессий были единичны, что следует отметить как одно из ограничений работы. Между тем, по данным литературы, в исследованиях из разных стран и отдельных регионов показано существование этнических и расовых различий в доступности медицинской помощи, лечении заболеваний системы кровообращения, структуре факторов их риска, что также влияет на прогноз [27, 28]. Широко демонстрируются связи развития ИБС, ИМ и ОНМК с низким уровнем образования человека [29, 30]. Активно обсуждается положительная взаимосвязь религиозной принадлежности с физическим и психическим здоровьем, а также с сердечно-сосудистым благополучием за счет лучшей приверженности к лече-

нию, хорошей социальной и духовной поддержки религиозных сообществ в отношении инициации превентивных поведенческих изменений [31].

Еще одно из ограничений нашего исследования заключалось в отсутствии представления дополнительной характеристики коморбидного фона участников исследования (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия и др.), приема лекарственных препаратов (статины, антигипертензивные средства и прочие), так как данные факторы потенциально могли повлиять на развитие анализируемых неблагоприятных событий.

Заключение

Для популяции жителей урбанизированного региона определен ряд социально-экономических детерминант риска развития ишемических событий коронарной и церебральной локализации в течение трех лет, к ним относятся пол (женский), статус работы (неработающий), место проживания (сельская местность) и семейное положение (вдовство). Следует отметить особенности полученных результатов: выделена группа повышенного риска – это молодые (возраст 35–49 лет) мужчины без коронарного анамнеза, что требует формирования индивидуальных программ профилактики для них с возможностью управления риском.

Список литературы / References

1. Odoi E.W., Nagle N., Zaretski R., Jordan M., DuClos C., Kintziger K.W. Sociodemographic determinants of acute myocardial infarction hospitalization risks in Florida. *J. Am. Heart. Assoc.* 2020;9(11):e012712. doi: 10.1161/JAHA.119.012712
2. Patel N., Ahmad M.I., Zhang W., Soliman E.Z. Interrelations of cumulative social risk, silent myocardial infarction, and mortality in the general population. *Am. J. Cardiol.* 2020;125(12):1823–1828. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.03.026
3. Coughlin S.S., Young L. Social determinants of myocardial infarction risk and survival: a systematic review. *Eur. J. Cardiovasc. Res.* 2020;1(1):10.31487/j.ejcr.2020.01.02. doi: 10.31487/j.ejcr.2020.01.02
4. Matetic A., Bharadwaj A., Mohamed M.O., Chugh Y., Chugh S., Minissian M., Amin A., van Spall H., Fischman D.L., Savage M., Volgman A.S., Mamas M.A. Socioeconomic status and differences in the management and outcomes of 6.6 million US Patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2020;129:10–18. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.05.025
5. Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А. Международное эпидемиологическое исследование неинфекционных заболеваний в России: протокол исследова-

- дования. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. забол.* 2018;7(4):128–135. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135
- Barbarash O.L., Artamonova G.V., Indukaeva E.V., Maksimov S.A. International epidemiological study of noncommunicable diseases in Russia: protocol. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4):128–135. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135
6. Safford M.M., Reshetnyak E., Sterling M.R., Richman J.S., Muntner P.M., Durant R.W., Booth J., Pinheiro L.C. Number of social determinants of health and fatal and nonfatal incident coronary heart disease in the REGARDS Study. *Circulation*. 2021;143(3):244–253. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048026
7. Nazzari C., Alonso F., Cerecera F., Ojeda J.M. Association between socioeconomic status and survival after a first episode of myocardial infarction. *Rev. Med. Chile*. 2017;145(7):827–836. doi: 10.4067/s0034-98872017000700827
8. Sato Y., Kawakami R., Sakamoto A., Cornelissen A., Mori M., Kawai K., Ghosh S., Romero M.E., Kolodgie F.D., Finn A.V., Virmani R. Sex differences in coronary atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2022;24(1):23–32. doi: 10.1007/s11883-022-00980-5
9. Davies R.E., Rier J.D. Gender disparities in CAD: women and ischemic heart disease. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2018;20(10):51. doi: 10.1007/s11883-018-0753-7
10. Vasiljevic-Pokrajacic Z., Krljanac G., Lasica R., Zdravkovic M., Stankovic S., Mitrovic P., Vukcevic V., Asanin M. Gender disparities on access to care and coronary disease management. *Curr. Pharm. Des*. 2021;27(29):3210–3220. doi: 10.2174/1381612827666210406144310
11. Gao H., Wang Y., Shen A., Chen H., Li H. Acute myocardial infarction in young men under 50 years of age: clinical characteristics, treatment, and long-term prognosis. *Int. J. Gen. Med*. 2021;14:9321–9331. doi: 10.2147/IJGM.S334327
12. Daoulah A., Elkhateeb O.E., Nasser S.A., Al-Murayeh M., Al-Kaabi S., Lotfi A., Alama M.N., Al-Faifi S.M., Haddara M., Dixon C.M., ... Alsheikh-Ali A.A. Socioeconomic factors and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography: a multicentre study of Arabian Gulf States. *Open Cardiovasc. Med. J*. 2017;11:47–57. doi: 10.2174/1874192401711010047
13. Mohd Nor N.S., Chua Y.A., Abdul Razak S., Ismail Z., Nawawi H.; MyHEBAT-CRES investigators. Identification of cardiovascular risk factors among urban and rural Malaysian youths. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2022;22(1):70. doi: 10.1186/s12872-021-02447-y
14. Goyal A., Kahlon P., Jain D., Soni R.K., Gulati R., Chhabra S.T., Aslam N., Mohan B., Anand I.S., Patel V., Wander G.S. Trend in prevalence of coronary artery disease and risk factors over two decades in rural Punjab. *Heart Asia*. 2017;9(2):e010938. doi: 10.1136/heartasia-2017-010938
15. Alston L.V., Peterson K.L., Jacobs J.P., Allender S., Nichols M. A systematic review of published interventions for primary and secondary prevention of ischaemic heart disease (IHD) in rural populations of Australia. *BMC Public Health*. 2016;16(1):895. doi: 10.1186/s12889-016-3548-1
16. Wong C.W., Kwok C.S., Narain A., Gulaati M., Mihalidou A.S., Wu P., Alasnag M., Myint P.K., Mamas M.A. Marital status and risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104(23):1937–1948. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313005
17. Wang Y., Jiao Y., Nie J., O’Neil A., Huang W., Zhang L., Han J., Liu H., Zhu Y., Yu C., Woodward M. Sex differences in the association between marital status and the risk of cardiovascular, cancer, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 7,881,040 individuals. *Glob. Health Res. Policy*. 2020;5:4. doi: 10.1186/s41256-020-00133-8
18. American Census Bureau. Number of single-person households in the U.S. from 1960 to 2017 (in millions). 2017. Available at: <https://www.statista.com/statistics/242022/number-of-single-person-households-in-the-us/>
19. Manfredini R., de Giorgi A., Tiseo R., Boari B., Cappadona R., Salmi R., Gallerani M., Signani F., Manfredini F., Mikhailidis D.P., Fabbian F. Marital status, cardiovascular diseases, and cardiovascular risk factors: a review of the evidence. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(6):624–632. doi: 10.1089/jwh.2016.6103
20. Montazeri S., Gharacheh M., Mohammadi N., Alaghband Rad J., Eftekhari Ardabili H. Determinants of early marriage from married girls’ perspectives in Iranian setting: a qualitative study. *J. Environ. Public Health*. 2016;2016:8615929. doi: 10.1155/2016/8615929
21. Schultz W.M., Kelli H.M., Lisko J.C., Varghese T., Shen J., Sandesara P., Quyyumi A.A., Taylor H.A., Gulati M., Harold J.G., ... Sperling L.S. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. *Circulation*. 2018;137(20):2166–2178. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652
22. Psaltopoulou T., Hatzis G., Papageorgiou N., Androulakis E., Briassoulis A., Tousoulis D. Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: Impact of dietary mediators. *Hellenic J. Cardiol*. 2017;58(1):32–42. doi: 10.1016/j.hjc.2017.01.022
23. Parikh P.B., Yang J., Leigh S., Dorjee K., Parikh R., Sakellarios N., Meng H., Brown D.L. The impact of financial barriers on access to care, quality of care and vascular morbidity among patients with diabetes and coronary heart disease. *J. Gen. Intern. Med*. 2014;29(1):76–81. doi: 10.1007/s11606-013-2635-6
24. Gusmano M.K., Weisz D., Rodwin V.G., Lang J., Qian M., Bocquier A., Moysan V., Verger P. Disparities in access to health care in three French

regions. *Health Policy*. 2014;114(1):31–40. doi: 10.1016/j.healthpol.2013.07.011

25. Mahesh P.K.B., Gunathunga M.W., Jayasinghe S., Arnold S.M., Mallawarachchi D.S.V., Perera S.K., Wijesinghe U.A.D. Financial burden of survivors of medically-managed myocardial infarction and its association with selected social determinants and quality of life in a lower middle income country. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017;17(1):251. doi: 10.1186/s12872-017-0687-y

26. Janicki-Deverts D., Cohen S., Matthews K.A., Cullen M.R. History of unemployment predicts future elevations in C-reactive protein among male participants in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Ann. Behav. Med.* 2008;36(2):176–185. doi: 10.1007/s12160-008-9056-5

27. Hammershaimb B., Goitia J., Gjurjian K., Chiu S., Nadadur M., Chen A., Lee M.S. Racial and ethnic differences in risk factors and outcomes in adults with acute myocardial infarction. *Perm. J.* 2023;27(1):113–121. doi: 10.7812/TPP/22.100

28. Murray C.S.G., Zamora C., Shitole S.G., Christa P., Lee U.J., Bortnick A.E., Kizer J.R., Rodri-

gues C.J. Race-ethnic differences of ST-Elevation myocardial infarction: findings from a New York Health System Registry. *Ethn. Dis.* 2022;32(3):193–202. doi: 10.18865/ed.32.3.193

29. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., Islam S., Mente A., Hystad P., Brauer M., Kuttly V.R., Gupta R., Wielgosz A., ... Dagenais G. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):795–808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2

30. Carter A.R., Gill D., Davies N.M., Taylor A.E., Tillmann T., Vaucher J., Wootton R.E., Munafò M.R., Hemani G., Malik R., ... Dehghan A. Understanding the consequences of education inequality on cardiovascular disease: mendelian randomisation study. *BMJ*. 2019;365:1855. doi: 10.1136/bmj.l1855

31. Oh S., Kim J.H., Cho K.H., Kim M.C., Sim D.S., Hong Y.J., Ahn Y., Jeong M.H. Religious affiliations and clinical outcomes in Korean patients with acute myocardial infarction. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:835969. doi: 10.3389/fcvm.2022.835969

Сведения об авторах:

Седых Дарья Юрьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7058-2008, e-mail: md-sedih@mail.ru

Баздырев Евгений Дмитриевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3023-6239, e-mail: edb624@mail.ru

Цыганкова Дарья Павловна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6136-0518, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

Нахратова Ольга Владимировна, ORCID: 0000-0002-2778-6926, e-mail: nahrov@kemcardio.ru

Индукеева Елена Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6911-6568, e-mail: indelen@mail.ru

Артамонова Галина Владимировна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2279-3307, e-mail: artamonova@kemcardio.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

Information about authors:

Darya Yu. Sedykh, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7058-2008, e-mail: md-sedih@mail.ru

Evgeny D. Bazdyrev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3023-6239, e-mail: edb624@mail.ru

Darya P. Tsygankova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6136-0518, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

Olga V. Nakhratova, ORCID: 0000-0002-2778-6926, e-mail: nahrov@kemcardio.ru

Elena V. Indukaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6911-6568, e-mail: indelen@mail.ru

Galina V. Artamonova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2279-3307,
e-mail: artamonova@kemcardio.ru

Olga L. Barbarash, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-4642-3610,
e-mail: olb61@mail.ru

Поступила в редакцию 01.12.2023

После доработки 31.01.2024

Принята к публикации 29.02.2024

Received 01.12.2023

Revision received 31.01.2024

Accepted 29.02.2024

Субпопуляционный состав фолликулярных Т-хелперов и В-лимфоцитов у пациентов с анкилозирующим спондилитом в зависимости от статуса HLA-B27

П.А. Шестерня¹, А.А. Савченко^{1,2}, И.В. Кудрявцев^{3,4}, А.А. Мастерова², А.Г. Борисов^{1,2}

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1а

² НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН»

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

³ Институт экспериментальной медицины

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

⁴ Дальневосточный федеральный университет

690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10

Резюме

За счет особенностей субпопуляционного состава фолликулярных Т-хелперов (Tfh) и В-лимфоцитов формируются иммунные взаимосвязи, вовлекаемые в широкий спектр иммунопатологических состояний, включая анкилозирующий спондилит (АС). Экспрессия антигена HLA-B27 может изменять реактивность клеток иммунной системы и, соответственно, их взаимодействие и участие в иммунопатогенезе АС. Целью данного исследования явилось изучение особенностей субпопуляционного состава Tfh и В-клеток у HLA-B27-позитивных и негативных больных АС. **Материал и методы.** Обследовано 66 пациентов (17 женщин и 49 мужчин) в возрасте 20–58 лет с диагнозом АС. Молекулярно-генетическое исследование экспрессии HLA-B27 осуществляли методом количественной ПЦР с детекцией в режиме реального времени. Субпопуляционный состав Tfh и В-клеток определяли методом проточной цитометрии. **Результаты.** У всех больных АС отмечается повышение количества в крови Tfh2. У HLA-B27-позитивных пациентов снижается количество Tfh1, но увеличивается уровень Tfh17. Изменения в субпопуляционном составе В-лимфоцитов, обнаруженные только у лиц с HLA-B27-позитивной формой заболевания, проявляются преимущественно в виде дисбаланса в распределении содержания В-клеток памяти. У HLA-B27-негативных больных АС выявляются только отрицательные корреляционные связи количества Tfh1 и Tfh17 с числом «дважды негативных» В-клеток и предшественников Tfh1 и долей «наивных» и «активированных наивных» В-клеток, между числом Tfh2 и фракций В-клеток памяти. CCR6⁺ Tfh и Tfh17 оказывают положительное регуляторное влияние на предшественников плазмобластов. **Заключение.** Независимо от носительства гена *HLA-B27* у больных АС субпопуляционный состав Tfh характеризует доминирование в иммунопатогенезе АС направленности регуляторного влияния фолликулярных Т-хелперов на В-лимфоциты. У HLA-B27-позитивных больных также выявляется высокий уровень Tfh17. Взаимосвязи у HLA-B27-негативных больных АС между субпопуляциями Tfh и В-клеток характеризуют наличие процессов, направленных на ингибирование В-клеток. При HLA-B27-позитивном АС влияние Tfh1 направлено на угнетение В-клеточного иммунитета, тогда как Tfh2 и Tfh17 стимулируют В-клеточные механизмы.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, HLA-B27, фолликулярные Т-хелперы, В-лимфоциты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения РФ «Персонализированная клинико-иммунологическая стратегия генно-инженерной биологической терапии спондилоартрита» (№ АААА-А20-120022890005-5).

Автор для переписки: Шестерня П.А., e-mail: sci-prorektor@krasgmu.ru

Для цитирования: Шестерня П.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Мастерова А.А., Борисов А.Г. Субпопуляционный состав фолликулярных Т-хелперов и В-лимфоцитов у пациентов с анкилозирующим спондилитом в зависимости от статуса HLA-B27. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):173–182. doi: 10.18699/SSMJ20240319

The subset composition of follicular T helpers and B lymphocytes in patients with ankylosing spondylitis depending on HLA-B27 status

P.A. Shesternya¹, A.A. Savchenko^{1,2}, I.V. Kudryavtsev^{3,4}, A.A. Masterova², A.G. Borisov^{1,2}

¹Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia

660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyaka st., 1a

²Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk Scientific Center

of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3g

³Institute of Experimental Medicine

197022, St. Petersburg, Academician Pavlova st., 12

⁴Far Eastern Federal University

690922, Vladivostok, Russky Island, 10 Ajax Bay

Abstract

Immune relationships involved in a wide range of immunopathological conditions, including ankylosing spondylitis (AS), are formed due to the characteristics of the subset composition of follicular T helper cells (Tfh) and B lymphocytes. Expression of the HLA-B27 antigen can change the reactivity of cells of the immune system and, accordingly, their interaction and participation in the immunopathogenesis of AS. The aim of this study was to investigate the characteristics of the subset composition of Tfh and B cells in HLA-B27-positive and negative patients with AS. **Material and methods.** 66 patients (17 women and 49 men) aged 20–58 years with a diagnosis of AS were examined. Molecular genetic research on HLA-B27 expression was carried out using the quantitative PCR method with real-time detection. The subset composition of Tfh and B cells was studied using flow cytometry. **Results.** An increase in the amount of Tfh2 in the blood is observed in all patients with AS. The number of Tfh1 was reduced in HLA-B27-positive AS patients, but Tfh17 cell content was increased. Changes in the subset composition of B lymphocytes, which were found only in patients with an HLA-B27-positive form of the disease, manifest themselves primarily as an imbalance in the distribution of B cell memory. Only negative correlations of Tfh1 and Tfh17 content with “double-negative” B cell and plasmablast precursors percentage are detected in HLA-B27-negative AS patients. Tfh1 cell number correlate negatively with naïve and activated naïve B cell content in HLA-B27-positive disease, Tfh2 cell percentage – with memory B cell fraction number. CCR6+ Tfh and Tfh17 have positive regulatory effects on plasmablast precursors. **Conclusions.** The subset composition of Tfh characterizes the dominance in the immunopathogenesis of AS of the direction of the regulatory influence of follicular T helper cells on B lymphocytes regardless of the carriage of the *HLA-B27* gene in AS patients. High levels of Tfh type 17 are also detected in HLA-B27-positive patients. The relationships between the subsets of Tfh and B cells in HLA-B27-negative AS patients characterize the presence of processes aimed at inhibiting B cells. The influence of Tfh1 is aimed at suppression of B-cell immunity in HLA-B27-positive AS while Tfh2 and Tfh17 stimulate B-cell mechanisms.

Key words: ankylosing spondylitis, HLA-B27, follicular T helpers, B lymphocytes.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was carried out within the framework of the State assignment of Minzdrav of Russia “Personalized clinical and immunological strategy for genetic engineering biological therapy of spondyloarthritis” (No. AAAA-A20-120022890005-5).

