

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№ 3

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

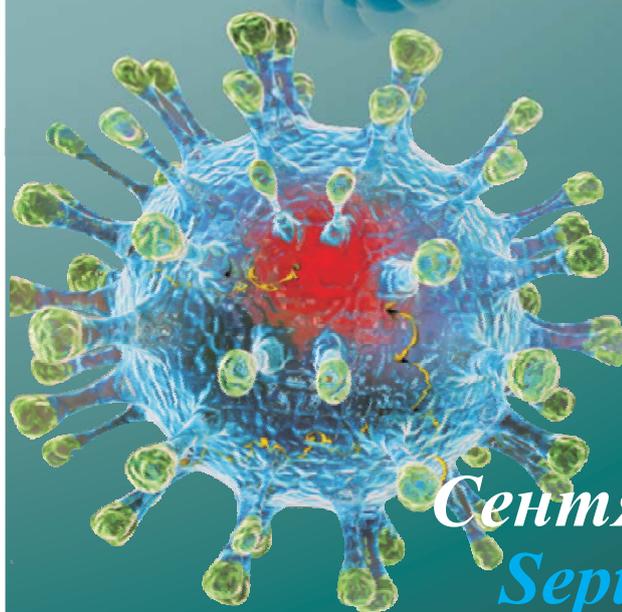
Гиппократ

16+

ISSN 1609-2163



9 771609 216000 >



**НЕТ
COVID-19**

**Сентябрь, 2022
September, 2022**

**К статье авторов: Н.А. Горянная, Н.И. Ишекова, Л.А. Шаренкова.
«Особенности психоэмоционального состояния у пациентов разных возрастных групп на фоне реабилитации после эндопротезирования тазобедренного сустава»
(С. 67–70)**