Correspondence author: Shesternya P.A., e-mail: sci-prorektor@krasgmu.ru

Citation: Shesternya P.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Masterova A.A., Borisov A.G. The subset composition of follicular T helpers and B lymphocytes in patients with ankylosing spondylitis depending on HLA-B27 status. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):173–182. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240319

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический

процесс энтезисов и периферических суставов [1]. В связи с выраженной ассоциацией (до 95 % больных) с антигеном HLA-B27 (поверхностный антиген класса I, кодируемый локусом В главного комплекса гистосовместимости) АС относится к болезням с наследственной предрасположенностью, его развитие обусловлено генетическими и

средовыми факторами [2–4]. Несмотря на то что роль HLA-B27 антигена в развитии АС до сих пор полностью не установлена, охарактеризовано участие данной молекулы в презентировании эндогенных пептидов Т-лимфоцитам [5, 6]. Установлено взаимодействие антигенов HLA-B27 с киллерными иммуноглобулинподобными рецепторами (killer immunoglobulin-like receptors, KIR) [5]. В работе J.A. Smith et al. показано, что тяжелые цепи антигена HLA-B27 димеризуются через дисульфидные связи в эндоплазматическом ретикулуме, вызывая развитие внутриклеточного стресса и стимулируя выброс провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-23, ИЛ-17 [7]. Тем самым определяется основной механизм развития АС – увеличение концентрации ИЛ-23 и ИЛ-17, которые, в свою очередь, стимулируют эффекторные клетки к избыточной продукции ФНО- α , что индуцирует развитие воспаления в суставах [5]. В целом можно заключить, что экспрессия антигена HLA-B27 изменяет функцию клеток иммунной системы и нарушает механизмы цитокиновой регуляции.

На сегодняшний день АС определяется как иммуновоспалительное заболевание с вовлечением широкого спектра клеток врожденного (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, врожденные лимфоидные клетки) и адаптивного иммунитета (Т- и В-лимфоциты). При этом большинство исследований посвящено роли различных субпопуляций Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе АС [8, 9]. Особенности механизмов гуморального иммунитета и в том числе роль В-лимфоцитов при АС изучены значительно слабее, что, по-видимому, связано с отсутствием типичных аутоантител при данном заболевании. Однако установлено, что у больных АС выявляются инфильтраты В-клеток в пораженных суставах, а также меняется субпопуляционный состав В-лимфоцитов в крови [10, 11]. При этом активность В-клеточного иммунитета во многом определяется именно Т-лимфоцитами, прежде всего фолликулярными Т-хелперами (Tfh), т.е. клетками, специализирующимися на регуляции созревания и реализации функции В-лимфоцитов [12, 13].

Таким образом, целью данного исследования явилось изучение особенностей субпопуляционного состава Tfh и В-клеток в зависимости от наличия HLA-B27 у больных АС.

Материал и методы

В исследование включено 66 пациентов (17 женщин и 49 мужчин) в возрасте 20–58 лет (40,0 [33,0; 49,0] года, медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]) с диагнозом АС, получавших

лечение в ревматологическом центре Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 имени И.С. Берзона. Диагноз АС устанавливался на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев [14]. Критериями исключения было наличие других заболеваний группы спондилоартритов, остеоартрита, острых и хронических заболеваний в стадии обострения, заболеваний крови и онкологических заболеваний, других клинически значимых состояний, могущих повлиять на результаты исследования. Активность заболевания оценивалась с помощью индексов BASDAI и ASDAS, с использованием СОЭ и уровня СРБ, согласно текущей номенклатуре, утвержденной Международным обществом оценки спондилоартрита (Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS) [15]. Молекулярно-генетическое исследование экспрессии HLA-B27 осуществляли методом количественной ПЦР с детекцией в режиме реального времени с использованием набора реагентов «HLA-B27» (ДНК-Технология, Москва) на амплификаторах LightCycler® 96 (Roche, Германия) и Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия) согласно инструкции производителя. В зависимости от результатов ПЦР-анализа все больные АС были разделены на две группы: HLA-B27-негативные (7 женщин и 12 мужчин) и HLA-B27-позитивные (10 женщин и 37 мужчин). 24 больных АС получали ингибиторы ФНО- α (адалимумаб – 6 пациентов, инфликсимаб – 14, этанерцепт – 3, голимумаб – 1), 15 – ингибиторы ИЛ-17 (секукинумаб – 8 человек, наталиумаб – 7). Все препараты использовались в рекомендованных дозировках и кратности введений, длительность генно-инженерной биологической терапии составила 1,5 [1,0; 4,5] года. В группе пациентов, получавших традиционную терапию, использовались нестероидные противовоспалительные препараты – 27 человек (100 %), глюкокортикоиды – 19 (66,7 %), сульфасалазин – 15 (33,3 %), метотрексат – 4 (14,8 %). В качестве контроля обследовано 45 здоровых человек (15 женщин и 30 мужчин) в возрасте 18–57 лет (39,0 [27,0; 47,0] года). Протокол исследования одобрен этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета (протокол № 87/2018 от 14.12.2018). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и согласовывалось с применяемыми рекомендациями по надлежащей клинической практике, на участие в нем от всех участников получено письменное согласие.

Исследование субпопуляционного состава Tfh и В-клеток осуществляли методом проточной цитометрии. Для выявления Т-хелперов использовали антитела против CD3 (клон UCNT1)

и CD4 (клон 13B8.2). Для определения субпопуляционного состава Tfh на общих Т-хелперах при помощи моноклональных антител анализировали уровень экспрессии следующих хемокиновых рецепторов: CCR6 (CD196, клон G034E3), CXCR3 (CD183, клон G025H7) и CXCR5 (CD185, клон J252D4). Для выявления популяции В-лимфоцитов использовали антитела против CD45 (клон J33, кат. № A96416) и CD19 (клон J3-119, кат. № A94681), конъюгированные с Krome Orange и APC-AlexaFluor750 соответственно. Алгоритмы выявления основных популяций клеток детально описаны ранее [16]. Для анализа распределения В-лимфоцитов по основным субпопуляциям применяли антитела против поверхностных IgD (клон IA6-2, кат. № B30652), CD38 (клон LS198-4-3, кат. № A07779) и CD27 (клон 1A4CD27, кат. № A54823), конъюгированные с FITC, PE и PC7 соответственно (Beckman Coulter Inc., США). Окраску антителами производили в соответствии с рекомендациями производителя. Эритроциты из образцов удаляли при помощи коммерческого лизирующего раствора VersaLyse (кат. № A09777, Beckman Coulter Inc.), к 975 мкл которого *ex tempore* добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 Fixative Solution (кат. № A07800, Beckman Coulter Inc.). По завершении инкубирования образцы однократно отмывали от не связавшихся антител избытком забуференного фосфатами физиологического раствора (7 мин, 330 г), а полученный клеточный осадок ресуспендировали в 200 мкл забуференного фосфатами физиологического раствора, содержащего 2 % нейтрального параформальдегида (кат. № HT5011, Sigma-Aldrich, США). Образцы анализировали при помощи проточного цитофлуориметра Navios (Beckman Coulter Inc.) Центра коллективного пользования Красноярского научного центра СО РАН, оснащенного тремя лазерами с длинами волн излучения 405, 488 и 638 нм. В каждом образце анализировалось не менее 5000 клеток, «тактика» гейтирования клеток описана ранее [17].

Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]), номинальные данные – в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследования (*n*, %), для оценки различий между группами использовали соответственно критерий Манна – Уитни и точный критерий Фишера. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычисляли коэффициент ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты

При оценке клинико-лабораторных параметров больных АС выявлено некоторое снижение уровня тромбоцитов крови у HLA-B27-позитивных пациентов, не выходявшее за пределы референсных значений. Остальные клинические и лабораторные показатели у больных АС в зависимости от наличия или отсутствия HLA-B27-антигена не различались (табл. 1).

Для определения содержания Tfh в составе Т-хелперов исследовано относительное и абсолютное количество CD3⁺CD4⁺-клеток в крови у больных АС. Различий в содержании данной субпопуляции Т-лимфоцитов у больных АС в зависимости от наличия или отсутствия HLA-B27-антигена не обнаружено (табл. 2). Число Tfh в крови обследуемых оценивали по количеству Т-хелперов, экспрессирующих CXCR5⁺-антиген – хемокиновый рецептор, обеспечивающий миграцию в герминативный центр лимфатических узлов [12, 13]. Доля общих Tfh у больных АС в зависимости от наличия или отсутствия HLA-B27-антигена также не различалась. При исследовании субпопуляционного состава Tfh установлено, что независимо от наличия HLA-B27-антигена у больных АС повышена доля CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁻- и CXCR3⁺-клеток относительно контрольных значений. Только у HLA-B27-негативных больных уровень CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁺-клеток меньше, чем у лиц контрольной группы; только у HLA-B27-позитивных больных АС относительно контрольного уровня и значений, выявленных у HLA-B27-негативных пациентов, снижено содержание CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁻-клеток и увеличено количество CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁺-клеток. Кроме того, у HLA-B27-позитивных больных содержание CCR6⁺-клеток больше, чем у HLA-B27-негативных.

При исследовании содержания В-лимфоцитов обнаружено, что у HLA-B27-позитивных больных АС относительное количество CD19⁺-клеток меньше, чем у HLA-B27-негативных (табл. 3). Дальнейшее исследование субпопуляционного состава В-клеток было проведено с помощью анализа различных комбинаций поверхностных молекул клеток.

Окраска антителами против IgD и CD38 позволяла выделить следующие субпопуляции В-клеток: «наивные» Bm1-клетки с фенотипом IgD^{dim}CD38^{low}, «активированные наивные» Bm2 клетки (IgD^{dim}CD38^{dim}), Bm2' – клетки-предшественники герминального центра (IgD^{dim}CD38^{hi}), общая субпопуляция, включающая в себя центробласты и centroциты – клетки Bm3+Bm4 (IgD^{low}CD38^{hi}), «ранние» клетки памяти eBm5

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АС

Table 1. Clinical characteristics of patients with AS

Показатель	HLA-B27-негативные больные	HLA-B27-позитивные больные	<i>p</i>
Возраст, лет	40 (34–44)	40 (33–49)	0,399
Пол, женщины/мужчины, <i>n</i> (%)	7 (36,8 %) / 12 (63,2 %)	10 (21,3 %) / 37 (78,7 %)	0,222
Без генно-инженерной биологической терапии, <i>n</i> (%)	10 (52,6 %)	17 (36,2 %)	0,098
Терапия ингибиторами ФНО-α, <i>n</i> (%)	5 (26,3 %)	19 (40,4 %)	0,398
Терапия ингибиторами ИЛ-17, <i>n</i> (%)	4 (21,1 %)	11 (23,4 %)	1,000
Наличие внескелетных проявлений, <i>n</i> (%)	11 (57,9 %)	17 (36,2 %)	0,168
BASDAI	2,0 [1,0; 2,2]	2,0 [1,0; 3,9]	0,619
ASDAS-CPB	1,4 [1,3; 1,8]	1,8 [1,3; 2,5]	0,363
BASFI	1,0 [0,5; 2,0]	2,6 [1,0; 3,9]	0,127
BASFI>4, <i>n</i> (%)	2 [10,5 %]	9 [19,1 %]	0,489
Содержание лейкоцитов, 10 ⁹ /л	6,74 [4,98; 8,28]	7,72 [6,26; 9,15]	0,284
Содержание тромбоцитов, 10 ⁹ /л	331,0 [305,0; 347,0]	267,0 [224,0; 318,0]	0,032
Содержание эритроцитов, 10 ¹² /л	4,22 [4,14; 5,20]	4,87 [4,53; 5,13]	0,087
Содержание гемоглобина, г/л	13,50 [11,90; 15,20]	14,10 [13,30; 15,30]	0,193
Содержание СРБ, мг/л	2,80 [1,40; 3,80]	2,65 [1,15; 10,55]	0,702
СОЭ, мм/ч	5,0 [4,0; 11,0]	6,0 [4,0; 10,0]	0,988

(IgD⁺CD38^{dim}) и покоящиеся клетки памяти Bm5 (IgD⁺CD38⁺) [17]. Обнаружено, что только у HLA-B27-позитивных больных АС в крови повышено относительное количество «наивных» В-клеток и суммарной фракции цетробластов и центроцитов, но при снижении содержания «активированных наивных» и «ранних» клеток памяти (см. табл. 3).

На следующем этапе было выделено несколько субпопуляций В-клеток памяти. Окраска антителами против поверхностных молекул IgD и CD27 позволяла отделить группу «наивных» клеток с фенотипом IgD⁺CD27⁺ от трех разновидностей клеток памяти – с «непереключенным» («unswitched» IgD^{dim}CD27^{dim}) и «переключен-

Таблица 2. Субпопуляционный состав фолликулярных Т-хелперов

Table 2. Subset composition of follicular T-helpers

Содержание субпопуляции	Контроль (1)	HLA-B27-негативные больные (2)	HLA-B27-позитивные больные (3)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	47,8 [44,9; 52,7]	43,3 [40,9; 45,3]	47,8 [40,2; 51,6]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , клеток/мкл	775,7 [676,0; 1053,2]	1191,0 [794,3; 1311,8]	961,1 [708,9; 1185,7]
CXCR5 ⁺ Tfh, %	9,60 [7,58; 11,73]	8,82 [5,92; 13,2]	9,48 [7,74; 12,68]
CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁺ CCR6 ⁻ , %	30,87 [25,29; 34,92]	27,82 [24,49; 29,74]	22,44 [19,71; 25,62] <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,043
CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁻ CCR6 ⁻ , %	23,63 [19,99; 28,35]	33,76 [31,18; 34,77] <i>p</i> ₁ < 0,001	27,32 [22,95; 34,38] <i>p</i> ₁ = 0,010
CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁻ CCR6 ⁺ , %	30,45 [25,85; 34,96]	30,52 [26,73; 32,49]	35,80 [32,36; 40,26] <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,015
CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ , %	13,19 [10,72; 16,61]	11,03 [9,14; 11,63] <i>p</i> ₁ = 0,020	12,52 [10,02; 14,28]
CCR6 ⁺ Tfh, %	44,81 [39,61; 50,81]	39,63 [36,14; 44,33]	47,54 [43,33; 54,70] <i>p</i> ₂ = 0,016
CXCR3 ⁺ Tfh, %	44,49 [40,80; 49,39]	36,42 [35,75; 39,90] <i>p</i> ₁ = 0,004	35,68 [30,03; 39,26] <i>p</i> ₁ < 0,001

Примечание. Доля CXCR5⁺ Tfh представлена от общего количества Т-хелперов, доля субпопуляций Tfh – от общего количество Tfh.

Таблица 3. Субпопуляционный состав В-клеток

Table 3. Subset composition of B cells

Содержание субпопуляции	Контроль, $n = 40$ (1)	HLA-B27-негативные больные, $n = 9$ (2)	HLA-B27-позитивные больные, $n = 47$ (3)
CD19 ⁺ -клетки, 10 ⁹ /л	0,23 [0,19; 0,38]	0,31 [0,19; 0,41]	0,24 (0,13–0,29)
CD19 ⁺ -клетки, %	11,4 [9,6; 15,2]	15,3 [10,8; 20,4]	11,6 (7,1–14,6) $p_2=0,035$
Классификация на основе экспрессии IgD и CD38			
IgD ^{dim} CD38 ^{low} , %	12,71 [10,20; 16,11]	16,79 [10,30; 18,62]	17,26 (12,82–23,48) $p_1=0,002$
IgD ^{dim} CD38 ^{dim} , %	56,79 [51,54; 61,93]	50,64 [41,71; 57,26]	50,58 (41,23–57,82) $p_1=0,003$
IgD ^{dim} CD38 ^{hi} , %	8,51 [6,65; 10,10]	10,00 [6,63; 14,05]	7,85 (4,22–12,01)
IgD ^{low} CD38 ^{hi} , %	1,02 [0,69; 1,43]	1,11 [0,74; 1,99]	1,47 (0,75–2,15) $p_1=0,034$
IgD ⁺ CD38 ^{dim} , %	9,01 [7,24; 14,21]	12,69 [4,71; 16,86]	7,99 (6,23–12,02) $p_1=0,023$
IgD ⁺ CD38 ⁺ , %	8,57 [6,12; 11,04]	8,62 [7,42; 11,85]	11,66 (7,51–15,16)
Классификация на основе экспрессии IgD и CD27			
IgD ⁺ CD27 ⁺ , %	67,22 [53,40; 74,04]	63,66 [55,02; 73,69]	61,84 (52,53–58,81)
IgD ⁺ CD27 ^{hi} , %	0,14 [0,09; 0,27]	0,13 [0,08; 0,33]	0,20 (0,08–0,43)
IgD ^{dim} CD27 ^{dim} , %	13,85 [10,98; 18,00]	15,64 [10,48; 16,03]	16,62 (12,8–23,33) $p_1=0,044$
IgD ^{low} CD27 ^{dim} , %	14,82 [11,82; 20,80]	17,86 [10,39; 24,99]	17,00 (10,86–22,31)
IgD ⁺ CD27 ⁺ , %	3,94 [2,80; 5,21]	4,09 [2,96; 7,00]	4,88 (3,39–6,66) $p_1=0,033$
Классификация на основе экспрессии CD27 и CD38			
CD27 ⁺ CD38 ⁺ , %	6,75 [4,59; 9,74]	6,94 [5,57; 8,36]	7,20 (5,32–10,66)
CD27 ⁺ CD38 ⁺ , %	51,98 [47,25; 58,44]	52,47 [44,98; 54,16]	46,94 (40,36–56,08)
CD27 ⁺ CD38 ⁺⁺ , %	7,74 [4,98; 11,59]	7,63 [3,67; 11,24]	4,93 (2,73–9,59) $p_1=0,039$
CD27 ⁺⁺ CD38 ⁺⁺ , %	0,17 [0,10; 0,26]	0,22 [0,16; 0,30]	0,23 (0,12–0,36)
CD27 ⁺ CD38 ⁺ , %	15,87 [10,47; 20,75]	15,09 [14,39; 19,43]	21,53 (13,60–28,27) $p_1=0,009$
CD27 ⁺ CD38 ⁺ , %	14,31 [11,11; 21,82]	14,59 [12,56; 24,34]	14,35 (11,40–20,55)
Классификация на основе экспрессии CD27 и CD5			
CD27 ⁺ CD5 ⁺ , %	17,00 [11,21; 23,97]	14,25 [7,75; 20,29]	12,41 (5,90–20,02) $p_1=0,035$
CD27 ⁺ CD5 ⁺ , %	2,22 [1,50; 3,69]	3,30 [2,70; 3,80]	3,17 (2,40–4,26) $p_1=0,010$
CD27 ⁺ CD5 ⁺ , %	50,28 [43,47; 58,50]	53,97 [50,44; 57,18]	51,16 (43,74–58,59)
CD27 ⁺ CD5 ⁺ , %	27,94 [18,92; 35,73]	24,88 [20,01; 37,81]	31,54 (23,13–38,41)

ным» классом синтезируемых антител («class-switched» memory cells, IgD^{low}CD27^{dim}), «дважды негативные» клетки памяти (IgD⁺CD27⁺), а также циркулирующие клетки-предшественники плазмобластов с фенотипом IgD⁺CD27^{hi} [19]. При исследовании субпопуляционного состава В-лимфоцитов в крови у больных АС по экспрессии молекул IgD и CD27 обнаружено, что только у HLA-B27-позитивных пациентов повышается количество В-клеток памяти с «непереключен-

ным» классом синтезируемых антител и «дважды негативных».

Для более точного выявления циркулирующих предшественников плазматических клеток (плазмобластов) был применен алгоритм анализа, основанный на оценке уровня экспрессии CD38 и CD27 [17]. Помимо плазмобластов с фенотипом CD27⁺⁺CD38⁺⁺ данный подход позволял выделить еще пять субпопуляций В-клеток периферической крови: «транзиторные», или переход-

ные, В-клетки (CD27⁺CD38⁺⁺), зрелые «наивные» клетки (CD27⁺CD38⁺), зрелые активированные клетки (CD27⁺CD38⁺), покоящиеся клетки памяти (CD27⁺CD38⁻) и «дважды негативные» В-клетки (CD27⁻CD38⁻). Установлено, что у HLA-B27-позитивных больных АС в крови содержание переходных В-клеток меньше, а покоящихся В-клеток памяти больше, чем у лиц контрольной группы.

С помощью анализа экспрессии рецепторов CD27 и CD5 общую популяцию В-лимфоцитов можно разделить на четыре субпопуляции: В1-клетки (CD27⁺CD5⁺), В1-клетки памяти (CD27⁺CD5⁺), «наивные» В2-клетки (CD27⁺CD5⁻), В2-клетки памяти (CD27⁺CD5⁻). Обнаружено, что у HLA-B27-позитивных больных АС в периферической крови снижено количество В1-клеток, но повышено содержание В1-клеток памяти.

Взаимосвязь между показателями субпопуляционного состава Тfh и В-клеток исследовали с помощью корреляционного анализа. Обнаружено, что у лиц контрольной группы зависимость между указанными показателями отсутствует. У HLA-B27-негативных пациентов с АС доля Тfh CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁺ отрицательно связана с уровнем В-клеток IgD⁺CD27^{hi} ($r = -0,71, p = 0,047$), а относительное содержание CD27⁺CD38⁻-клеток негативно коррелирует с количеством Тfh CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁻ ($r = -0,76, p = 0,028$) и CXCR3⁺ ($r = -0,71, p = 0,047$). У HLA-B27-позитивных больных АС выявляется значительно большее количество корреляционных связей: доля Тfh CXCR3⁺ отрицательно коррелирует с количеством В-клеток с фенотипом IgD^{dim}CD38^{dim} ($r = -0,43, p = 0,005$) и CD27⁺CD38⁺ ($r = -0,39, p = 0,012$); содержание Тfh CXCR6⁺ положительно связано с уровнем В-лимфоцитов CD27⁺⁺CD38⁺⁺ ($r = 0,41, p = 0,009$); количество Тfh CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁻ отрицательно коррелирует с долей В-клеток IgD^{dim}CD38^{dim} ($r = -0,35, p = 0,025$) и CD27⁺CD38⁺ ($r = -0,31, p = 0,049$); относительное содержание Тfh CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁻ отрицательно связано с количеством В-лимфоцитов IgD⁺CD38⁻ ($r = -0,38, p = 0,015$), IgD⁺CD27^{hi} ($r = -0,52, p = 0,001$) и IgD^{low}CD27^{dim} ($r = -0,35, p = 0,026$); доля Тfh CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁺ положительно коррелирует с уровнем В-клеток с фенотипом IgD⁺CD27^{hi} ($r = 0,45, p = 0,004$) и CD27⁺⁺CD38⁺⁺ ($r = 0,43, p = 0,006$).

Обсуждение

CXCR5⁺Т-хелперы определяются как Тfh – ключевые клетки в иммунной системе, регулирующие формирование гуморального иммунитета, опосредованного В-лимфоцитами. Рецептор

CXCR5 (CD185), который относится к суперсемейству рецепторов хемокина CXCL13, связанных с G-белком, участвует в миграции и дифференцировке В-лимфоцитов [11, 12]. Кроме того, к функциям Тfh относится стимуляция переключения классов синтезируемых антител, пролиферация и выживание активированных В-клеток во вторичных лимфоидных органах [16]. Исходя из экспрессии CXCR3 (CD183, для которого определены три лиганда: CXCL9, CXCL10 и CXCL10) и CCR6-рецепторов (CD196, лигандом является CCL20 – макрофагальный воспалительный белок 3α) осуществляется деление общей фракции Тfh на ряд субпопуляций. Тfh-клетки, экспрессирующие рецептор CXCR3 и не экспрессирующие CCR6-антиген, определяются как Тfh1, которые в ответ на антиген способны продуцировать интерферон-γ, но не стимулируют синтез иммуноглобулинов «наивными» В-лимфоцитами *in vitro* [12, 19]. CXCR5-позитивные Т-хелперы, не экспрессирующие рецепторы CXCR3 и CCR6, относятся к Тfh2. В процессе реализации функциональной активности клетки данной субпопуляции синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, а также стимулируют продукцию всех классов Ig при инкубации *in vitro* с «наивными» В-клетками [20]. CXCR5⁺Т-хелперы, не экспрессирующие рецептор CXCR3 и несущие CCR6-антиген, представляют собой субпопуляцию Тfh17, при активации синтезируют ИЛ-17А и ИЛ-22, в условиях *in vitro* стимулируют синтез Ig «наивными» В-клетками (за исключением IgE) [20]. Также в настоящее время выделяется фракция Тfh, экспрессирующая CXCR3 и CCR6, клетки данной субпопуляции определяются как «дважды положительные» Тfh (DP Тfh), их функция еще не охарактеризована [17].

У всех больных АС отмечается повышение количества в крови Тfh2, что сопровождается снижением относительного содержания Тfh CXCR3⁺. Только у HLA-B27-негативных пациентов в крови снижается уровень DP Тfh. В то же время только у HLA-B27-позитивных больных АС количество Тfh1 уменьшается при увеличении уровня Тfh17. Соответственно, у данной категории пациентов выявляется повышение относительного содержания CCR6⁺ Тfh. Таким образом, изменение субпопуляционного состава Тfh у больных АС характеризует повышение роли клеток, стимулирующих гуморальный иммунитет, тогда как при HLA-B27-позитивном варианте заболевания также возрастает значимость клеток регуляторной оси ИЛ-23/ИЛ-17. Необходимо отметить, что ранее, оценивая состав Т-хелперов крови при данном заболевании, мы обнаружили подобные результаты [9].

Анализ содержания В-лимфоцитов в крови у больных АС показал наличие изменений только у пациентов, позитивных по HLA-B27, которые проявляются в виде понижения доли В-клеток в крови по сравнению с величиной показателя пациентов с HLA-B27-негативным статусом, и в нарушениях субпопуляционного состава В-лимфоцитов. Так, исходя из экспрессии молекул IgD, CD5, CD27 и CD38, у HLA-B27-позитивных больных АС наблюдаются изменения в содержании различных субпопуляций уже на уровне антиген-независимой стадии развития В-клеток – увеличение количества «наивных» с фенотипом $\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{low}}$. Именно В-лимфоциты с данным фенотипом выходят в кровоток из костного мозга [11, 21]. Однако количество «активированных наивных» В-лимфоцитов ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{dim}}$) у больных АС снижается. Данная фракция В-клеток формируется сразу после активации специфическими антигенами и мигрирует в В-зависимые зоны периферических лимфоидных органов [16, 21]. Количество переходных В-клеток с фенотипом $\text{CD27}^+\text{CD38}^{++}$, которые являются промежуточными между фракциями «наивных» и «активированных наивных» В-лимфоцитов, также было снижено [17]. Можно предположить, что уровень «активированных наивных» В-лимфоцитов снижается в крови у HLA-B27-позитивных больных АС в связи с ускоренной миграцией клеток в лимфоидные органы, так как количество В-клеток с фенотипом $\text{IgD}^{\text{low}}\text{CD38}^{\text{hi}}$ возрастает. Данная субпопуляция В-лимфоцитов определяется как центробласты и centroциты, которые формируются в зародышевом центре, и из части centroцитов дифференцируются В-клетки памяти [17, 21].

При HLA-B27-позитивной форме АС наблюдается дисбаланс в распределении содержания В-клеток памяти: снижение количества «ранних» В-лимфоцитов памяти ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{dim}}$) при повышении уровня В-клеток памяти с «непереключенным» классом синтезируемых антител ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD27}^{\text{dim}}$) и покоящихся клеток памяти ($\text{CD27}^+\text{CD38}^-$). Так как фракция В-клеток памяти с «непереключенным» классом синтезируемых антител также рассматривается как покоящиеся клетки памяти [17], можно заключить, что у HLA-B27-позитивных больных АС наблюдается более быстрое созревание В-лимфоцитов и, соответственно, накопление до уровня покоящихся клеток памяти, готовых быстро инициироваться в развитие иммунного ответа. В крови таких пациентов также увеличивается количество «дважды негативных» В-лимфоцитов памяти ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD27}^-$). В настоящее время данные клетки характеризуются как предшественники, секретирующие антитела с переключенным изотипом, уровень

которых возрастает на фоне иммунного истощения [22]. Следовательно, повышение количества «дважды негативных» В-лимфоцитов памяти также подтверждает активное участие В-клеточного иммунитета в иммунопатогенезе HLA-B27-позитивного АС. Снижение в крови у HLA-B27-позитивных больных АС уровня В1-клеток ($\text{CD27}^+\text{CD5}^+$) и накопление В1-клеток памяти ($\text{CD27}^+\text{CD5}^+$) может характеризовать компенсаторную реакцию, направленную на супрессию аутоиммунных реакций при АС (В1-лимфоциты осуществляют синтез низкоаффинных IgM и IgA и характеризуются как регуляторные В-клетки, ингибирующие функциональную активность Т- и В-лимфоцитов) [11, 21].

При исследовании взаимосвязей между численностью субпопуляций Tfh и В-клеток установлено, что у HLA-B27-негативных больных АС выявляются только отрицательные корреляции, при этом в системе взаимосвязей участвуют Tfh1 и Tfh17, с одной стороны, и В-лимфоциты зародышевого центра («дважды негативные» В-клетки и предшественники плазмобластов), с другой. Следовательно, регуляторные взаимосвязи между субпопуляциями Tfh и В-клеток при HLA-B27-негативном АС реализуются преимущественно в ингибировании Tfh1 и Tfh17 реакций В-клеточного иммунитета. При этом необходимо отметить, что ведущим механизмом в иммунопатогенезе АС является регулирующая ось IL-23/IL-17, стимулирующая эффекторные клетки к избыточной продукции цитокинов, которые преимущественно синтезируются Т-хелперами 1 и 17 типа [23].

У HLA-B27-позитивных больных АС обнаружены и отрицательные, и положительные корреляционные связи между численностью субпопуляций Tfh и В-клеток. Отрицательным регуляторным влиянием при данном варианте заболевания обладают Tfh1 и Tfh CXCR3⁺ на зрелые «наивные» ($\text{CD27}^+\text{CD38}^+$) и «активированные наивные» ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{dim}}$) В-клетки, а также Tfh2 – на «покоящиеся» клетки памяти ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD38}^-$), клетки памяти с переключенным классом синтезируемых антител ($\text{IgD}^{\text{low}}\text{CD27}^{\text{dim}}$) и предшественники плазмобластов ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD27}^{\text{hi}}$). Положительный регуляторный эффект на предшественники плазмобластов оказывают Tfh CCR6⁺ и Tfh17. Последняя из указанных корреляций также обнаружена и у HLA-B27-негативных больных АС, но с отрицательным знаком. Больше количество зависимостей между численностью субпопуляций Tfh и В-клеток у HLA-B27-позитивных больных АС отражает значительно более тесные регуляторные взаимосвязи между данными фракциями клеток, которые можно охарактеризовать следующим образом. Регулятор-

ная функция Tfh CXCR3⁺ и Tfh1 при HLA-B27-позитивном АС на В-лимфоциты реализуется в снижении количества циркулирующих клеток, тогда как Tfh2 оказывают подобный эффект на клетки зародышевого центра. При этом если действие CXCR3⁺ Tfh и Tfh1 можно охарактеризовать как компенсаторное, направленное на снижение активности В-клеточного иммунитета в аутоиммунных процессах АС, то Tfh2, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки [12, 17], активируют гуморальные реакции в иммунопатогенезе АС. Роль Tfh17 при HLA-B27-позитивном АС также заключается в стимуляции В-клеточного иммунитета.

Заключение

Субпопуляционный состав Tfh и В-лимфоцитов, а также регуляторные взаимосвязи между ними значительно различаются у HLA-B27-негативных и HLA-B27-позитивных больных АС. Независимо от носительства гена *HLA-B27*, у пациентов с АС в крови снижается количество Tfh CXCR3⁺ и возрастает содержание Tfh2, что характеризует доминирование в иммунопатогенезе АС направленности регуляторного влияния фолликулярных Т-хелперов на В-лимфоциты. При этом низкий уровень Tfh CXCR3⁺ в крови у больных определяется уменьшением содержания DP Tfh у HLA-B27-негативных и Tfh1 у HLA-B27-позитивных пациентов. Особенностью субпопуляционного состава Tfh крови у HLA-B27-позитивных больных АС является высокий уровень Tfh и Tfh CCR6⁺. Изменения в субпопуляционном составе В-лимфоцитов обнаруживаются только при HLA-B27-позитивном АС и проявляются повышением количества в крови «наивных» В-клеток, а также в дисбалансе различных фракций В-клеток памяти и в целом свидетельствуют об активном участии В-клеточного иммунитета в иммунопатогенезе АС. С помощью корреляционного анализа установлено, что количественные взаимосвязи между субпопуляциями Tfh (Tfh1 и Tfh17) и В-клеток (только клетки зародышевого центра) у HLA-B27-негативных больных АС характеризуют наличие компенсаторных процессов, направленных на ингибирование В-клеточного иммунитета. В то же время при HLA-B27-позитивном АС влияние Tfh CXCR3⁺ и Tfh1, количество которых коррелирует с содержанием циркулирующих в крови В-лимфоцитов, направлено на снижение активности В-клеточного иммунитета, тогда как Tfh2 и Tfh17, регулируя количество предшественников плазмобластов и В-клеток памяти в зародышевом центре, стимулируют В-клеточные механизмы, реализуемые в иммунопатогенезе АС.

Список литературы/ References

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Ред. Е.Л. Насонов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 448 с.
2. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E.L.Nasonov. Moscow: GEOTAR-MED, 2019. 448 p. [In Russian].
3. Эрдеc Ш.Ф., Сахарова К.В. Клиническая картина анкилозирующего спондилита у позитивных и негативных по HLA-B27 больных. *Соврем. ревматол.* 2023;17(5):61–66. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-61-66
4. Erdes Sh.F., Sakharova K.V. Clinical picture of ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive and negative patients. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(5):61–66. [In Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-61-66
5. Xiong Y., Cai M., Xu Y., Dong P., Chen H., He W., Zhang J. Joint together: The etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Front. Immunol.* 2022;13:996103. doi: 10.3389/fimmu.2022.996103
6. Bai Y., Zhao N., Sun H., Yin L., Chen J., Hu N. Associations between ERAP1 polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility in HLA-B27 positive population: a Meta-analysis and bioinformatics analysis. *Nucleosides Nucleic Acids.* 2022;41(4):407–418. doi: 10.1080/15257770.2022.2036344
7. Kenyon M., Maguire S., Rueda Pujol A., O'Shea F., McManus R. The genetic backbone of ankylosing spondylitis: how knowledge of genetic susceptibility informs our understanding and management of disease. *Rheumatol. Int.* 2022;42(12):2085–2095. doi: 10.1007/s00296-022-05174-5
8. Lorente E., Fontela M.G., Barnea E., Martín-Galiano A.J., Mir C., Galocha B., Admon A., Lauzurica P., López D. Modulation of natural HLA-B*27:05 ligandome by ankylosing spondylitis-associated endoplasmic reticulum aminopeptidase 2 (ERAP2). *Mol. Cell. Proteomics.* 2020;19(6):994–1004. doi: 10.1074/mcp.RA120.002014
9. Smith J.A. The role of the unfolded protein response in axial spondyloarthritis. *Clin. Rheumatol.* 2016;35(6):1425–1431. doi: 10.1007/s10067-015-3117-5
10. Lejon K., Hellman U., Do L., Kumar A., Forsblad-d'Elia H. Increased proportions of inflammatory T cells and their correlations with cytokines and clinical parameters in patients with ankylosing spondylitis from northern Sweden. *Scand. J. Immunol.* 2022;96(3):e13190. doi: 10.1111/sji.13190
11. Shesternya P.A., Savchenko A.A., Gritsenko O.D., Vasileva A.O., Kudryavtsev I.V., Masterova A.A., Isakov D.V., Borisov A.G. Features of peripheral blood th-cell subset composition and serum cytokine level in patients with activity-driven ankylosing spondylitis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(11):1370. doi: 10.3390/ph15111370

10. Peng J., Gong Y., Zhang Y., Wang D., Xiao Z. Immunohistological analysis of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6605. doi: 10.1097/MD.00000000000006605
11. Wilbrink R., Spoorenberg A., Verstappen G.M.P.J., Kroese F.G.M. B cell involvement in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(24):13325. doi: 10.3390/ijms222413325
12. Gong F., Zheng T., Zhou P. T Follicular helper cell subsets and the associated cytokine IL-21 in the pathogenesis and therapy of asthma. *Front. Immunol.* 2019;10:2918. doi: 10.3389/fimmu.2019.02918
13. Kurata I., Matsumoto I., Sumida T. T-follicular helper cell subsets: a potential key player in autoimmunity. *Immunol. Med.* 2021;44(1):1–9. doi: 10.1080/25785826.2020.1776079
14. van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361–368. doi: 10.1002/art.1780270401
15. Machado P.M., Landewé R., Heijde D.V., Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(10):1539–1540. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213184
16. Golovkin A., Kalinina O., Bezrukh V., Aquino A., Zaikova E., Karonova T., Melnik O., Vasilieva E., Kudryavtsev I. Imbalanced immune response of T-cell and B-cell subsets in patients with moderate and severe COVID-19. *Viruses.* 2021;13(10):1966. doi: 10.3390/v13101966
17. Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Khamitova I.V., Isakov D.V., Kuznetsova R.N., Rubinstein A.A., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., ... Totolian A.A. Alterations in B cell and follicular T-helper cell subsets in patients with acute COVID-19 and COVID-19 convalescents. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022;44(1):194–205. doi: 10.3390/cimb44010014
18. Bohnhorst J.O., Thoen J.E., Natvig J.B., Thompson K.M. Significantly depressed percentage of CD27+ (memory) B cells among peripheral blood B cells in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand. J. Immunol.* 2001;54(4):421–427. doi: 10.1046/j.1365-3083.2001.00989.x
19. Sanz I., Wei C., Lee F.E., Anolik J. Phenotypic and functional heterogeneity of human memory B cells. *Semin. Immunol.* 2008;20(1):67–82. doi: 10.1016/j.smim.2007.12.006
20. Shen F., Shen Y., Xu Y., Zhao J., Zhao Z., Liu J., Ge Y. Dysregulation of circulating T follicular helper cell subsets and their potential role in the pathogenesis of syphilis. *Front. Immunol.* 2023;14:1264508. doi: 10.3389/fimmu.2023.1264508
21. Wang Y., Liu J., Burrows P.D., Wang J.Y. B cell development and maturation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1254:1–22. doi: 10.1007/978-981-15-3532-1_1
22. Beckers L., Somers V., Fraussen J. IgD-CD27-double negative (DN) B cells: Origins and functions in health and disease. *Immunol. Lett.* 2023;255:67–76. doi: 10.1016/j.imlet.2023.03.003
23. Савченко А.А., Гриценко О.Д., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Мастерова А.А., Шестерня П.А. Особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных анкилозирующим спондилитом на фоне генно-инженерной биологической терапии. *Мед. иммунол.* 2021;23(6):1319–1332. doi: 10.15789/1563-0625-FOT-2349
- Savchenko A.A., Gritsenko O.D., Borisov A.G., Kudryavtsev I.V., Serebriakova M.K., Masterova A.A., Shesternya P.A. Features of T lymphocyte subpopulation profile in patients with ankylosing spondylitis undergoing genetically engineered biological therapy. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2021;23(6):1319–1332. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-FOT-2349