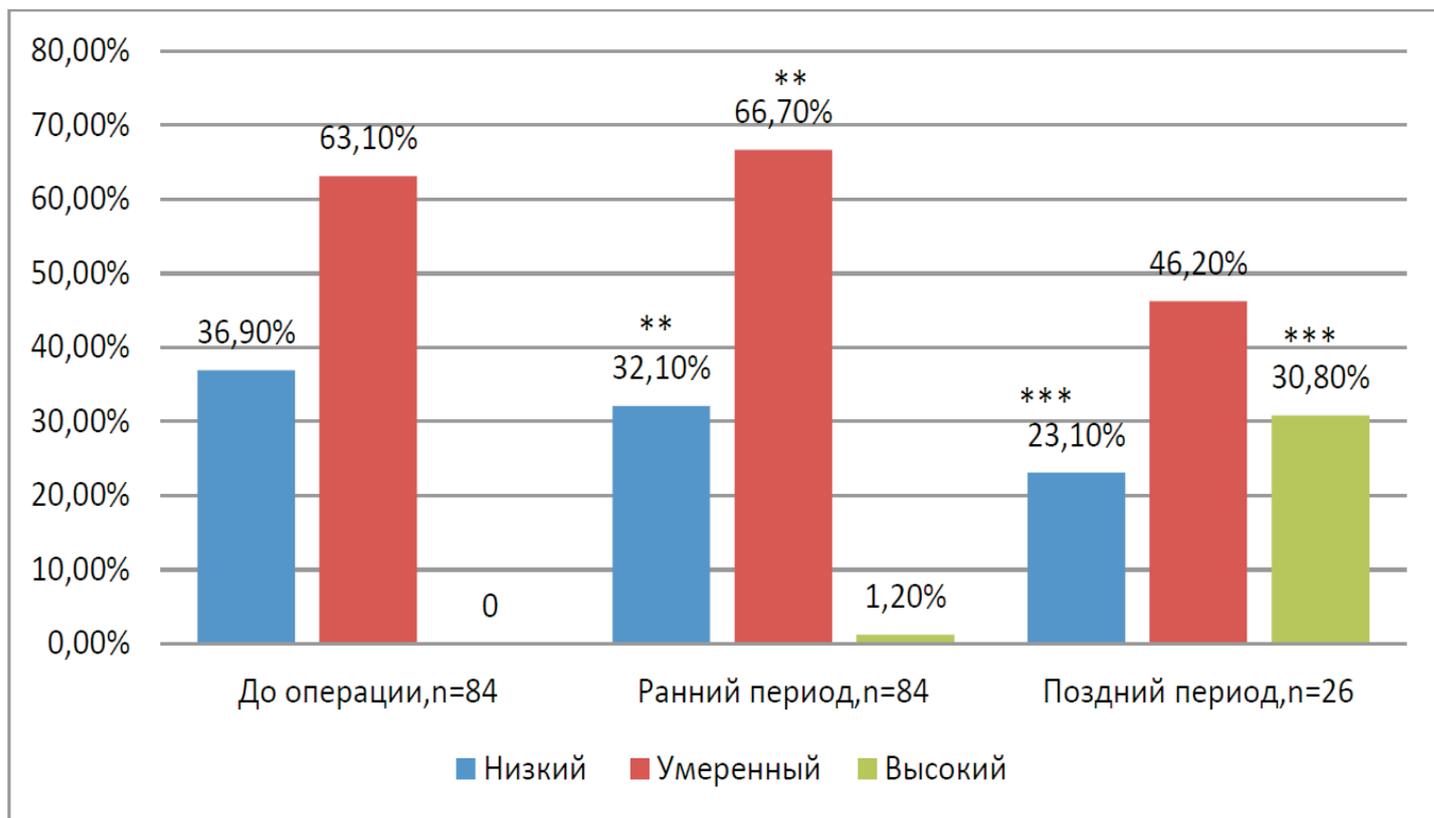


Рис. 1. Динамика уровня личностной тревожности в возрастной группе до 60 лет

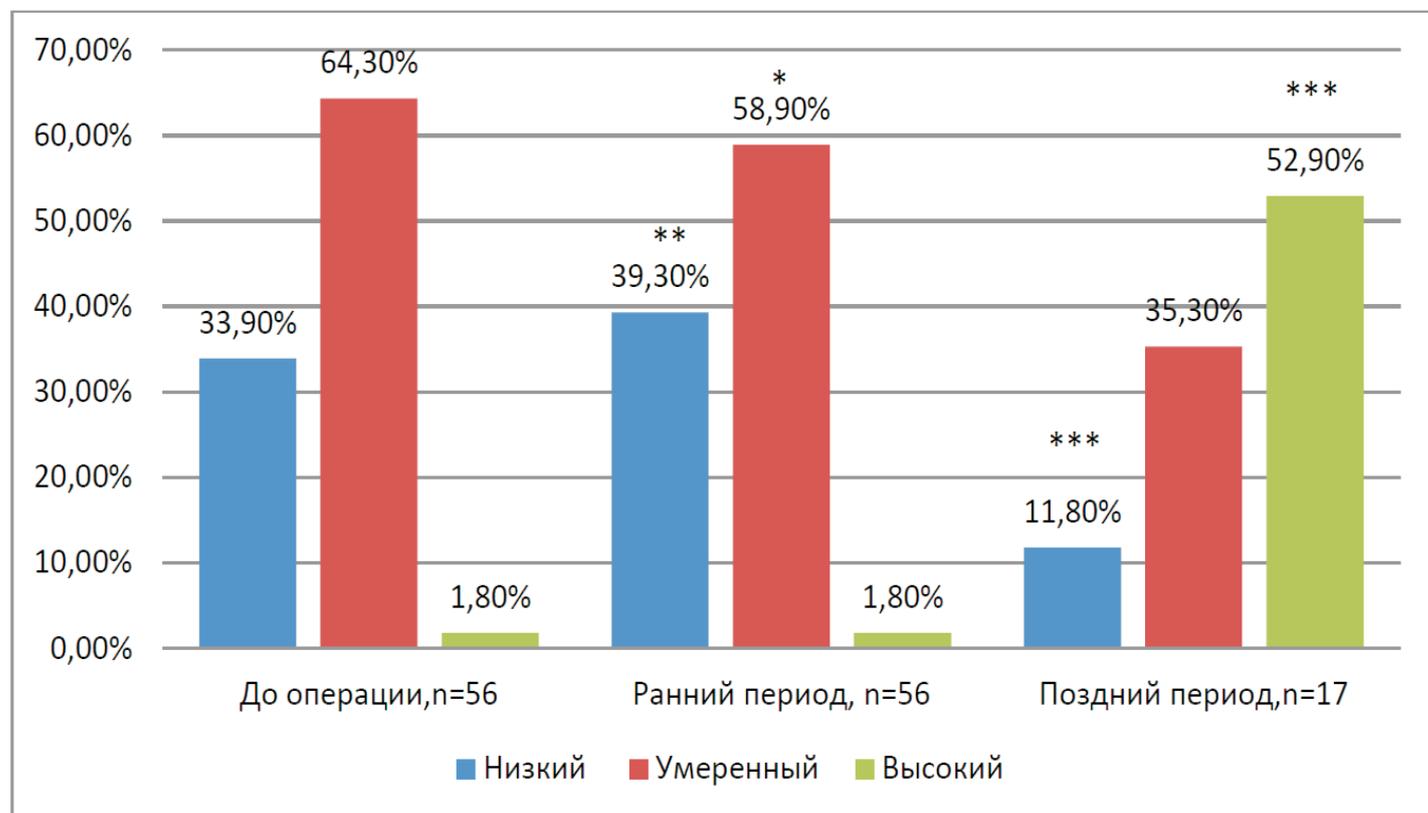


Рис. 2. Динамика уровня личностной тревожности в возрастной группе 60 лет и старше

DOI 10.24412/1609-2163

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

© 2022

Индекс 72895
Объединенного
Каталога
«Пресса России»

Том 29, № 3, 2022

**Периодический
теоретический и
научно-практический
журнал**

Постановлением № 227 Правительства РФ от 20 апреля 2006 г. журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований (докторских и кандидатских) по медицинским и биологическим наукам. Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ от 20.07.2022 г. п. 515. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор РИНЦ 2021 – 0,990; двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников 2021 – 1,233, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (США), Semantic Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».

Журнал основан в июле 1994 года в г. Тула.

Выходит 4 раза в год

(Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-76897 от 11 октября 2019 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций)

УЧРЕДИТЕЛИ ЖУРНАЛА:

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

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:

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

Главный редактор:

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

Зам. главного редактора:

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

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

Общественный совет:

Грязев Михаил Васильевич – д.т.н., проф. (Тула);

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

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

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

Ответственный секретарь: Е.В. Дронова

Редактор: Е.В. Дронова

Перевод: И.С. Данилова

Компьютерная верстка, правка

и дизайн оригинал-макета обложки: Е.В. Дронова

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д. 12;

ТулГУ, мединститут, тел.: (4872) 73-44-73,

e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,

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

Адрес издательства и типографии ТулГУ

300012, г. Тула, пр. Ленина, 95

Подписано в печать 23.09.2022.

Дата выхода в свет 29.09.2022.

Формат бумаги 70/100 1/16

Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6

Тираж 1000

Заказ 190у

Цена свободная.

Редакционная коллегия:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Хабаров Сергей Вячеславович – д.м.н., проф., (Тула);

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

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

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

Цыганков Борис Дмитриевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

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

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

Редакционный совет:

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

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

Зарубина Татьяна Васильевна – д.м.н., проф. (Москва);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Volume 29, № 3, 2022

**Periodic Theoretical and Scientific –
Practical Journal**

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency – PI FS77-50121 from 04.06.2012 and proved by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation from 20.07.2022. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index: the two-year impact factor of 2021 is 0,990; The two-year impact factor, citing from all sources, is 1,233, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (USA), Semantic Scholar and Scientific electronic library «CyberLeninka».

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

FOUNDERS OF THE JOURNAL:

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

SCIENTIFIC SUPPORT:

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

Editor-in-Chief:

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

Deputy Editor-in-Chief:

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

Public council:

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

Responsible secretary: E.V. Dronova

Editor E.V. Dronova

Translation I.S. Danilova.

Computer layout, editing and design of the original layout of the cover

E.V. Dronova

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

Tula, Smidovich St., Bld. 12; Tula State University,
300012, phone: +7 (4872) 73-44-73,
e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
website: <http://vnmt.ru> (english),
<http://medtsu.tula.ru> (russian).

Editorial Board:

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

Editorial Council:

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

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Н.С. Кононенко, П.В. Ткаченко, Ю.А. Воробьева, А.А. Несмачная.** Влияние стрессовых нагрузок в анамнезе на проявление нарушений зрения 5
- В.К. Шамрей, В.В. Нечипоренко, В.М. Лыткин, С.А. Зун, А.Н. Ятманов.** О философской, культуральной и клинической трактовках некоторых ключевых понятий суицидологии (обзор литературы) 9
- С.В. Хабаров, Н.А. Стерликова.** Мелатонин и его роль в циркадной регуляции репродуктивной функции (обзор литературы) 17
- Б.Н. Котив, Б.Ю. Гумилевский, Ф.В. Иванов.** Современные представления о сепсисе (обзор литературы) 32
- М.А. Мельникова, В.И. Рузов, Р.Х. Гимаев, Р.Р. Миннабетдинова, Р.Р. Хайруллин, М.В. Фролова.** Взаимосвязь выраженности атерогенной дислипидемии с постинфарктным ремоделированием сердца у мужчин, перенесших коронарную реваскуляризацию 38
- В.В. Казакова, П.А. Ярцев, Д.А. Благовестнов, И.И. Кирсанов, М. Драйер.** Персонализированный подход в лечении пациентов со срединными грыжами живота 42
- В.М. Ганузин, Л.И. Мозжухина, О.В. Кисельникова, Г.С. Маскова.** Влияние университетской среды на качество жизни и приверженность студентов-юношей здоровому образу жизни в период их адаптации к учебе 47
- В.Г. Ившин.** Первый опыт лечения больных с опухолевой механической желтухой без госпитализации в стационар 51

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- А.М. Морозов, С.В. Жуков, М.А. Беляк, Ю.А. Замана, Ю.Е. Минакова.** Оценка воспалительной реакции у крыс (обзор литературы) 56
- Е.В. Гладкова, И.А. Мамонова, В.Ю. Ульянов.** Патогенетические аспекты иммунной регуляции процессов ремоделирования костной ткани в дебюте первичного остеоартроза коленных суставов 63

Н.А. Горянная, Н.И. Ишекова, Л.А. Шаренкова. Особенности психоэмоционального состояния у пациентов разных возрастных групп на фоне реабилитации после эндопротезирования тазобедренного сустава 67

Р.А. Зубавленко, С.В. Белова, А.П. Давыдов, В.Ю. Ульянов. Влияние фармакобиологических препаратов на развитие посттравматического остеоартроза 71

Д.А. Пожилов, Т.А. Румянцева, Д.А. Накибулла, Л.С. Агаджанова. Реакция астроцитарной глии на острое нейротоксическое воздействие у крыс разного возраста 78

А.В. Торгунакова, В.И. Минина, А.Н. Глушков, О.А. Соболева, Е.А. Астафьева, А.А. Яковлева, В.Ю. Буслаев, Я.А. Савченко, М.Л. Баканова. Изучение полиморфизма генов репарации ДНК и клеточного цикла в формировании предрасположенности к развитию рака молочной железы 83

М.В. Лущик, А.В. Макеева, О.Н. Остроухова, В.И. Болотских, А.К. Наговицин. Применение фотоплетизмографии для оценки состояния микроциркуляторного русла в качестве метода диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы 91

Д.Х. Оганесян, В.Б. Брин, О.Т. Кабисов. Влияние витамина Е и мелатонина на гемодинамические эффекты интрагастрального поступления хрома и перекисное окисление липидов 96

Т.А. Денисюк, О.С. Лосицкая, А.Ю. Григорьян. Эндотелиальная дисфункция при синдроме системного воспалительного ответа: эффективность фармакотерапии с использованием ингибиторов β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктазы 100