Сведения об авторах:

Шестерня Павел Анатольевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8652-1410, e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru
Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5829-672X, e-mail: aasavchenko@yandex.ru
Кудрявцев Игорь Владимирович, к.б.н., ORCID: 0000-0001-7204-7850, e-mail: igorek1981@yandex.ru
Мастерова Алена Андреевна, ORCID: 0000-0001-8539-2290, e-mail: alenmast@mail.ru
Борисов Александр Геннадьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9026-2615, e-mail: 2885263@mail.ru

Information about the authors:

Pavel A. Shesternya, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8652-1410, e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru
Andrey A. Savchenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5829-672X, e-mail: aasavchenko@yandex.ru
Igor V. Kudryavtsev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-7204-7850, e-mail: igorek1981@yandex.ru
Alena A. Masterova, ORCID: 0000-0001-8539-2290, e-mail: alenmast@mail.ru
Alexandr G. Borisov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9026-2615, e-mail: 2885263@mail.ru

Поступила в редакцию 11.12.2023

После доработки 08.01.2024

После повторной доработки 28.03.2024

Принята к публикации 09.04.2024

Received 11.12.2023

Revision received 08.01.2024

Second revision received 28.03.2024

Accepted 09.04.2024

Уровень антител к цитомегаловирусу и прогрессирование хронической сердечной недостаточности

С.Н. Шилов¹, Е.Н. Березикова¹, С.Д. Маянская², И.В. Панкова¹, Б.Б. Пинхасов¹,
А.А. Попова¹, Д.Ж. Табдаева¹, А.Д. Вихрева¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² Казанский государственный медицинский университет Минздрава России
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

Резюме

Настоящее исследование демонстрирует взаимосвязь титра IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) с концентрацией провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β и прогнозом после госпитализации больных в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение 24 мес. наблюдения. **Материал и методы.** Обследовано 132 больных ХСН ишемической этиологии (возраст 59,0 [54,0; 63,5] года, медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]), госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. Пациенты включены в исследование после стабилизации декомпенсации ХСН перед выпиской из стационара. В дальнейшем осуществлялось проспективное наблюдение за пациентами в течение 24 мес. При включении в исследование определяли в плазме концентрацию ФНО- α , ИЛ-1 β , перед выпиской из стационара и через 24 мес. – титр антител IgG к ЦМВ. **Результаты.** Титр IgG к ЦМВ в когорте больных составил 1356 [835; 1931] ед/мл. Пациенты были распределены на тертили 1, 2 и 3 с титром антител IgG к ЦМВ менее 923, от 923 до 1811 и более 1811 ед/мл соответственно (по 44 человека в каждой группе). У лиц из группы тертиля 3 чаще регистрировался IV функциональный класс ХСН ($p = 0,025$), а также было больше содержание провоспалительных цитокинов ($p = 0,001$ для ФНО- α и $p = 0,019$ для ИЛ-1 β), количество госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, ухудшений функционального класса ХСН и летальных исходов в течение 24 мес. наблюдения, чем у пациентов тертиля 1. **Заключение.** При повышенном уровне IgG к ЦМВ у пациентов с ХСН отмечается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 мес. после эпизода декомпенсации ХСН по сравнению с больными, имеющими более низкое содержание антител. Активность воспалительного процесса, на который оказывает влияние ЦМВ-инфекция, на фоне иммуносупрессии у пациентов с ХСН, вероятно, является важным триггером прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и смертности.

Ключевые слова: цитомегаловирус, вирус герпеса, IgG, сердечная недостаточность, прогноз, цитокины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Шилов С.Н., e-mail: newsib54@gmail.com

Для цитирования: Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Маянская С.Д., Панкова И.В., Пинхасов Б.Б., Попова А.А., Табдаева Д.Ж., Вихрева А.Д. Уровень антител к цитомегаловирусу и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):183–190. doi: 10.18699/SSMJ20240320

Cytomegalovirus antibody level and progression of chronic heart failure

S.N. Shilov¹, E.N. Berezikova¹, S.D. Mayanskaya², I.V. Pankova¹, B.B. Pinkhasov¹,
A.A. Popova¹, D.Zh. Tabdaeva¹, A.D. Vikhreva¹

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

² Kazan State Medical University of Minzdrav of Russia
420012, Kazan, Butlerova st., 49

Abstract

This study demonstrates the relationship between IgG titer to cytomegalovirus (CMV) and the proinflammatory cytokine TNF- α and IL-1 β concentration, the prognosis after hospitalization of patients due to decompensation of chronic heart failure (CHF) during 24 months of observation. **Material and methods.** We examined 132 patients with CHF of ischemic etiology (age 59.0 [54.0; 63.5] year, median [lower quartile; upper quartile]), hospitalized for CHF decompensation. Patients were included in the study after stabilization of CHF decompensation before discharge from the hospital. Subsequently, patients were prospectively monitored for 24 months. Upon inclusion in the study, TNF- α , IL-1 β plasma concentration was determined, before discharge from the hospital and after 24 months – the titer of IgG antibodies to CMV. **Results.** The titer of IgG to CMV in the cohort of patients was 1356 [835; 1931] units/ml. Patients were divided into tertiles 1, 2 and 3 with an antibody titer of less than 923, from 923 to 1811 and more than 1811 units/ml, respectively (44 persons in each group). Individuals from the tertile 3 group were more likely to have IV functional class CHF ($p = 0.025$), and also had a higher content of pro-inflammatory cytokines ($p = 0.001$ for TNF- α and $p = 0.019$ for IL-1 β), and the number of hospitalizations due to decompensation of CHF, worsening functional class of CHF and deaths during 24 months of observation than in patients of tertile 1. **Conclusions.** With an increased level of IgG to CMV in patients with CHF, there is an increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines and the risk of adverse cardiovascular events within 24 months after an episode of CHF decompensation compared to patients with lower antibody levels. The activity of the inflammatory process, which is influenced by CMV infection, on the background of immunosuppression in patients with CHF, is likely an important trigger for the progression of cardiovascular pathology and mortality.

Key words: cytomegalovirus, herpes virus, IgG antibodies, heart failure, prognosis, cytokines.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Shilov S.N., e-mail: newsib54@gmail.com

Citation: Shilov S.N., Berezikova E.N., Mayanskaya S.D., Pankova I.V., Pinkhasov B.B., Popova A.A., Tabdaeva D.Zh., Vikhreva A.D. Cytomegalovirus antibody level and progression of chronic heart failure. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):183–190. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240320

Введение

Цитомегаловирус человека (ЦМВ) – повсеместно распространенный ДНК-вирус семейства Herpesviridae, обладающий способностью длительное время оставаться латентным, реактивироваться и вызывать тяжелые осложнения. Первичная ЦМВ-инфекция у большинства иммунокомпетентных взрослых протекает бессимптомно или неспецифически симптоматически, не оставляя клинически наблюдаемых следов инфекции, кроме сероконверсии. Ее распространенность колеблется от 40 до 100 % в общей популяции и варьирует в зависимости от географических регионов, социально-экономического статуса и возраста [1]. Свидетельством активной ЦМВ-инфекции является наличие IgG-антител к ЦМВ в периферической крови (серопозитивность) [2]. Если ЦМВ выходит из-под иммунологического контроля и реактивируется из латентного периода, это может привести к тяжелому течению заболевания и повышенной смертности, как это наблюдалось среди тяжелобольных и лиц с ослабленным иммунитетом [3, 4].

Инфицирование ЦМВ также связывают с развитием ряда хронических заболеваний и гериатрических синдромов, ассоциированных с неблагоприятными исходами, таких как сердечно-сосудистые заболевания [5], функциональные

нарушения [6], снижение когнитивных способностей [7], длительная госпитализация [8]. ЦМВ участвует в иммунных нарушениях, связанных с возрастом, также называемых иммуностарением, которое может способствовать реактивации ЦМВ и повышению восприимчивости к другим инфекциям [9].

Учитывая высокую распространенность ЦМВ-инфекции во всем мире и ее потенциальное влияние на клинические исходы, мы провели проспективное исследование для определения влияния персистирующей ЦМВ-инфекции на когорту госпитализированных в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) пациентов. Поскольку не вирусная ДНК, а антитела к ЦМВ часто обнаруживаются в сыворотке крови иммунокомпрометированных пожилых людей, и их содержание может коррелировать с кумулятивной вирусной нагрузкой [2], мы предположили, что повышение уровня антител к ЦМВ связано с более высокими показателями краткосрочной и долгосрочной смертности, даже после учета традиционных факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с ХСН.

Целью нашего исследования являлось изучение взаимосвязи уровня IgG к ЦМВ с концентрацией провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) и прогнозом после госпитализации в

связи с декомпенсацией ХСН в течение 24 мес. наблюдения.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (протокол № 200 от 31.01.2019). Обследовано 132 больных ХСН ишемической этиологии, госпитализированных в кардиологическое отделение по поводу декомпенсации СН (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 42 [36; 49] %; функциональный класс (ФК) (по NYHA) ХСН II–IV). Больные включены в исследование после стабилизации декомпенсации ХСН перед выпиской из стационара. В дальнейшем осуществлялось проспективное наблюдение за пациентами в течение 24 мес.

Критерии исключения: недавние острые сердечно-сосудистые события (менее 6 мес.); активный миокардит; наличие гемодинамически значимых поражений клапанного аппарата сердца (митральной регургитации более II степени, аортального стеноза с трансаортальным градиентом давления более 25 мм рт. ст., аортальной недостаточности более I степени, трикуспидальной регургитации более II степени); возраст >75 лет; острые или хронические заболевания печени; СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² по СКД-EPI; тяжелое течение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких; аутоиммунные заболевания; беременность; злокачественные новообразования; невозможность подписать форму информированного согласия.

Конечная точка являлась комбинированной и определялась как увеличение на 1 и более ФК ХСН (по NYHA), госпитализация по поводу декомпенсации ХСН, прогрессивное ухудшение структурно-функциональных параметров ЛЖ в течение исследуемого периода, наступление неблагоприятных клинических событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии) в течение 24 мес. проспективного наблюдения.

У обследованных после стабилизации декомпенсации ХСН перед выпиской из стационара при включении в исследование определяли в плазме концентрацию молекулярных биомаркеров ФНО-α, ИЛ-1β, NT-proBNP и титр антител IgG к ЦМВ методом иммуноферментного анализа; последний также фиксировали через 24 мес. Эхокардиографические параметры сердца оцени-

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика обследованных

Table 1. Initial clinical and demographic characteristics of the patients

Показатель	Значение
Возраст, лет	59,0 [54; 63,5]
Количество мужчин / количество женщин, n (%)	84 (63,6)/48 (36,4)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,0 [25,5; 31,0]
ФК ХСН, n (%):	
II ФК	42 (31,8)
III ФК	51 (38,6)
IV ФК	39 (29,6)
Стенокардия напряжения, n (%):	
II ФК	68 (51,5)
III ФК	37 (28,0)
IV ФК	27 (20,5)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	71 (53,8)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	49 (37,1)
Фибрилляция предсердий, n (%)	64 (48,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	117 (88,6)
Курение, n (%)	67 (50,8)
Дистанция ТШХ, м	253 [213; 263]
ФВ ЛЖ, %	42 [36; 49]
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,5; 5,7]
Содержание липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,1 [2,5; 3,6]
Содержание липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,6 [1,5; 1,7]
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/м ²	45 [39; 54]
Содержание NT-proBNP, пг/мл	731 [482; 1054]
Содержание ФНО-α, пг/мл	9,1 [6,6; 11,2]
Содержание ИЛ-1β, пг/мл	19,8 [16,3; 22,8]
Титр IgG к ЦМВ, ед/мл	1356 [835; 1931]
Лечение, n (%):	
ингибиторы АПФ / сартаны / АРНИ	132 (100)
β-адреноблокаторы	119 (90,2)
АМКР	108 (81,8)
иНГЛТ 2-го типа	63 (47,7)
Диуретики	83 (62,9)
Дигоксин	29 (22,0)
Статины	129 (97,7)

Примечание. ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иНГЛТ – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера.

вали по данным трансторакальной эхокардиографии после стабилизации декомпенсации ХСН и через 12 и 24 мес. проспективного наблюдения.

Количественные данные представляли в виде медианы и межквартильного интервала (Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]), качественные – в виде относительных частот объектов исследования (n , %). Для проверки статистических гипотез при сравнении количественных данных двух независимых групп использовали критерий Манна – Уитни. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2×2).

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

Результаты

Титр IgG к ЦМВ в когорте больных составил 1356 [835; 1931] ед/мл. Согласно титру IgG к ЦМВ в крови пациенты были распределены на тертили: в селективную выборку 1-го тертиля ($n = 44$) вошли пациенты с ХСН с титром антител менее 923 ед/мл, 2-го ($n = 44$) – с уровнем IgG 923–1811 ед/мл, 3-го ($n = 44$) – с титром IgG более 1811 ед/мл (табл. 2). У пациентов из группы тертиля 3 чаще регистрировался IV ФК ХСН ($p = 0,025$), а также было больше содержание про-

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика обследованных в зависимости от титра IgG к ЦМВ

Table 2. Clinical and demographic characteristics of the patients depending on the titer of IgG to CMV

Показатель	Тертиль 1	Тертиль 2	Тертиль 3
Возраст, лет	58,5 [54,0; 63,0]	59,0 [54,0; 63,0]	59,5 [55,5; 63,5]
Количество мужчин / количество женщин, n (%)	29 (65,9)/15 (34,1)	29 (65,9)/15 (34,1)	26 (59,1)/18 (40,9)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,5 [26,0; 30,5]	27,5 [25,0; 30,5]	28,0 [25,5; 31,5]
ФК ХСН (n , %):			
II ФК	17 (38,6)	15 (34,1)	10 (22,7)
III ФК	19 (43,2)	16 (36,4)	16 (36,4)
IV ФК	8 (18,2)	13 (29,5)	18 (40,9)*
Стенокардия напряжения, n (%):			
II ФК	26 (59,1)	20 (45,5)	22 (50,0)
III ФК	10 (22,7)	16 (36,4)	11 (25,0)
IV ФК	8 (18,2)	8 (18,2)	11 (25,0)
Постинфарктный кардиосклероз (n , %)	25 (56,8)	20 (45,5)	26 (59,1)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	15 (34,1)	18 (40,9)	16 (36,4)
Фибрилляция предсердий, n (%)	23 (52,3)	20 (45,5)	21 (47,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	36 (81,8)	41 (93,2)	40 (90,9)
Курение, n (%)	29 (65,9)	24 (54,5)	14 (31,8)*
Дистанция ТШХ, м	297 [267; 325]	249 [228; 276]	223 [195; 249]*
ФВ ЛЖ, %	44 [42; 46]	42 [40; 44]	40 [37; 43]
Содержание NT-proBNP, пг/мл	518 [411; 614]	756 [598; 985]	891 [712; 1089]*
Содержание ФНО- α , пг/мл	7,3 [6,4; 8,5]	8,9 [7,5; 10,4]	10,1 [8,9; 11,3]*
Содержание ИЛ-1 β , пг/мл	17,4 [16,1; 18,9]	19,5 [17,4; 21,6]	22,5 [21,1; 24,0]*
Лечение (n , %):			
ингибиторы АПФ / сартаны / АРНИ	44 (100,0)	44 (100,0)	44 (100,0)
β -адреноблокаторы	39 (88,6)	42 (95,5)	38 (86,4)
АМКР	32 (72,7)	35 (79,5)	41 (93,2)
иНГЛТ 2-го типа	20 (45,5)	24 (54,5)	19 (43,2)
диуретики	25 (56,8)	26 (59,1)	32 (72,7)
дигоксин	6 (13,6)	9 (20,5)	14 (31,8)
статины	44 (100)	43 (97,7)	42 (95,5)

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя лиц тертиля 1 статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 3. Сердечно-сосудистые события в течение 24 мес. наблюдения (n, %)

Table 3. Cardiovascular events during 24 months of follow-up (n, %)

Событие	Тертиль 1	Тертиль 2	Тертиль 3
Ухудшение ФК ХСН	14 (31,8)	21 (47,7)	40 (90,9)*.#
Декомпенсация ХСН	8 (18,2)	12 (27,3)	24 (54,5)*.#
Острое коронарное событие	7 (15,9)	11 (25,0)	10 (22,7)
Тромбоэмболия легочной артерии	5 (11,4)	5 (11,4)	10 (22,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (2,3)	3 (6,8)	2 (4,5)
Летальный исход	3 (6,8)	5 (11,4)	10 (22,7)*

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величины соответствующего показателя:
* – лиц тертиля 1, # – лиц тертиля 2.

воспалительных цитокинов ($p = 0,001$ для ФНО- α и $p = 0,019$ для ИЛ-1 β), в то время как дистанция в ТШХ – напротив, значимо меньше ($p = 0,019$), и регистрировалась тенденция к снижению ФВ ЛЖ ($p = 0,098$).