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

К.О. Туценко, А.Н. Наркевич, В.Г. Абрамов. Анализ активности радиофармпрепарата ^{18}F -ДОПА для дифференциальной диагностики экстропирамидных патологий 105

РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

CONTENTS	Page		
SECTION I. CLINICAL MEDICINE			
N.S. Kononenko, P.V. Tkachenko, Yu.A. Vorobyova, A.A. Nesmachnaya. The effect of stress loads in the anamnesis on the visual impairment manifestations	5	N.A. Goryannaya, N.I. Ishekova, L.A. Sharenkova. Features of the psychoemotional state in patients of different age groups on the background of rehabilitation after hip replacement	67
V.C. Shamrey, V.V. Nechiporenko, V.M. Lytkin, S.A. Zun, A.N. Yatmanov. About philosophical, cultural and clinical interpretations of some key concepts of suicidology (literature review)	9	R.A. Zubavlenko, S.V. Belova, A.P. Davydov, V.Yu. Ulyanov. Impact of pharmacobiological substances on posttraumatic osteoarthritis progression	71
S.V. Khabarov, N.A. Sterlikova. Melatonin and its role in circadian regulation of reproductive function (literature review)	17	D.A. Pozhilov, T.A. Rumyantseva, D.A. Nakibulla, L.S. Agadzhanova. Response of astrocytic glia to acute neurotoxic effect in rats of different ages	78
B.N. Kotiv, B.Y. Gumilevsky, F.V. Ivanov. Modern ideas about sepsis (literature review)	32	A.V. Torgunakova, V.I. Minina, A.N. Glushkov, O.A. Soboleva, E.A. Astafeva, A.A. Yakovleva, V.Yu. Buslaev, Y.A. Savchenko, M.L. Bakanova. Studying the role of DNA repair gene polymorphism and the cell cycle in formation of predisposition to the development of breast cancer	83
M.A. Melnikova, V.I. Ruzov, R.Kh. Gimaev, R.R. Minnabetdinova, R.R. Khairullin, M.V. Frolova. Interconnection of the intensity of the atherogenic dyslipidemia with post-infarction heart remodelling in men under coronary revascularization	38	M.V. Lushchik, A.V. Makeeva, O.N. Ostroukhova, V.I. Bolotskikh, A.K. Nagovitsin. The use of photoplethysmography for assessing microvascular bed as a method for diagnostic diseases of cardiovascular system	91
V.V. Kazakova, P.A. Yartsev, D.A. Blagovestnov, I.I. Kirsanov, M. Drajer. Personalized approach in the treatment of patients with median abdominal hernias	42	D.Kh. Oganesyanyan, V.B. Brin, O.T. Kabisov. The effect of vitamin E and melatonin on the hemodynamic effects of intragastric chromium intake and lipid peroxidation	96
V.M. Ganuzin, L.I. Mozhukhina, O.V. Kiselnikova, G.S. Maskova. The influence of the university environment on the quality of life and the commitment of young students to a healthy lifestyle during their adaptation to study	47	T.A. Denisjuk, O.S. Lositskaya, A.Yu. Gri-goryan. Endothelial dysfunction in systemic inflammatory response syndrome: efficacy of combined therapy of β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA-reductase inhibitors	100
V.G. Ivshin. The first experience in the treatment of patients with tumoral mechanical jaundice without hospitalization in the hospital	51	SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY	
SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES			
A.M. Morozov, S.V. Zhukov, M.A. Belyak, Yu.A. Zamana, Yu.E. Minakova. Assessment of the inflammatory response in rats (literature review)	56	K.O. Tutsenko, A.N. Narkevich, V.G. Abramov. Analysis of the activity of the radiopharmaceutical ^{18}F -DOPA for the differential diagnosis of extrapyramidal disorders	105
E.V. Gladkova, I.A. Mamonova, V.Yu. Ulyanov. Pathogenetic features of bone remodeling immune regulation in the onset of primary knee osteoarthritis	63	SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES	

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Section I

CLINICAL MEDICINE

УДК: 612.825 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-5-8 EDN N1NBXS