В группе больных тертиля 3 в течение 24 мес. наблюдения существенно чаще регистрировались неблагоприятные сердечно-сосудистые события по сравнению с пациентами из групп тертиля 1 и 2: наблюдалось значимо большее количество госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН ($p = 0,001$ для тертиля 1, $p = 0,027$ для тертиля 2), а также ухудшение ФК ХСН ($p = 0,001$ для тертиля 1, $p = 0,018$ для тертиля 2) (табл. 3). Кроме того, среди пациентов с самым высоким титром IgG к ЦМВ в течение 24 мес. наблюдения чаще, чем у лиц тертиля 1, фиксировался летальный исход ($p < 0,032$).

Выжившие пациенты ($n = 114$) через 24 мес. проспективного наблюдения были разделены на группы с благоприятным ($n = 37$) и неблагоприятным ($n = 77$) течением ХСН. Критериями неблагоприятного течения ХСН служили появление новых или ухудшение имеющихся симптомов и/или признаков СН, снижение ФВЛЖ более 10 % и увеличение ФК ХСН на 1 или более по сравнению с исходными показателями. У пациентов с ухудшением клинико-инструментальных параметров сохранялся высокий титр IgG к ЦМВ (исходно – 1712 (1423; 2028) ед/мл, через 24 мес. – 1811 (1423; 2028) ед/мл, $p = 0,734$), тогда как у больных со стабильным течением ХСН зарегистрировано значимое снижение титра антител (исходно – 1134 (888; 1358) ед/мл, через 24 мес. – 325 (154; 498) ед/мл, $p = 0,001$). При этом как исходно, так и через 24 мес. проспективного наблюдения титр IgG к ЦМВ был существенно ($p = 0,001$) выше у пациентов с неблагоприятным течением ХСН.

Обсуждение

В представленном проспективном исследовании пациенты, госпитализированные в связи с декомпенсацией ХСН и находящиеся в верхнем тертиле концентрации антител IgG к ЦМВ, имели более высокий риск декомпенсации ХСН, ухудшения ФК заболевания и смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 24 мес. после выписки из стационара в сравнении с больными из самого низкого тертиля. Также у них регистрировался более высокий уровень провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о взаимосвязи ЦМВ-инфекции с активностью воспалительного процесса, который играет значимую роль в патогенезе прогрессирования ХСН [10]. Сохраняющийся высокий титр антител через 24 мес. наблюдения у больных с прогрессированием ХСН также свидетельствует о возможном участии ЦМВ-инфекции в прогрессировании дисфункции миокарда.

Учитывая высокую распространенность ЦМВ-инфекции во всем мире, лучшее понимание ее краткосрочного и долгосрочного клинического эффекта у больных ХСН имеет важное значение для здравоохранения. Представленное нами исследование является первым, в котором показана взаимосвязь между уровнем антител IgG к ЦМВ и сердечно-сосудистым прогнозом в течение 24 мес. после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. Эти результаты согласуются с данными немногих работ, в которых изучалась серопозитивность ЦМВ и смертность от всех причин у пожилых людей. В шведском исследовании OTO Immune Study смертность была связана с характерными изменениями иммунной системы, вызванными ЦМВ [11]. Аналогичные результаты воспроизведены в NONA Immune Study [12]. В этих двух работах изучались относительно небольшие выборки (соответственно

102 и 138 участников), в них включались стабильные по сердечно-сосудистой патологии пациенты и анализировалась серопозитивность, а не уровень антител. Серостатус ЦМВ ассоциировался с почти двукратным увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как увеличения смертности от других причин не наблюдалось у 511 лиц в возрасте старше 65 лет [13]. В бельгийской популяции серопозитивность ЦМВ не ассоциировалась с повышенным риском смертности от всех причин у 549 лиц в возрасте 80 лет и старше, однако лица с высоким уровнем антител к ЦМВ были подвержены более высокому риску смертности от всех причин [14]. В нашей работе в отличие от представленного выше исследования изучался прогноз у более молодых пациентов. Ранее в популяционном когортном исследовании, включавшем 13090 участников в возрасте 40–79 лет, серопозитивность ЦМВ ассоциировалась со смертностью от всех причин (относительный риск 1,16, 95%-й доверительный интервал 1,07–1,26), которая увеличивалась по мере повышения уровня антител IgG к ЦМВ [15]. Тем не менее как в этом, так и в предыдущих работах внимание фокусировалось на изучении долгосрочной смертности.

Наше исследование расширяет более ранние результаты, показывая взаимосвязь уровня антител у пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН, с прогнозом течения сердечно-сосудистой патологии в течение последующих 24 мес. Учитывая, что от 80 до 97 % людей в возрасте 50 лет и старше являются серопозитивными на ЦМВ [1], маловероятно, что серостатус инфекции сам по себе может объяснить исходы смертности. С другой стороны, анализ ответа антител может выявить субклиническую реактивацию ЦМВ и, следовательно, быть более актуальным для изучения дисфункции иммунной системы и ее последствий, чем только регистрация серопозитивности [2]. Таким образом, полученные нами данные об особенностях течения ХСН подтверждают результаты более ранних работ, показывающие, что воспалительный ответ на ЦМВ ассоциируется с прогрессированием хронических неинфекционных заболеваний [5–8].

Несколько механизмов могут объяснить, почему более высокий уровень антител к ЦМВ связан с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования ХСН. Реактивация ЦМВ, вероятно, способствует повреждению клеток через индукцию воспаления и/или прямую патогенность [16]. Специфические механизмы, ответственные за эти ассоциации, до конца не

выяснены, но, вероятно, имеют иммунный и воспалительный компонент. Действительно, серопозитивность ЦМВ относится к кластеру иммунных факторов, составляющих так называемый профиль иммунного риска (ПИР), ассоциированный со смертностью от всех причин при 2-, 4- и 6-летнем наблюдении у пожилых шведов в исследованиях ОСТО/NONA [11, 12]. ПИР и другие факторы риска, такие как снижение когнитивных функций, могут накапливаться и усиливать влияние на смертность, как это продемонстрировано на 138 пожилых шведах, за которыми наблюдали в течение четырех лет [12]. Воспалительные изменения, входящие в состав ПИР (повышение концентрации провоспалительных цитокинов), могут быть вовлечены в этот эффект [12, 17].

Представленное исследование вносит свой вклад в растущее количество доказательств того, что иммунный ответ на ЦМВ взаимосвязан с процессами, ассоциированными со старением и способствующими преждевременной смертности. Необходимы дальнейшие исследования, выясняющие патофизиологические и биологические механизмы, лежащие в основе связи между ЦМВ-инфекцией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью. Представленные результаты дают убедительное обоснование для хорошо спланированных популяционных исследований, изучающих клинические эффекты и патогенетические механизмы персистирующей ЦМВ-инфекции, результаты которых могут направлять усилия здравоохранения по направлениям ее профилактики и лечения. Учитывая улучшение клинической эффективности, которое уже продемонстрировали вакцины у пожилых людей [18], представляется целесообразным разработку эффективных вакцин против ЦМВ-инфекции, которые можно применять у серонегативных субъектов любого возраста [19].

Заключение

При повышенном уровне IgG к ЦМВ у пациентов с ХСН отмечается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 мес. после эпизода декомпенсации ХСН по сравнению с больными, имеющими более низкое содержание антител. Активность воспалительного процесса, на который оказывает влияние ЦМВ-инфекция, на фоне иммуносупрессии у пациентов с ХСН, вероятно, является важным триггером прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и смертности.

Список литературы / References

1. Fowler K., Mucha J., Neumann M., Lewandowski W., Kaczanowska M., Grys M., Schmidt E., Natenshon A., Talarico C., Buck P.O., Diaz-Decaro J. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1659. doi: 10.1186/s12889-022-13971-7
2. Karageorgou I., Kossyvakis A., Jiménez J., Garcia I., Mentis A.A. Cytomegalovirus DNA detection in pregnant women with a high IgG avidity index: a valuable tool for diagnosing non-primary infections? *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2022;35(25):9399–9405. doi: 10.1080/14767058.2022.2038130
3. Limaye A.P., Kirby K.A., Rubenfeld G.D., Leisenring W.M., Bulger E.M., Neff M.J., Gibran N.S., Huang M.L., Santo Hayes T.K., Corey L., Boeckh M. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. 2008;300(4):413–422. doi: 10.1001/jama.300.4.413
4. Razonable R.R. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients: clinical updates, challenges and future directions. *Curr. Pharm. Des.* 2020;26(28):3497–3506. doi: 10.2174/1381612826666200531152901
5. Lee S., Affandi J., Waters S., Price P. Human cytomegalovirus infection and cardiovascular disease: current perspectives. *Viral. Immunol.* 2023;36(1):13–24. doi: 10.1089/vim.2022.0139
6. Yeh P.J., Wu R.C., Chiu C.T., Lai M.W., Chen C.M., Pan Y.B., Su M.Y., Kuo C.J., Lin W.R., Le P.H. Cytomegalovirus diseases of the gastrointestinal tract. *Viruses*. 2022;14(2):352. doi: 10.3390/v14020352
7. Hesson J., Fudge N., Grant M. Cytomegalovirus immunity, inflammation and cognitive abilities in the elderly. *Viruses*. 2021;13(11):2321. doi: 10.3390/v13112321
8. Chemaly R.F., Chou S., Einsele H., Griffiths P., Avery R., Razonable R.R., Mullane K.M., Kotton C., Lundgren J., Komatsu T.E., ... Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. *Clin. Infect. Dis.* 2019;68(8):1420–1426. doi: 10.1093/cid/ciy696
9. Griffiths P., Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021;19(12):759–773. doi: 10.1038/s41579-021-00582-z
10. Paulus W.J., Zile M.R. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited. *Circ. Res.* 2021;128(10):1451–1467. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159
11. Olsson J., Wikby A., Johansson B., Löfgren S., Nilsson B.O., Ferguson F.G. Age-related change in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: the Swedish Longitudinal OCTO Immune Study. *Mech. Ageing. Dev.* 2000;121(1-3):187–201. doi: 10.1016/s0047-6374(00)00210-4
12. Wikby A., Nilsson B.O., Forsey R., Thompson J., Strindhall J., Löfgren S., Ernerudh J., Pawelec G., Ferguson F., Johansson B. The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage: findings from the Swedish NONA Immune Longitudinal Study of very late life functioning. *Mech. Ageing. Dev.* 2006;127(8):695–704. doi: 10.1016/j.mad.2006.04.003
13. Savva G.M., Pachnio A., Kaul B., Morgan K., Huppert F.A., Brayne C., Moss P.A.; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Cytomegalovirus infection is associated with increased mortality in the older population. *Aging Cell*. 2013;12(3):381–387. doi: 10.1111/accel.12059
14. Matheï C., Adriaensen W., Vaes B., van Pottelbergh G., Wallemacq P., Degryse J. No relation between CMV infection and mortality in the oldest old: results from the Belfrail study. *Age Ageing*. 2015;44(1):130–135. doi: 10.1093/ageing/afu094
15. Gkrania-Klotsas E., Langenberg C., Sharp S.J., Luben R., Khaw K.T., Wareham N.J. Seropositivity and higher immunoglobulin antibody levels against cytomegalovirus are associated with mortality in the population-based European prospective investigation of cancer-Norfolk cohort. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56(10):1421–1427. doi: 10.1093/cid/cit083
16. Forte E., Zhang Z., Thorp E.B., Hummel M. Cytomegalovirus latency and reactivation: an intricate interplay with the host immune response. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020;10:130. doi: 10.3389/fcimb.2020.00130
17. Tavenier J., Margolick J.B., Leng S.X. T-cell immunity against cytomegalovirus in HIV infection and aging: relationships with inflammation, immune activation, and frailty. *Med. Microbiol. Immunol.* 2019;208(3-4):289–294. doi: 10.1007/s00430-019-00591-z
18. Crooke S.N., Ovsyannikova I.G., Poland G.A., Kennedy R.B. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun. Ageing*. 2019;16:25. doi: 10.1186/s12979-019-0164-9
19. Moseley P., Klenerman P., Kadambari S. Indirect effects of cytomegalovirus infection: Implications for vaccine development. *Rev. Med. Virol.* 2023;33(1):e2405. doi: 10.1002/rmv.2405

Сведения об авторах:

Шилов Сергей Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7777-6419, e-mail: newsib54@gmail.com
Березикова Екатерина Николаевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9630-0213, e-mail: cardio@enberezikova.ru
Маянская Светлана Дмитриевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6701-5395, e-mail: smayanskaya@mail.ru
Панкова Ирина Владимировна, ORCID: 0000-0001-7864-3194, e-mail: pankovairin@mail.ru
Пинхасов Борис Борисович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin71nsk@mail.ru
Попова Анна Александровна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2645-162X, e-mail: annpopova24@yandex.ru
Табдаева Дарья Жаргаловна, ORCID: 0009-0002-6454-8924, e-mail: tabdaeva2000@mail.ru
Вихрева Арина Денисовна, ORCID: 0009-0002-2729-2819, e-mail: 2656@list.ru

Information about authors:

Sergey N. Shilov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7777-6419, e-mail: newsib54@gmail.com
Ekaterina N. Berezikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9630-0213, e-mail: cardio@enberezikova.ru
Svetlana D. Mayanskaya, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6701-5395, e-mail: smayanskaya@mail.ru
Irina V. Pankova, ORCID: 0000-0001-7864-3194, e-mail: pankovairin@mail.ru
Boris B. Pinkhasov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin71nsk@mail.ru
Anna A. Popova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2645-162X, e-mail: annpopova24@yandex.ru
Daria Zh. Tabdaeva, ORCID: 0009-0002-6454-8924, e-mail: tabdaeva2000@mail.ru
Arina D. Vikhрева, ORCID: 0009-0002-2729-2819, e-mail: 2656@list.ru

Поступила в редакцию 02.11.2023

После доработки 17.11.2023

Принята к публикации 05.02.2024

Received 02.11.2023

Revision received 17.11.2023

Accepted 05.02.2024

Региональные особенности частоты и динамики распространённости шизофрении, шизотипического расстройства и аутизма у детей и подростков в России (статистические данные за 2021–2022 гг.)

Л.Ж. Агтаева¹, И.В. Макаров^{2,3}

¹ Психоневрологический диспансер № 15 – филиал Психиатрической клинической больницы № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы
101000, г. Москва, Армянский пер., 3/5, стр. 4

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева Минздрава России
192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Резюме

Цель исследования – анализ частоты встречаемости и динамики шизофрении, шизотипического расстройства и аутизма у детей и подростков в г. Москве и Кабардино-Балкарской Республике (КБР) за 2021–2022 гг. для определения потребности в оказании соответствующих мер поддержки данной группе населения. **Материал и методы.** Рассмотрена динамика первичной и общей заболеваемости психическими заболеваниями, в том числе среди детей и подростков, а также первичной и общей заболеваемости шизофренией (F20), шизотипическим расстройством (F21) и аутизмом среди детей и подростков в г. Москве и на территории КБР за 2021–2022 гг. **Результаты и их обсуждение.** Наблюдается прирост общей заболеваемости психическими заболеваниями за 2021 и 2022 гг. как в г. Москве (прирост 8,4 %), так и в КБР (прирост 0,3 %), в том числе среди детского населения (соответственно 10,9 и 2,2 %). Выявлено увеличение первичной заболеваемости психическими заболеваниями в г. Москве с приростом 23,7 %, в КБР с приростом 1,1 %, среди детского населения соответствующие значения составили 29,4 и 10,6 %. Общая заболеваемость шизофренией в г. Москве снизилась на 1,1 %, в КБР – на 0,5 %, среди детей и подростков – соответственно на 1,3 и 21,3 %. Общая заболеваемость шизотипическим расстройством в г. Москве повысилась на 9,1 %, в КБР – на 8,1 %, среди детского населения – соответственно на 7,9 и 0 %. Выявлено снижение показателя первичной заболеваемости шизофренией в г. Москве на 0,1 %, в КБР на 91 %. Среди детского населения в г. Москве она увеличилась 25,6 %, в КБР уменьшилась на 100 %, так же как и количество впервые выявленных случаев шизофрении. Первичная заболеваемость шизотипическим расстройством в г. Москве возросла на 34,1 %, в КБР – на 16,7 %, среди детей и подростков она соответственно снизилась на 1 % и не изменилась. Можно отметить увеличение за 2021–2022 гг. общей заболеваемости аутизмом как в г. Москве (на 21,1 %), так и в КБР (на 9,4 %), при этом если количество впервые выявленных случаев аутизма в г. Москве возросло на 26,3 %, то в КБР уменьшилось на 66,8 %. **Заключение.** Выявлен диагностический перекося – уменьшение числа пациентов с диагнозом шизофрении (F20) и значительное увеличение числа пациентов с диагнозом шизотипического расстройства (F21). Полученные статистические данные главным образом говорят об улучшении диагностики аутизма в детском возрасте на территории г. Москвы и снижении частоты встречаемости аутизма на территории КБР.

Ключевые слова: дети, шизотипическое расстройство, шизофрения, аутизм, статистика, динамика, частота встречаемости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Агтаева Л.Ж., e-mail: staff1@staffmsk6.ru

Для цитирования: Агтаева Л.Ж., Макаров И.В. Региональные особенности частоты и динамики распространённости шизофрении, шизотипического расстройства и аутизма у детей и подростков в России (статистические данные за 2021–2022 гг.). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):191–198. doi: 10.18699/SSMJ20240321

Regional features of the frequency and dynamics of the prevalence of schizophrenia, schizotypal disorder and autism in children and adolescents in Russia (statistical data for 2021–2022)

L.Zh. Attaeva¹, I.V. Makarov^{2,3}

¹ *Mental-Health Clinic No 1 named after N.A. Alekseev of Moscow Health Department
101000, Moscow, Armyansky lane, 3/5, bldg. 4*

² *V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology
192019, St. Petersburg, Bekhtereva st., 3*

³ *North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
191015, St. Petersburg, Kirochnaya st., 41*

Abstract

Aim of the study was to analyze the frequency and dynamics of schizophrenia, schizotypal disorder and autism in children and adolescents in Moscow and in the Kabardino-Balkarian Republic (KBR) for 2021–2022 to determine the need for appropriate support measures for this population group. **Material and methods.** The dynamics of primary and general morbidity of mental diseases, including children and adolescents, as well as primary and general morbidity of schizophrenia (F20), schizotypal disorder (F21) and autism among children and adolescents in Moscow and in the KBR for 2021–2022, corresponding to the ICD-10 codes, are considered. **Results and discussion.** There is an increase in the overall incidence of mental illness in 2021 and 2022 both in Moscow (an increase of 8.4 %) and in the KBR (an increase of 0.3 %), of which among the child population (10.9 and 2.2 %, respectively). An enhancement of the primary incidence of mental illness in Moscow was revealed with an increase of 23.7 %, in the KBR with an increase of 1.1 %, among the child population corresponding values were 29.4 and 10.6 %. The overall incidence of schizophrenia decreased by 1.1 % in Moscow and by 0.5 % in the KBR, among the child population – by 1.3 and 21.3 %, respectively. The overall incidence of schizotypal disorder enhanced by 9.1 % in Moscow, by 8.1 % in the KBR, among the child population – by 7.9 and 0 %, respectively. A decrease in the primary incidence of schizophrenia was revealed by 0.1 % in Moscow, by 91 % in the KBR. Among the child population it increased by 25.6 % in Moscow and decreased by 100 % in the KBR, as well as number of newly diagnosed cases of schizophrenia. The primary incidence of schizotypal disorder rose by 34.1 % in Moscow, by 16.7 % in the KBR, among the child population it decreased by 1 % and hasn't changed, respectively. It is possible to note an increase in the total incidence of autism in 2021–2022 both in Moscow (by 21.1 %) and in the KBR (by 9.4 %), while the number of newly diagnosed cases of autism in Moscow increased by 26.3 %, then in the CBD it decreased by 66.8 %. **Conclusions.** A diagnostic bias was revealed – a decrease in the number of patients diagnosed with schizophrenia (F20) and a significant increase in the number of patients diagnosed with schizotypal disorder (F21). The statistical data obtained mainly indicate an improvement in the diagnosis of autism in childhood in Moscow and a decrease in the incidence of autism in the KBR.