ВЛИЯНИЕ СТРЕССОВЫХ НАГРУЗОК В АНАМНЕЗЕ НА ПРОЯВЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ЗРЕНИЯ

Н.С. КОНОНЕНКО, П.В. ТКАЧЕНКО, Ю.А. ВОРОБЬЕВА, А.А. НЕСМАЧНАЯ

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, 305004, Россия

Аннотация. Актуальность. Длительный психический стресс может привести к ухудшению зрения и усугубить ситуацию при его снижении. Фактически, постоянное психическое напряжение и повышенный уровень кортизола негативно влияют на глаза и мозг из-за дисбаланса автономной нервной системы (симпатической) и сосудистой дезрегуляции, следовательно, сильные эмоциональные перегрузки также могут быть одной из основных причин заболеваний зрительной системы, таких как глаукома и оптическая невралгия и др. Хотя стресс является известным фактором риска, его причинная роль в развитии или прогрессировании определенных нарушений зрительной системы исследована недостаточно. **Целью исследования** является изучение закономерностей влияния стресса у человека на функциональное состояние зрительной сенсорной системы. **Материалы и методы исследования.** Определение уровня стресса проводили стандартным методом по В.Ю. Щербатых. Наличие или отсутствие нарушений зрения оценивали по заключению врача-офтальмолога из выписок медицинских карт. **Результаты и их обсуждения.** Корреляционный анализ между показателем «Наличие нарушения зрения» и характеристикой «Наличие стресса и нервных перегрузок» выявил статистически значимые связи ($p < 0,05$). Соответственно, были выявлены тесные корреляционные взаимоотношения между нарушением со стороны зрительного анализатора и состоянием стресса у исследуемых. **Заключение.** На основании полученных результатов можно предположить существование устойчивых нейронных связей между орбитофронтальными отделами коры головного мозга и корковым представителем зрительного анализатора, характеризующиеся взаимовлиянием.

Ключевые слова: стресс, нарушение зрения, влияние стресса на организм.

THE EFFECT OF STRESS LOADS IN THE ANAMNESIS ON THE VISUAL IMPAIRMENT MANIFESTATIONS

N.S. KONONENKO, P.V. TKACHENKO, YU.A. VOROBYOVA, A.A. NESMACHNAYA

FSBEI HE «Kursk State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
K. Marx Str., 3, Kursk, 305004, Russia

Abstract. Relevance. Prolonged mental stress can lead to deterioration of vision and aggravate the situation of it decreases. In fact, constant mental stress and elevated cortisol levels negatively affect the eyes and brain due to an imbalance of the autonomic nervous system (sympathetic) and vascular dysregulation, therefore, severe emotional overload can also be one of the main causes of diseases of the visual system, such as glaucoma and optic neuropathy, etc. Although stress is a known risk factor, its role in the development or progression of certain disorders of the visual system has not been sufficiently investigated. **The research purpose** is to study the patterns of the influence of stress in humans on the functional state of the visual sensory system. **Materials and methods of research.** Determination of the stress level was carried out by the standard method according to V.Y. Shcherbatykh. The presence or absence of visual impairment was assessed according to the conclusion of an ophthalmologist from medical card statements. **Results and its discussions.** Correlation analysis between the indicator "Presence of visual impairment" and the characteristic "Presence of stress and nervous overload" revealed statistically significant connections ($p < 0.05$). Accordingly, a close correlation relationship was revealed between the visual analyzer disorder and the state of stress in the subjects. **Conclusion.** Based on the obtained results, we assume the existence of stable neural connections between the orbitofrontal parts of the cerebral cortex and the cortical representation of the visual analyzer characterized by mutual influence.

Keywords: stress, visual impairment, the effect of stress on the body.

Введение. Г. Селье ещё в начале XX века поставил задачу описать довольно специфический ответ организма на различные критические и даже кризисные факторы. Стресс – это естественная физиологическая

реакция человеческого организма на любые раздражители, вызывающие данное состояние – состояние давления, натяжения, напряжения, усилия и т.п. [13].

Стресс можно рассматривать как фактор, положительно влияющий на организм, так и как агент негативного воздействия. Проблема изучения влияния стресса на организм привлекла пристальное внимание множества специалистов, связанных с науками о жизни, и сегодня не вызывает сомнений, что стресс генерирующие факторы приводят к возникновению различных заболеваний. Известно, что обучение в школе или в вузе является фактором стресса поскольку требует концентрации памяти, внимания в условиях ограниченного времени и эмоционального напряжения. При этом возникающие трудности с академической успеваемостью усиливают негативное состояние [11,18]. Сегодня в психологии и психофизиологии выделяют такое понятие как «синдром компьютерного зрения», вызванный постоянным использованием компьютера и проявляющийся высоким эмоциональным напряжением, нарушениями со стороны центральной нервной системы и конечно зрения [12,14,20,21].

Длительное перенапряжение и волнение могут нанести вред здоровью, вызывая необратимые патологические состояния практически всех органов и систем [3,4,12,13,17,19]. Довольно опасной и распространенной проблемой как у взрослых, так и у детей, является проблема снижения остроты зрения [5].

Пребывание человека в ситуации стресса приводит к активации симпатно-адреналовой системы и изменениям в когнитивной сфере. Повышение в крови гормонов катехоламиновой группы может привести к потере периферического зрения [3].

По некоторым оценкам экспертов, во всем мире около 285 миллионов человек имеют нарушения зрения, в их числе 39 миллионов слепых. В отличие от аномалий рефракции, вызванных заболеваниями роговицы или хрусталика, которые могут быть исправлены оптическими средствами или хирургическим вмешательством, заболевания, поражающие зрительную нервную систему (сетчатку, зрительный нерв, мозг) считаются необратимыми [2,6].

Потеря зрения и слепота безусловно приводят к психическому стрессу, как результату или следствию заболевания. Далее сам стресс будет являться причиной возникновения и прогрессирования потери зрения. Эта причинно-следственная связь была не достаточно подробно и систематически рассмотрена, несмотря на ее актуальность для изучения патофизиологии некоторых «глазных» заболеваний с поражением нервной системы [1,15].

Длительность воздействия стрессорного фактора будет обуславливать тяжесть возникающей патологии центральной нервной системы и зрения в виде aberrаций, нервных тиков, повышения внутриглазного давления и мигрени [3,10,16].

В тоже время существует мнение, что управление стрессом может помочь активировать остаточное зрение и его восстановление, дополняя современные

подходы к предотвращению дальнейшей его ослабления и усилению реабилитационных воздействий по тренировке сенсорной системы и стимуляция мозговой активности [9].

Цель исследования – изучение закономерностей влияния стрессового состояния человека на функциональное состояние зрительной сенсорной системы.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились в лаборатории физиологии сенсорных систем и психофизиологии НИИ физиологии, объединенного с однопрофильной кафедрой ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

В исследовании на основе добровольного информированного согласия приняли участие обучающиеся в возрасте от 18 до 22 лет, в количестве 80 человек (40 испытуемых мужского пола и 40 женского). Определение уровня стресса проводили по В.Ю. Щербатых. Метод реализуется посредством опросника, который включает в себя 4 блока по выявлению эмоциональных и физиологических симптомов, а также поведенческих и интеллектуальных признаков стресса. За каждый положительный ответ начисляется балл, по итогу считается сумма и проводится интерпретация результата в соответствии со шкалой. По итогам анкетирования респонденты были разделены на две группы: испытывают и не испытывают стресс и нервные перегрузки [20]. Наличие или отсутствие нарушений зрения оценивали по заключению врача-офтальмолога из выписок медицинских карт.

Статистический анализ проводился с использованием программы *StatTech v. 2.6.5* (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10).

Результаты и их обсуждение. Анализ медицинских карт и выписок врача офтальмолога показал, что 30 % испытуемых (24 человека) имеют нарушение зрения, проявляющиеся миопией разной степени выраженности, у 70% (56 человек) такие нарушения отсутствовали.

Проведение теста по В.Ю. Щербатых выявило, что 45% (36 человек) испытывали стресс и нервные перегрузки в различной степени, в то время как оставшиеся 55% (44 человека) подобных состояний не испытывали.