Key words: children, schizotypal disorder, schizophrenia, autism, statistics, dynamics, frequency of occurrence.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Attaeva L.Zh., e-mail: staff1@staffmsk6.ru

Citation: Attaeva L.Zh., Makarov I.V. Regional features of the frequency and dynamics of the prevalence of schizophrenia, schizotypal disorder and autism in children and adolescents in Russia (statistical data for 2021–2022). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):191–198. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240321

Введение

Шизофрения – хроническое психическое заболевание, характеризующееся двумя категориями симптомов: позитивными и негативными. Позитивные симптомы включают галлюцинации, бред, дезорганизованное мышление и речь, а также аномальное двигательное поведение, в том числе причудливые движения или кататонию. К негативным симптомам относятся аффект, от-

сутствие мотивации, отсутствие или ослабление речевых навыков, снижение интереса к социальному взаимодействию и ангедония [1]. Психотическая природа этого расстройства весьма разрушительна для эмоциональной регуляции и контроля поведения человека и может снизить его способность выполнять повседневные задачи, которые имеют решающее значение для адаптивного функционирования [2]. Во всем мире шизофренией страдают более 20 млн человек, однако

она встречается реже, чем многие другие психические заболевания [3]. На территории РФ шизофрения зарегистрирована более чем у 400 тыс. человек [4]. Заболевание чаще всего возникает в раннем взрослом возрасте (от 16 до 30 лет), но его также можно диагностировать в детстве. До начала шизофрении у детей часто развиваются преморбидные нарушения, представляющие собой нарушения функционирования ребенка, которые могут служить настораживающими признаками: интроверсия, депрессия, агрессия, суицидальные мысли, маниакальное поведение [5]. Эпидемиологические данные последних лет, касающиеся шизофрении в детско-подростковом возрасте, отличаются крайней скудностью. В ряде работ представлены результаты мониторинга распространенности основных форм психической патологии в детском и подростковом возрасте, проведенного на протяжении последних пятнадцати лет, но отсутствуют статистические данные по отдельным регионам России.

Аутизм представляет собой разнообразную группу состояний, связанных с развитием мозга. Дефицит социального общения, наличие ограниченных интересов и повторяющегося поведения приводят к пожизненным нарушениям и инвалидности [6]. Сообщаемые показатели распространенности резко увеличились за последние два десятилетия, хотя об этом росте мало что известно. Эпидемиологические исследования взрослого населения показывают, что очевидное повышение числа заболевших детей может не отражать истинного увеличения показателей распространенности [7]. Тем не менее есть предположение, что этому росту могут способствовать расширенные определения, растущая осведомленность и замена диагностики. Независимо от причины, текущие оценки распространенности предполагают, что во всем мире примерно 1 из 100 детей страдает аутизмом [8]. Странами с самыми низкими показателями аутизма в 2023 г. были развитые страны Европы: Франция (69,3 на 10000 человек, или 1 на 144 человека), Португалия (70,5 на 10000 человек, или 1 на 142). В Катаре, напротив, выявлена крайне высокая встречаемость аутизма (151,2 случая на 10000 человек, или 1 на 66), на втором месте находятся Объединенные Арабские Эмираты (112,4 на 10000 человек, или 1 на 89) [9]. В США количество детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) с 2000 по 2020 г. увеличилось на 241 %, и в 2023 г. аутизм встречается у каждого 36-го ребенка, причем у мальчиков в среднем в 3,8 раза чаще, чем у девочек.

Обсуждается, что причиной возникновения такой ситуации является гипердиагностика в клинической практике, а не фактическое увели-

чение заболеваемости и распространенности. Предпринимались попытки изучить влияние методологии исследования, а также особенностей обследуемых популяций населения на оценку распространенности РАС. Для этой цели использовали прежде всего методологию метаанализов. Установлена высокая степень различий исследований в указанных выше аспектах. Общая оценка случайных эффектов распространенности при исследованиях детского аутизма составила 7,1 на 10000, а всего РАС – 20,0 на 10000 [10]. Также выявлено, что эпидемиологические показатели зависели от используемых диагностических критериев, возраста детей, прошедших скрининг, и региона исследования [11, 12].

Согласно последним данным, количество детей с аутизмом постоянно растет и в нашей стране. И несмотря на то, что проблемы детского аутизма в течение нескольких десятилетий находятся в центре внимания медицинской науки, эпидемиология процесса исследователями оценивается неоднозначно. В России показатели РАС ниже среднемировых. Статистические показатели указывают на увеличение распространенности аутизма в России, но этот рост распределен крайне неравномерно. По данным Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, в Центральном федеральном округе превышение от средних показателей по стране составляет 1,6 раза (85 в 2014 г. и 110 в 2015 г.), в Южном федеральном округе – 1,3 раза (70 в 2014 г. и 84 в 2015 г.), самые низкие показатели – в Северо-Кавказском федеральном округе (в 2,3–2,1 раза, 23 в 2014 г. и 32 в 2015 г.), в Северо-Западном федеральном округе (в 1,8–1,7 раза, 29 и 39 соответственно), в Сибирском федеральном округе (в 1,4–1,3 раза, 38 и 54) [6]. Такой разброс в распространенности РАС у детей по регионам не может отражать реальную ситуацию [13] и является следствием отсутствия единообразного подхода к их диагностике, которая зачастую зависит от норм и практик, сложившихся в отдельном регионе, и нередко сопровождается задержкой в постановке диагноза либо к неверному диагнозу, способствует искажениям статистики и, главное, отсрочке поддержки. Анализ современной ситуации по распространенности аутизма в разных регионах России является недостаточным. В связи с этим актуальным представляется изучение региональных аспектов частоты встречаемости и динамики шизофрении, шизотипического расстройства и аутизма у детей и подростков.

Целью данной работы явился анализ частоты встречаемости и динамики шизофрении, шизотипического расстройства и аутизма у детей и под-

Таблица 2. Показатели общей заболеваемости шизофренией и шизотипическим расстройством среди детей и подростков в г. Москве и в КБР за 2021–2022 гг.
Table 2. Indicators of the overall incidence of schizophrenia and schizotypal disorder among children and adolescents in Moscow and in the KBR for 2021–2022

Показатель	Код МКБ-10	Общая заболеваемость				Первичная заболеваемость			
		г. Москва		КБР		г. Москва		КБР	
		2021 г.	2022 г.	Динамика, %	Динамика, %	2021 г.	2022 г.	Динамика, %	Динамика, %
Всего	F20	39595	39178	-1,1	-0,5	918	917	-0,1	-91,0
	F21	9979	10892	9,1	8,1	696	933	34,1	16,7
В возрасте 0–17 лет:	F20	447	441	-1,3	-21,3	43	54	25,6	-100,0
	F21	405	437	7,9	0	96	95	-1,0	0
	F20	189	212	12,2	-48,0	11	35	218,2	-100,0
из них 0–14 лет	F21	484	543	12,2	0	119	140	17,6	0
из них 15–17 лет	F20	258	229	-11,2	-11,6	32	19	-40,6	-100,0
Сельские жители									
Всего	F20				-78,6				-4,8
	F21				12,5				100,0
В возрасте 0–17 лет:	F20				-100,0				-100,0
	F21				-100,0				-100,0
	F20				-100,0				-100,0
из них 0–14 лет	F20				-100,0				-100,0
из них 15–17 лет	F20				-100,0				-100,0

Среди сельского населения КБР отмечено уменьшение первичной заболеваемости шизофренией, у детей и подростков – на 100 %. Выявлено повышение первичной заболеваемости шизотипическим расстройством в г. Москве и в КБР (см. табл. 2). Среди детского населения отмечено уменьшение данного показателя в г. Москве, в КБР случаи заболеваемости шизотипическим расстройством среди детей за анализируемый период отсутствовали. У сельских жителей КБР первичная заболеваемость шизотипическим расстройством увеличилась с одного случая в 2021 г. до двух в 2022 г.

Можно отметить общую тенденцию за 2021–2022 гг. увеличения общей заболеваемости аутизмом как в г. Москве, так и на территории КБР (табл. 3). Среди сельского населения КБР прирост показателя был более выраженным, особенно среди подростков в возрасте 15–17 лет. Количество впервые выявленных случаев аутизма в г. Москве повысилось, в КБР уменьшилось, в том числе среди сельского населения КБР.

Заключение

Отмечается прирост общей и первичной заболеваемости психическими заболеваниями за 2021 и 2022 гг. как в г. Москве, так и на территории КБР. Это может быть обусловлено улучшением организации психиатрической помощи, и, как следствие, выявлением большего числа пациентов с психическими расстройствами. Выявлено снижение общей и первичной заболеваемости шизофренией в г. Москве и в КБР, в то время как общая и первичная заболеваемость шизотипическим расстройством на обеих исследуемых территориях возросла. Проведенное исследование выявило ряд тенденций в распространенности и проблемы в диагностике шизофрении и шизотипического расстройства у пациентов детско-подросткового возраста г. Москвы и КБР. Наиболее заметным, особенно в последние два года, является диагностический перекося – уменьшение числа пациентов с диагнозом шизофрении (F20) и значительное увеличение числа пациентов с диагнозом шизотипического расстройства (F21). Это может быть связано с рядом причин: истинное сокращение заболеваемости шизофренией за счет со-

Таблица 3. Показатели общей заболеваемости аутизмом среди детей и подростков в г. Москве и в КБР за 2021–2022 гг.
Table 3. Indicators of the general incidence of autism among children and adolescents in Moscow and in the KBR for 2021–2022

Показатель	Общая заболеваемость					Первичная заболеваемость				
	г. Москва			КБР		г. Москва			КБР	
	2021 г.	2022 г.	Динамика, %	2021 г.	2022 г.	2021 г.	2022 г.	Динамика, %	2021 г.	2022 г.
	Динамика, %	Динамика, %	Динамика, %	Динамика, %	Динамика, %	Динамика, %	Динамика, %	Динамика, %	Динамика, %	Динамика, %
Всего	7599	9204	21,1	531	581	1081	1365	26,3	187	62
В возрасте 0–17 лет:	7216	8656	20,0	527	570	1076	1347	25,2	186	60
из них 0–14 лет	6584	7846	19,2	478	492	1056	1324	25,4	173	57
из них 15–17 лет	632	810	28,2	49	78	20	23	15,0	13	3
Сельские жители										
Всего				64	203				21	17
В возрасте 0–17 лет:				64	202				21	17
из них 0–14 лет				62	172				21	17
из них 15–17 лет				2	30				0	0

циальных улучшений; развитие в последние годы сети частных медицинских центров, в которые обращается большое число лиц с психическими расстройствами; тяжелые формы психических расстройств замещаются более легкими, с более легким течением и меньшими социальными последствиями; попыткой выставить «реабилитационный» диагноз.

Показатели первичной заболеваемости аутизмом среди детей и подростков имели тенденцию к динамическому приросту на территории г. Москвы и снижению в КБР. Проанализированная статистика отражает главным образом улучшения в скрининге и диагностике аутизма в детском возрасте на территории г. Москвы. Количество «поставленных» диагнозов напрямую коррелирует с осведомленностью профессионального сообщества о признаках РАС, с количеством обученных специалистов, с наличием формализованных процедур скрининга и диагностики и доступных в регионе современных услуг для семей, воспитывающих детей с РАС. Нельзя исключать гипердиагностику аутизма, поскольку диагноз устанавливается при проявлении отдельных симптомов, присущих этим расстройствам. Снижение показателя впервые выявленных случаев аутизма на территории КБР может быть обусловлено этнокультурными традициями и избеганием обращения к профильным специалистам.

Основной вывод заключается в том, что выявленные отличия в статистических показателях регионов свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения «зональной специфики». Исследование региональных особенностей динамики распространения психических расстройств необходимо для прогностической оценки их дальнейшего распространения в регионе и определения потребности в оказании соответствующих мер поддержки.

Список литературы

1. Панкова О.Ф., Радионов Д.С., Иванова С.М., Дорина И.В. Шизофрения и расстройства шизофренического спектра в клинике современной детской психиатрии (анализ госпитализаций в крупнейшую психиатрическую клинику Москвы). *Вопр. псих. здоровья детей и подростков*. 2019;19(4):47–56.
2. Kelleher I. Psychosis prediction 2.0: why child and adolescent mental health services should be a key focus for schizophrenia and bipolar disorder prevention research. *Br. J. Psychiatry*. 2023;222(5):185–187. doi: 10.1192/bjp.2022.193
3. Макушкин Е.В., Демчева Н.К. Динамика и сравнительный анализ детской и подростковой заболеваемости психическими расстройствами в

Российской Федерации в 2000–2018 годах. *Рос. психиатр. ж.* 2019;(4):4–15. doi: 10.24411/1560-957X-2019-11930

4. Макаров И.В. Психиатрия детского возраста. Руководство для врачей. СПб.: Наука и техника, 2019. 992 с.

5. Костюк Г.П., Шмуклер А.Б., Голубев С.А. Эпидемиологические аспекты диагностики шизофрении в Москве. *Соц. и клин. психиатрия.* 2017;27(3):5–9.

6. Мухарямова Л.М., Савельева Ж.В., Кузнецова И.Б., Гарапшина Л.Р. Аутизм в России: противоречивое поле диагностики и статистики. *Журнал исследований социальной политики.* 2021;19(3):437–450. doi: 10.17323/727-0634-2021-19-3-437-450

7. WHO. Autism. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>

8. Zeidan J., Fombonne E., Scora J., Ibrahim A., Durkin M.S., Saxena S., Yusuf A., Shih A., Elsabbagh M. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res.* 2022;15(5):778–790. doi: 10.1002/aur.2696

9. Autism rates by country in 2023. Available at: <https://wisevoter.com/country-rankings/autism-rates-by-country/>

10. Макушкин Е.В., Макаров И.В., Пашковский В.Э. Распространенность аутизма: подлинная и мнимая. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2019;119(2):80–86. doi: 10.17116/jnevro201911902180

11. Merten E.C., Cwik J.C., Margraf J., Schneider S. Overdiagnosis of mental disorders in children and adolescents (in developed countries). *Child. Adolesc. Psychiatry Ment Health.* 2017;11:5. doi: 10.1186/s13034-016-0140-5

12. Williams J.G., Higgins J.P., Brayne C.E. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch. Dis. Child.* 2006;91(1):8–15. doi:10.1136/adc.2004.062083

13. Пронина Л.А., Николаева Т.А. Показатели распространенности аутизма у детей 0–14 лет в Российской Федерации и федеральных округах в 2014–2015 гг. *Психическое здоровье детей страны – будущее здоровье нации: сб. тр. конф., Ярославль, 4–6 октября 2016 г. М.: ФМИЦПН им. В.П. Сербского, 2016. С. 322–323.*

References

1. Pankova O.F., Radionov D.S., Ivanova S.M., Dorina I.V. Schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in modern child and adolescent psychiatry (hospitalization's analysis at the largest moscow children's psychiatric hospital). *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detey i podrostkov = Mental Health of Children and Adolescents.* 2019;19(4):47–56. [In Russian].

2. Kelleher I. Psychosis prediction 2.0: why child and adolescent mental health services should be a key focus for schizophrenia and bipolar disorder prevention research. *Br. J. Psychiatry.* 2023;222(5):185–187. doi: 10.1192/bjp.2022.193

3. Makushkin E.V., Demcheva N.K. Dynamics and comparative analysis of child and adolescent incidence of mental disorders in the Russian Federation in the years 2000–2018. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal = Russian Journal of Psychiatry.* 2019;(4):4–15. [In Russian]. doi: 10.24411/1560-957X-2019-11930

4. Makarov I.V. Psychiatry of pediatric age. Manual for physicians. Saint-Petersburg: Science and Technology, 2019. 992 p. [In Russian].

5. Kostyuk G.P., Shmukler A.B., Golubev S.A. Epidemiological aspects of diagnosis of schizophrenia in Moscow. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya = Social and Clinical Psychiatry.* 2017;27(3):5–9. [In Russian].

6. Mukharjamova L.M., Saveleva Zh.V., Kuznetsova I.B., Garapshina L.R. Autism in Russia: a contradictory field of diagnostics and statistics. *Zhurnal issledovaniy sotsial'noy politiki = Journal of Social Policy Research.* 2021;19(3):437–450. [In Russian]. doi: 10.17323/727-0634-2021-19-3-437-450

7. WHO. Autism. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>

8. Zeidan J., Fombonne E., Scora J., Ibrahim A., Durkin M.S., Saxena S., Yusuf A., Shih A., Elsabbagh M. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res.* 2022;15(5):778–790. doi: 10.1002/aur.2696

9. Autism rates by country in 2023. Available at: <https://wisevoter.com/country-rankings/autism-rates-by-country/>

10. Makushkin E.V., Makarov I.V., Pashkovsky V.E. The prevalence of autism: genuine and imaginary. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(2):80–86. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro201911902180

11. Merten E.C., Cwik J.C., Margraf J., Schneider S. Overdiagnosis of mental disorders in children and adolescents (in developed countries). *Child. Adolesc. Psychiatry Ment Health.* 2017;11:5. doi: 10.1186/s13034-016-0140-5

12. Williams J.G., Higgins J.P., Brayne C.E. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch. Dis. Child.* 2006;91(1):8–15. doi:10.1136/adc.2004.062083

13. Pronina L.A., Nikolaeva T.A. Indicators of the prevalence of autism in children aged 0–14 years in the Russian Federation and federal districts in 2014–2015. *Mental health of children of the country – the future health of the nation: proc. conf., Yaroslavl, October 4–6, 2016. Moscow: Serbsky FMITSPN, 2016. P. 322–323. [In Russian].*

Информация об авторах:

Аттаева Лейла Жамаловна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1821-2760, e-mail: staff1@staffmsk6.ru

Макаров Игорь Владимирович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0176-3846, e-mail: ppsy@list.ru

Information about authors:

Leila Zh. Attaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1821-2760, e-mail: staff1@staffmsk6.ru

Igor V. Makarov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0176-3846, e-mail: ppsy@list.ru

Поступила в редакцию 06.12.2023

После доработки 31.01.2024

Принята к публикации 06.03.2024

Received 06.12.2023

Revision received 31.01.2024

Accepted 06.03.2024

Анализ эпидемиологических особенностей возраст-ассоциированных заболеваний (на примере болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, и сахарного диабета 2 типа) в 2011–2021 гг.: федеральный, окружной и региональный уровень

У.Р. Сагинбаев¹, В.В. Люцко², Т.А. Ахмедов¹, С.А. Рукавишникова¹

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии
197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

² Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения
127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Резюме

Возраст-ассоциированные заболевания (ВАЗ) остаются актуальной проблемой для лиц разных возрастных групп. В контексте недавно завершившейся пандемии COVID-19 отмечается ускорение процессов старения. С клинической точки зрения ранняя манифестация ВАЗ соответствует ускоренному старению. Исследование эпидемиологических особенностей ВАЗ в аспекте различных возрастных групп представляется весьма актуальным. Целью исследования явилось изучение эпидемиологических особенностей ВАЗ (на примере болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, и сахарного диабета 2 типа) на федеральном, окружном и региональном уровне. **Материал и методы.** В качестве материалов выступили статистические сборники Минздрава России за 2011–2021 гг. Проведена оценка уровня заболеваемости, тенденции, темпов прироста/снижения инцидентности, соотношения между заболеваемостью лиц старше трудоспособного возраста и взрослого населения (возрастной индекс заболеваемости, ВИЗ). Единицы наблюдения: болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением; сахарный диабет II типа. **Результаты и их обсуждение.** В 2011–2021 гг. наблюдалась неблагоприятная восходящая тенденция заболеваемости на федеральном (РФ), окружном (Северо-Западный федеральный округ) и региональном (г. Санкт-Петербург) уровне. Однако по темпам прироста заболеваемости и ВИЗ обнаружены особенности для рассмотренных нозологий: для болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, было характерно повышение ВИЗ, для сахарного диабета 2 типа – напротив, снижение ВИЗ («омоложение» возрастной патологии).

Ключевые слова: возраст-ассоциированные заболевания, заболеваемость, возрастной индекс заболеваемости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сагинбаев У.Р., e-mail: starosta-mpf@mail.ru

Для цитирования: Сагинбаев У.Р., Люцко В.В., Ахмедов Т.А., Рукавишникова С.А. Анализ эпидемиологических особенностей возраст-ассоциированных заболеваний (на примере болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, и сахарного диабета 2 типа) в 2011–2021 гг.: федеральный, окружной и региональный уровень. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):199–205. doi: 10.18699/SSMJ20240322

Analysis of epidemiological characteristics of age-associated diseases (hypertensive diseases and type 2 diabetes) in 2011–2021: federal, district and regional level

U.R. Saginbaev¹, V.V. Lyutsko², T.A. Akhmedov¹, S.A. Rukavishnikova¹

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology
197110, Saint-Petersburg, Dynamo ave., 3

² Central Research Institute for Healthcare Organization and Informatization
127254, Moscow, Dobrolyubova st., 11

Abstract

Age-associated diseases (AAD) remain an urgent issue for individuals of different age groups. In the context of the recently completed COVID-19 pandemic, there is an acceleration of aging processes. From a clinical point of view, the early manifestation of AAD corresponds to accelerated aging. The study of AAD epidemiological characteristics in the aspect of different age groups seems very relevant. Aim of the study was to investigate the epidemiological characteristics of AAD (on the example of hypertensive diseases and type 2 diabetes mellitus) at the federal, district and regional levels. **Material and methods.** The materials were the statistical collections of the Ministry of Health of Russia for 2011–2021. An assessment of the incidence rate, trend, rate of increase/decrease in incidence, the ratio of the incidence rate among people over working age to the incidence rate of the adult population (age-specific incidence index, ASII) was carried out. Units of observation: hypertensive diseases; type II diabetes mellitus. **Results and discussion.** In 2011–2021, an unfavorable upward trend in morbidity was observed at the federal (Russian Federation), district (the North-West Federal District) and regional (Saint-Petersburg) level. However, in terms of the rate of increase in morbidity and ASII, specific features were found for the considered nosologies: hypertensive diseases were characterized by an increase in ASII, and for type 2 diabetes, on the contrary, a decrease in VID (“rejuvenation” of AAD).

Key words: age-associated diseases, incidence, age-specific incidence index.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Correspondence author: Saginbaev U.R., e-mail: starosta-mpf@mail.ru

Citation: Saginbaev U.R., Lyutsko V.V., Akhmedov T.A., Rukavishnikova S.A. Analysis of epidemiological characteristics of age-associated diseases (hypertensive diseases and type 2 diabetes) in 2011–2021: federal, district and regional level. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):199–205. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240322

Введение

На протяжении последних десятилетий во всем мире наблюдается увеличение доли людей старшей возрастной группы. В Российской Федерации по состоянию на 2019 г. количество лиц старше 60 лет составило около 25,0 % [1]. Старение часто сопровождается развитием определенного фенотипа, присоединением особой группы патологий – возраст-ассоциированных заболеваний (ВАЗ). ВАЗ – гетерогенная группа патологий, вероятность развития которых повышается по мере старения организма и характеризуется следующими особенностями: преобладание хронических форм; полиморбидность; сокращение разнообразия нозологических форм; изменение патогенетических механизмов заболеваний и, как следствие, атипичное течение [2]. К наиболее типичным представителям ВАЗ относятся гипертензивная (гипертоническая) болезнь, сахарный диабет 2 типа (СД2), сенильная катаракта, первичная открытоугольная глаукома, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ряд злокачественных новообразований [3, 4].

В контексте недавно завершившейся пандемии COVID-19 многие исследователи отмечают ускорение процессов старения [5]. С клинической точки зрения ранняя манифестация ВАЗ соответствует ускоренному старению. Более того, раннее развитие возрастной патологии, в свою очередь, способствует раннему формированию гериатрических синдромов. Изучение эпидемиологических особенностей ВАЗ в аспекте различных воз-

растных учетно-статистических групп (взрослое население (ВН), население старше трудоспособного возраста (СТВ)) представляется наиболее доступным и весьма актуальным. Следует отметить, что в соответствии с пенсионной реформой в статистических материалах с 2020 г. изменился возрастной диапазон СТВ, что учитывалось при проведении настоящего исследования.

Цель исследования – изучить эпидемиологические особенности ВАЗ (на примере болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, и СД2) на федеральном, окружном и региональном уровне.

Материал и методы

В качестве материалов выступили официальные статистические сборники Минздрава России за 2011–2021 гг., которые послужили источником информации по количеству впервые заболевших лиц (в абсолютных значениях) и уровню заболеваемости (в относительных значениях) среди лиц старше трудоспособного возраста и взрослого населения Российской Федерации (федеральный уровень), Северо-Западного федерального округа (СЗФО – окружной уровень) и г. Санкт-Петербурга (СПб. – региональный уровень) [6–17].

Выполнено комплексное эпидемиологическое исследование, включающее расчет уровня заболеваемости (Y_i), сглаженного показателя заболеваемости и тенденции (Y_t). С целью описания тенденции вычисляли темп прироста/

Таблица 1. Уровень и ВИЗ БПКД среди населения разных возрастных групп РФ, СЗФО и СПб. в 2011–2021 гг.

Table 1. Incidence and age-specific incidence index of hypertensive diseases among the population of different age groups of the Russian Federation, Northwestern Federal District and Saint-Petersburg in 2011–2021

Год	РФ			СЗФО			СПб.		
	Yi(ВН)	Yi(СТВ)	ВИЗ	Yi(ВН)	Yi(СТВ)	ВИЗ	Yi(ВН)	Yi(СТВ)	ВИЗ
2011	715	891,8	1,2473	558,6	667,8	1,1955	455,2	680,1	1,4941
2012	710,5	931,9	1,3116	515,6	626,2	1,2145	388,3	627	1,6147
2013	750	965,9	1,2879	472,8	674,6	1,4268	358,4	648,3	1,8089
2014	846,5	1093,5	1,2918	518	734,5	1,4180	429,9	722,8	1,6813
2015	1107,5	1462,06	1,3201	926,4	1318,91	1,4237	1105,7	1906,93	1,7246
2016	1180,9	1613,68	1,3665	962,6	1522,26	1,5814	1140,7	2102,74	1,8434
2017	1201,3	1576,91	1,3127	977	1337,93	1,3694	1018,4	1538,26	1,5105
2018	1309,3	1722,2	1,3154	886,5	1178,1	1,3289	796,2	1280,7	1,6085
2019	1472,2	2005,9	1,3625	1178,2	1541,9	1,3087	991,9	1638,9	1,6523
2020	1170,9	1642,5	1,4028	985,7	1602,8	1,6261	1181,7	2148,1	1,8178
2021	1240,8	1851,5	1,4922	1106,6	1631	1,4739	1555,8	2539,6	1,6323

снижения инцидентности (Тпр/сн), также рассчитывали соотношение уровня заболеваемости среди лиц старше трудоспособного возраста и взрослого населения (возрастной индекс заболеваемости, ВИЗ), темп прироста/снижения ВИЗ (Тпр/сн(ВИЗ)). Анализ проводился по следующим единицам наблюдения: 1 – болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (БПКД), и 2 – сахарный диабет II типа (инсулин-независимый сахарный диабет, СД2).

Результаты и их обсуждение

Инцидентность БПКД неуклонно возрастала во всех рассмотренных территориях независимо от возраста (табл. 1). Значение ВИЗ, превышающее 1, свидетельствует о поздней манифестации

заболевания (ассоциация патологии со старшим возрастом). Для СД2 была характерна менее выраженная неблагоприятная восходящая тенденция заболеваемости (табл. 2). Величина ВИЗ для СД2 была выше, чем для БПКД, что свидетельствует о сравнительно более позднем развитии диабета относительно гипертонии на популяционном уровне.

Как видно из табл. 3, на федеральном, окружном и региональном уровне по всем рассмотренным нозологиям был характерен положительный темп прироста: для БПКД – выраженный, для СД2 – умеренный. Обращают на себя внимание особенности изменения ВИЗ БПКД и СД2: в первом случае он увеличивался, в последнем – уменьшался («омоложение» заболевания).

Таблица 2. Уровень заболеваемости и ВИЗ СД2 среди населения РФ, СЗФО и СПб. в 2011–2021 гг.

Table 2. Incidence and age-specific incidence index of type 2 diabetes among the population of the Russian Federation, the Northwestern Federal District and Saint-Petersburg in 2011–2021

Год	РФ			СЗФО			СПб.		
	Yi(ВН)	Yi(СТВ)	ВИЗ	Yi(ВН)	Yi(СТВ)	ВИЗ	Yi(ВН)	Yi(СТВ)	ВИЗ
2011	253,8	503,1	1,9823	222,6	439,9	1,9762	198,3	406,7	2,0509
2012	270,4	540,1	1,9974	232,1	471,3	2,0306	216,8	431,8	1,9917
2013	269,2	519,2	1,9287	231,6	434	1,8739	194,7	393,6	2,0216
2014	268,9	500,4	1,8609	248,4	450,3	1,8128	176,9	333,6	1,8858
2015	275,7	509,5	1,8480	294,2	541	1,8389	255,7	533,3	2,0856
2016	265,2	481,8	1,8167	304,7	552	1,8116	342,4	654	1,9100
2017	284,1	510,5	1,7969	296,4	550,7	1,8580	325,6	660,6	2,0289
2018	292,7	532,4	1,8189	279,6	507,2	1,8140	253,4	498,9	1,9688
2019	320,2	576,9	1,8017	299,6	525,5	1,7540	239,6	475	1,9825
2020	257	469,8	1,8280	240,5	451	1,8753	206,4	404	1,9574
2021	276,2	517,4	1,8733	262	464,8	1,7740	246,3	452	1,8352

Таблица 3. Показатели темпа прироста/снижения заболеваемости и ВИЗ для БПКД и СД2 в 2011–2021 гг. на различных территориях**Table 3.** Indicators of the rate of increase/decrease in morbidity and age-specific incidence index for hypertensive diseases and type 2 diabetes mellitus in 2011–2021 at different territories

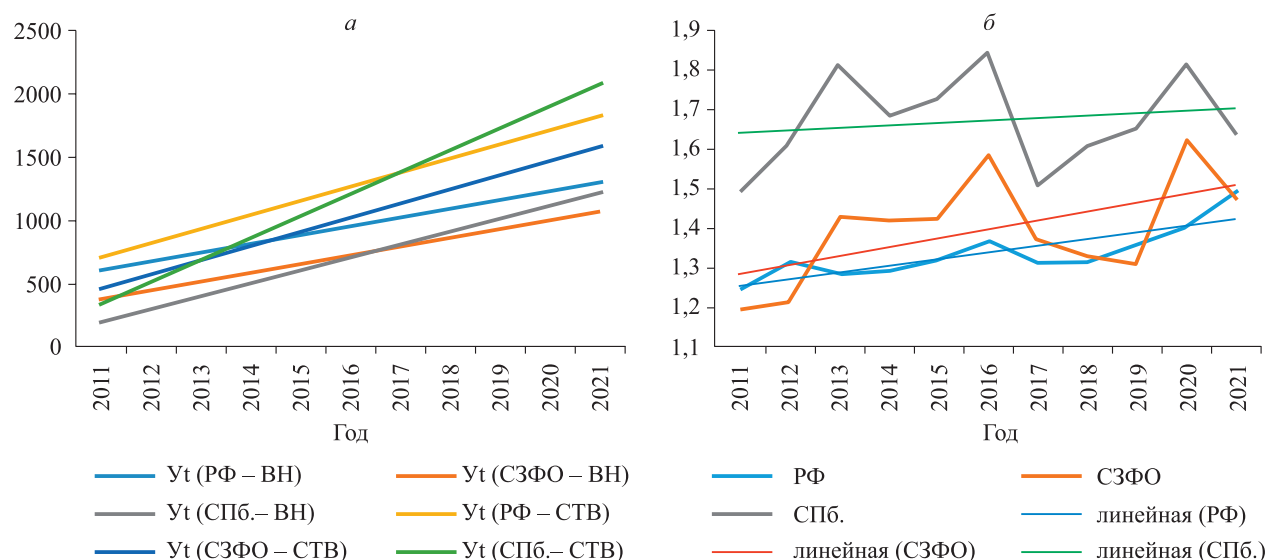
Территория	БПКД			СД2		
	Тпр/сн(ВН)	Тпр/сн(СТВ)	Тпр/сн(ВИЗ)	Тпр/сн(ВН)	Тпр/сн(СТВ)	Тпр/сн(ВИЗ)
РФ	7,32	8,72	1,40	0,97	0,06	–0,93
СЗФО	9,43	10,92	1,76	1,88	0,91	–1,06
СПб.	14,27	14,37	0,40	2,31	1,71	–0,62

Линии тренда заболеваемости БПКД двух возрастных групп «расходятся» (рис. 1, а). Так, угловой коэффициент k , прямой для тенденции заболеваемости среди всего взрослого населения РФ, составил 69,6, среди старшей возрастной группы – 110,3, для СЗФО – соответственно 68,4 и 111,2, для СПб. – 102,0 и 173,6. Обнаруженные закономерности свидетельствуют о большем ускорении заболеваемости среди лиц СТВ, нежели взрослого населения в целом, что было характерно для всех рассматриваемых территорий. При этом ВИЗ имел восходящую динамику, свидетельствуя о повышении возраста манифестации заболевания (рис. 1, б).

Линии тренда заболеваемости СД2 двух возрастных групп «сходятся» (рис. 2, а). Угловой коэффициент k , прямой для тенденции заболеваемости среди всего взрослого населения РФ, составил 2,43, среди старшей возрастной группы – 0,26, для СЗФО – соответственно 4,54 и 4,01, для

СПб. – 5,05 и 7,43. Обнаруженные закономерности свидетельствуют о большем ускорении заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, нежели индивидов СТВ, что также было характерно для всех рассматриваемых территорий. При этом ВИЗ имел нисходящую динамику, свидетельствуя о снижении возраста манифестации заболевания («омоложения» заболевания) (рис. 2, б).

На примере рассмотренных заболеваний видно, что ВАЗ на всех территориальных уровнях имеют возрастающую тенденцию заболеваемости, что не противоречит литературным данным [18]. В то же время темп прироста инцидентности среди лиц разных возрастных групп различается. Так, в отношении СД2 среди лиц старше трудоспособного возраста он меньше, чем среди взрослого населения в целом. Кроме того, средний темп прироста ВИЗ для данной нозологии характеризовался отрицательным значением, т.е. ВИЗ снижался. Сочетание описанных признаков соот-

**Рис. 1.** Линии тренда заболеваемости (на 100 000 населения соответствующего возраста) (а) и динамика возрастного индекса заболеваемости (б) (в условных единицах) БПКД в 2011–2021 гг. на различных территориях**Fig. 1.** Trend lines of incidence (per 100,000 age-matched population) (a) and dynamics of the age-specific incidence index (in arbitrary units) (b) of hypertensive diseases in 2011–2021 at different territories

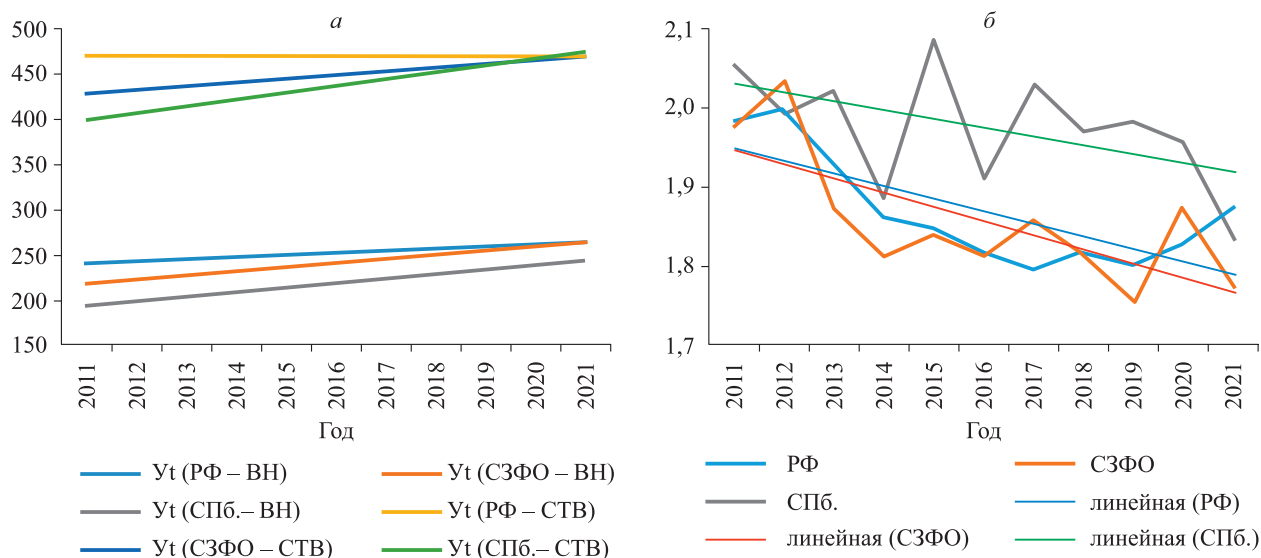


Рис. 2. Линии тренда заболеваемости (на 100 000 населения соответствующего возраста) (а) и динамика возрастного индекса заболеваемости СД2 (б) в 2011–2021 гг. на различных территориях

Fig. 2. Incidence trend lines (per 100,000 age-matched population) (a) and dynamics of the age-specific incidence index of type 2 diabetes in 2011–2021 in different territories

ветствует уменьшению возраста манифестации заболевания, т.е. «омоложению» ВАЗ. Несколько иная картина наблюдалась в отношении БПКД. Так, уровень заболеваемости данной нозологией увеличивался, однако в данном случае темп прироста заболеваемости среди лиц СТБ, напротив, был выше. Кроме того, средний темп прироста ВИЗ также свидетельствует о его увеличении, т.е. «омоложения» БПКД за рассмотренный отрезок времени не наблюдалось.

На примере рассмотренных заболеваний видно, что изучение ВАЗ у лиц разных возрастов остается актуальной задачей, при этом необходимо учитывать не только интенсивность заболеваемости, но и ее возрастной индекс. Так, на рост заболеваемости БПКД, скорее всего, влиял фактор, в равной степени воздействующий на лиц разных возрастов (соответственно, у лиц СТБ, как группы риска, темп прироста заболеваемости был выше). В случае с СД2 факторы риска больше оказывали влияние (или были более специфичны) на лиц трудоспособного возраста, чем и обусловлен относительно больший темп прироста и «омоложение» заболевания на популяционном уровне. В качестве примера можно привести неправильное питание (фаст-фуд, стрит-фуд и т.п.) и, как следствие, избыточный вес и инсулинорезистентность среди людей трудоспособного возраста. Важно отметить, что в рамках федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» принят ряд мер, направленных на формирование здорового образа жизни, приверженности рациональному питанию, предупреждение

ожирения, что составляет основу первичной профилактики СД2.

Подобная комплексная оценка особенностей уровня, динамики заболеваемости, темпов прироста/снижения, ВИЗ дает крайне ценную информацию не только для практической гериатрии, но и для фундаментальной геронтологии. С одной стороны, высокий уровень заболеваемости с восходящей тенденцией сами по себе обуславливают актуальность проблемы, однако дополнительная оценка ВИЗ позволяет «сузить» круг факторов риска, рассмотреть патофизиологические аспекты вопроса на популяционном уровне.

Заключение

Таким образом, ВАЗ остаются актуальной проблемой для лиц разных возрастных групп. В 2011–2021 гг. наблюдалась неблагоприятная восходящая тенденция заболеваемости на федеральном (РФ), окружном (СЗФО) и региональном (СПб.) уровне. Однако по темпам прироста заболеваемости и ВИЗ обнаружены особенности: для БПКД было характерно повышение ВИЗ, у лиц с СД2 он, напротив, снижался (наблюдалось «омоложение» ВАЗ).

Список литературы

1. Здравоохранение в России. 2021: статистический сборник. М.: Росстат, 2021. 171 с.
2. Dartigues J.F., Bourdonnec K.L., Tabuete M., LeGoff M., Helmer C., Avila-Funes J.A., Coureau G., Feart C., Peres K., Genuer R., Leten-

neur L., Amieva H., Proust-Lima C. Co-occurrence of geriatric syndromes and diseases in the general population: assessment of the dimensions of aging. *J. Nutr. Health Aging*. 2022;26(1):37–45. doi: 10.1007/s12603-021-1722-3

3. Francheachi C., Garagnani P., Morsiani C., Conte M., Santoro A., Grignolio A., Monti D., Capri M., Salvioli S. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front. Med (Lausanne)*. 2018;5:61. doi: 10.3389/fmed.2018.00061

4. Lee J.S. Cellular senescence, aging and age-related disease: Special issue of BMB Reports in 2019. *BMB Rep*. 2019;52(1):1–2. doi: 10.5483/BMBRep.2019.52.1.002

5. Guo X., Franco O.H., Laine J.E. Accelerated ageing in the COVID-19 pandemic: A dilemma for healthy ageing. *Maturitas*. 2022;157:68–69. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.12.009

6. Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Кантеева А.Н., Гладких Т.Е., Щербакова Г.А. Заболеваемость взрослого населения России в 2012 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2013. 164 с.

7. Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Кантеева А.Н., Гладких Т.Е., Щербакова Г.А. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2012 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2013. 183 с.

8. Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Огрызко Е.В., Голубев Н.А., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Гладких Т.Е., Щербакова Г.А., Семенова Т.А. Заболеваемость взрослого населения России в 2014 году. Статистические материалы. Ч. III. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2015. 160 с.

9. Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Огрызко Е.В., Голубев Н.А., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Гладких Т.Е., Щербакова Г.А., Семенова Т.А. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2014 году. Статистические материалы. Ч. VIII. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2015. 183 с.

10. Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Гладких Т.Е., Щербакова Г.А., Семенова Т.А. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2015 году. Статистические материалы. Ч. III. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2016. 169 с.

11. Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Гладких Т.Е., Щербакова Г.А., Семенова Т.А. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2015 году. Статистические материалы. Ч. VII. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2016. 184 с.

12. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Ч. III. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2018. 160 с.

13. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2017 году. Статистические материалы. Ч. VII. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2018. 183 с.

14. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2019 году. Ч. IV. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2020. 160 с.

15. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2019 году. Статистические материалы. Ч. VIII. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2020. 183 с.

16. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В. Заболеваемость взрослого населения России в 2021 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. 164 с.

17. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2021 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. 185 с.

18. Шляфер С.И. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста Российской Федерации. *Соврем. пробл. здравоохран. и мед. статистики*. 2014;(1):15–28.

References

1. Healthcare in Russia. 2021: Statistical compendium. М.: Rosstat, 2021. 171 p. [In Russian].

2. Dartigues J.F., Bourdennec K.L., Tabue-Teguio M., Le Goff M., Helmer C., Avila-Funes J.A., Coureau G., Feart C., Peres K., Genuer R., Letenneur L., Amieva H., Proust-Lima C. Co-occurrence of geriatric syndromes and diseases in the general population: assessment of the dimensions of aging. *J. Nutr. Health Aging*. 2022;26(1):37–45. doi: 10.1007/s12603-021-1722-3

3. Francheachi C., Garagnani P., Morsiani C., Conte M., Santoro A., Grignolio A., Monti D., Capri M., Salvioli S. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front. Med (Lausanne)*. 2018;5:61. doi: 10.3389/fmed.2018.00061

4. Lee J.S. Cellular senescence, aging and age-related disease: Special issue of BMB Reports in 2019. *BMB Rep.* 2019;52(1):1–2. doi: 10.5483/BMBRep.2019.52.1.002
5. Guo X., Franco O.H., Laine J.E. Accelerated ageing in the COVID-19 pandemic: A dilemma for healthy ageing. *Maturitas.* 2022;157:68–69. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.12.009
6. Aleksandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Kanteeva A.N., Gladkikh T.E., Shcherbakova G.A. Incidence of adult population of Russia in 2012. Statistical materials. Moscow: Minzdrav of Russia, 2013. 164 p. [In Russian].
7. Aleksandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Kanteeva A.N., Gladkikh T.E., Shcherbakova G.A. Incidence of the population older than working age (from 55 years old for women and from 60 years old for men) in Russia in 2012. Statistical materials. Moscow: Minzdrav of Russia, 2013. 183 p. [In Russian].
8. Aleksandrova G.A., Polikarpov A.V., Ogryzko E.V., Golubev N.A., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Gladkikh T.E., Shcherbakova G.A., Semenova T.A. Incidence of adult population of Russia in 2014. Statistical materials. Pt. III. Moscow: Minzdrav of Russia, 2015. 160 p. [In Russian].
9. Aleksandrova G.A., Polikarpov A.V., Ogryzko E.V., Golubev N.A., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Gladkikh T.E., Shcherbakova G.A., Semenova T.A. Incidence of the population older than working age (from 55 years old for women and from 60 years old for men) in Russia in 2014. Statistical materials. Pt. VIII. Moscow: Minzdrav of Russia, 2015. 183 p. [In Russian].
10. Aleksandrova G.A., Polikarpov A.V., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Gladkikh T.E., Shcherbakova G.A., Semenova T.A. Incidence of the adult population of Russia in 2015. Statistical materials. Pt. III. Moscow: Minzdrav of Russia, 2016. 169 p. [In Russian].
11. Aleksandrova G.A., Polikarpov A.V., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Gladkikh T.E., Shcherbakova G.A., Semenova T.A. Incidence of population older than working age (from 55 years old for women and from 60 years old for men) in Russia in 2015. Statistical materials. Pt. VII. Moscow: Minzdrav of Russia, 2016. 184 p. [In Russian].
12. Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A. Incidence of the adult population of Russia in 2017. Statistical materials. Pt. III. Moscow: Minzdrav of Russia, 2018. 160 p. [In Russian].
13. Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A. Incidence of the population older than working age (from 55 years old for women and from 60 years old for men) in Russia in 2017. Statistical materials. Pt. VII. Moscow: Minzdrav of Russia, 2018. 183 p. [In Russian].
14. Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A., Polikarpov A.V. Incidence of adult population of Russia in 2019. Statistical materials. Pt. IV. Moscow: Minzdrav of Russia, 2020. 160 p. [In Russian].
15. Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A., Polikarpov A.V. Incidence of the population over working age (from 55 years old for women and from 60 years old for men) in Russia in 2019. Statistical materials. Pt. VIII. Moscow: Minzdrav of Russia, 2020. 183 p. [In Russian].
16. Kotova E.G., Kobayakova O.S., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Shelepova E.A., Polikarpov A.V. Incidence of the adult population of Russia in 2021. Statistical materials. Moscow: Minzdrav of Russia, 2022. 164 p. [In Russian].
17. Kotova E.G., Kobayakova O.S., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Shelepova E.A., Polikarpov A.V. Incidence of the population older than working age in Russia in 2021. Statistical materials. Moscow: Minzdrav of Russia, 2022. 185 p. [In Russian].
18. Shlyfer S.I. The incidence of the population is older than the working age of the Russian Federation. *Sovremennye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current problems of health care and medical statistics.* 2014;(1):15–28. [In Russian].

Сведения об авторах:

Сагинбаев Урал Ринатович, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9709-1882, e-mail: starosta-mpf@mail.ru
Люцко Василий Васильевич, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2114-8613, e-mail: vasily_l@mail.ru
Ахмедов Тимур Артыкович, д.б.н., ORCID: 0000-0002-3105-4322, e-mail: timaxm@mail.ru
Рукавишникова Светлана Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-3105-4322, e-mail: kdlb2@yandex.ru

Information about the authors:

Ural R. Saginbaev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9709-1882, e-mail: starosta-mpf@mail.ru
Vasily V. Lyutsko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2114-8613, e-mail: vasily_l@mail.ru
Timur A. Akhmedov, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-3105-4322, e-mail: timaxm@mail.ru
Svetlana A. Rukavishnikova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-3105-4322, e-mail: kdlb2@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.12.2023

После доработки 10.01.2024

Принята к публикации 11.03.2024

Received 07.12.2023

Revision received 10.01.2024

Accepted 11.03.2024

Казначеев Влаиль Петрович

(к 100-летию со дня рождения)



17 июля 2024 г. исполняется 100 лет со дня рождения выдающегося российского ученого, академика РАН (РАМН, АМН СССР), доктора медицинских наук, профессора Влаиля Петровича Казначеева.

Влаиль Петрович Казначеев родился в г. Томске в семье служащих. В 1942 г. окончил среднюю школу в г. Новосибирске и был призван в ряды Красной Армии. В составе лыжного десантного батальона Ярославского пехотного училища был переброшен на Сталинградский фронт, где получил ранение. Вскоре Влаиль Петрович стал начальником секретной части Ярославского пехотного училища, затем заведом штаба полка, командиром взвода 1676-го артиллерийского полка 3-го Украинского фронта, с которым прошел по территории Украины, Румынии, Югославии и Австрии. За десять дней до Победы, 28 апреля 1945 года, Влаиль Петрович вновь был ранен и сильно

контузен. Ранение было тяжелым, он долгое время находился на излечении в различных госпиталях и был комиссован.

С 1945 по 1950 г. В.П. Казначеев студент, с 1950 по 1964 г. – ординатор, ассистент, доцент, профессор кафедры факультетской терапии, с 1964 по 1971 г. – ректор Новосибирского государственного медицинского института. В 1954 г. В.П. Казначеев защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Роль центральной нервной системы в проницаемости кровеносных капилляров при некоторых физиологических состояниях», в 1963 г. – докторскую диссертацию на тему: «Основные ферментативные процессы в патологии и клинике ревматизма». В 1969 г. В.П. Казначеев избран членом-корреспондентом, в 1971 – действительным членом Академии медицинских наук СССР.

В связи с необходимостью обеспечения трудовыми ресурсами развивающейся промышленности в Сибири и на Севере решением Президиума Совета Министров (Протокол № 17 от 6 мая 1970 г.) и приказом Министра здравоохранения № 545 от 10 августа 1970 г. в г. Новосибирске был организован Сибирский филиал Академии медицинских наук СССР и первый академический институт медико-биологического профиля – Институт клинической и экспериментальной медицины (ИКЭМ). Первым председателем филиала и директором института стал инициатор организации филиала в Сибири академик АМН В.П. Казначеев. Идея создания единого в Сибири Центра медико-биологических наук была поддержана академиком Михаилом Алексеевичем Лаврентьевым.

Новому академическому институту были определены следующие основные направления научной деятельности: изучение физиологических, биологических и иммунологических изменений в организме человека в процессе адаптации; разработка систем профилактики и лечения острых и хронических заболеваний различных систем организма, возникающих в процессе адаптации.

В 1972 г. ИКЭМ был утвержден головным учреждением по проблеме союзного значения «Физиология и патология механизмов адаптации человека в различных климато-географических и производственных регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера». В 1973 г. по поручению Совета Министров СССР

и Президиума Академии медицинских наук учеными ИКЭМ под руководством академика В.П. Казначеева была подготовлена комплексная целевая межрегиональная программа «Адаптация человека», на ее основе разработаны научные принципы сохранения и развития здоровья человека в экстремальных условиях, выявлены подходы к управлению адаптивными процессами, апробированы методы ранней диагностики, профилактики и коррекции нарушений процессов адаптации.

Логическим продолжением огромного творческого этапа работ по адаптации явилась проблема экологии человека и взаимодействия человека и внешней среды. Важные обобщения по этой многолетней работе содержатся в монографиях: «Очерки теории и практики экологии человека», «Здоровье нации. Просвещение. Образование», «Проблемы сфинкса XXI века» и других.

Особое место в творчестве В.П. Казначеева занимали исследования, касающиеся информационных процессов в биосистемах, достижения в этой области опубликованы в таких монографиях, как «Очерки о природе живого вещества и интеллекта на планете Земля» (переведена на английский язык и опубликована в Германии), «Мысли о будущем. Интеллект, голографическая Вселенная Козырева», «Вопросы новой космогонии».

Академик РАМН В.П. Казначеев – автор 850 научных работ, в том числе 52 монографий, 15 патентов на изобретения и открытия. Под его руководством защищено 30 докторских и 52 кандидатские диссертации.

Творческие идеи Влаиля Петровича получили поддержку и развитие в различных научных и медицинских учреждениях нашей страны. Ему присуждены Международная премия Дж. Хилдеса по Северной медицине, премия им. Н.И. Пирогова за цикл работ «Системные механизмы адапционно-компенсаторных реакций при действии на организм экологических факторов Сибири и Севера».

Длительное время В.П. Казначеев был членом Президиума СО РАМН, председателем различных научных советов АМН и проблемных комиссий по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера, а также многократно представлял отечественную медицинскую науку на различных международных форумах.

Государство высоко оценило заслуги В.П. Казначеева, наградив его двумя орденами «Трудового Красного Знамени», двумя орденами

«Отечественной войны II степени», орденами «Знак Почета» и «Дружбы народов», орденом «За заслуги перед отечеством» IV степени и восемью медалями.

Его заслуги перед отечественной и мировой наукой высоко оценила и научная общественность. Он был действительным членом Петровской академии наук и искусств, Международной славянской академии. Международным Межакадемическим Союзом В.П. Казначеев был удостоен высшей награды «Звезда Вернадского» I-й степени, Биографическим обществом Кембриджского Университета ему присвоено звание «Международный человек года» (1997–1998 гг.) и «Международный человек тысячелетия». За фундаментальные разработки в области экологии человека Международным Комитетом Кавалеров Императорских наград (Прага) в 2008 г. он награжден Орденом Креста Святого равноапостольного князя Владимира «Польза, Честь, Слава», за выдающийся вклад в понимание живого вещества и биофизических свойств воды им получен диплом фонда Ж. Бенвениста (Франция, 2013).

Академик РАМН В.П. Казначеев являлся почетным гражданином города Новосибирска, почетным профессором Новосибирского государственного медицинского университета. В 2020 г. Сибирское отделение РАН впервые объявило конкурс работ молодых ученых на соискание премий имени выдающихся ученых СО РАН, в том числе премии имени В.П. Казначеева, за работы в области общей патологии и фундаментальной медицины

В.П. Казначеев был удивительно одаренным человеком, сумевший реализовать себя не только в науке, но и в поэзии. Им опубликовано четыре поэтических сборника: «Что истина» (1994), «Надежда» (1999), «Между прошлым и будущим» (2004), «Дорога жизни» (2009). Его размышления о космической сущности человека, природе и любви несут огромный заряд жизни, помогают людям приобщаться ко всему самому высокому, чистому и светлому на Земле.

Сотрудники Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины – правопреемника Института клинической и экспериментальной медицины, бессменным директором которого в течение 28 лет был Влаиль Петрович Казначеев, всегда будут беречь и хранить память об этом выдающемся российском ученом, организаторе медицинской академической науки в Сибири, мыслителе и поэте!