Проведенный корреляционный анализ между показателем «Наличие нарушения зрения» характеристикой «Наличие стресса и нервных перегрузок» показал наличие статистически значимой прямой положительной связи ($p < 0,05$).

Установлено, что в группе испытуемых не испытывавших нервных перегрузок выявлено 20,5% (9 человек)

имеют нарушение зрения в анамнезе, в то время как 79,5% (35 человек) таких нарушений не выявлено (рис.).

У лиц, подвергавшихся стрессорным воздействиям в 41,7% случаев (15 человек) в анамнезе имеются нарушения зрения, при этом у 58,3% (21 человек) не отмечено патологии со стороны зрительной сенсорной системы.

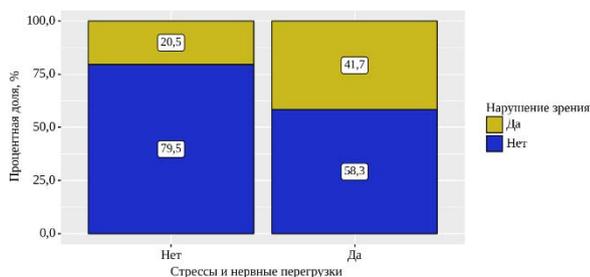


Рис. Соотношение показателя «Наличие нарушение зрения» и характеристики «Наличие стресса и нервных перегрузок»

Оценивая возможные механизмы нарушения зрения при стрессе можно предположить, что преобладание проблемы с аккомодацией глаза, свидетельствует о неэффективной работе цилиарной мышцы и цианновой связки [7]. Известно, что иннервация этих структур осуществляется периферическими постганглионарными волокнами, отходящими от цилиарного ганглия. Центры управления расположены в латеральном ядре Эрдингера-Вестфалия и медиальном ядре Перля ствола мозга. От зрительных центров информация поступает к этим ядрам, которые и регулируют состояние тонуса аппарата аккомодации [7,8]. В то же время ключевым звеном в нейрофизиологии стресса является лимбическая система и здесь важным моментом представляются ее связи со стволовыми структурами по средством медиального передне-мозгового пучка который иррадирует начиная от септальной и орбитофронтальной областей коры через гипоталамус к ретикулярной формации ствола мозга [8,12].

Заключение. Таким образом, исходя из полученных результатов исследования влияния стресса на нарушение зрения, можно предположить существование устойчивых нейронных связей между орбитофронтальными отделами коры головного мозга и зрительными центром, которые оказывают влияние друг на друга. В виду этого, путем регуляции стрессового состояния и нивелирования стрессовых факторов у студентов, можно влиять на прогрессирование заболеваний глазного аппарата, проводя корректирующие и предупреждающие мероприятия, а также разрабатывать реабилитационные программы по восстановлению зрения.

Литература / References

1. Алпатов А.С. Возрастная макулярная дегенерация. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 270 с. / Alpatov AS. Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya [Age-related macular degeneration]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. Russian.

2. Амиров А.Н., Токинова Р.Н., Мингазова Э.И. Порядок и стандарты оказания офтальмологической помощи детям. М.: Умный доктор, 2015. 977 с. / Amirov AN, Tokinova RN, Mingazova EI. Poryadok i standarty okazaniya oftalmologicheskoy pomoshchi detyam [Procedure and standards for the provision of ophthalmic care to children]. Moscow: Umnyy doktor; 2015. Russian.

3. Аракелов Г.Г. Стресс и его механизмы // Вестник Московского ун-та. Сер. 14. Психология. 1995. №4. С. 54–62 / Arakelov GG. Stress i ego mekhanizmy [Stress and its mechanisms]. Vestnik Moskovskogo un-ta. Ser. 14. Psikhologiya. 1995;4:54-62. Russian.

4. Бодров В.А. Психологический стресс: к проблеме его преодоления // Проблемы психологии и эргономики. 2001. № 4. С. 43–52 / Bodrov VA. Psikhologicheskii stress: k probleme ego preodoleniya [Psychological stress: to the problem of its transformation]. Problemy psikhologii i ergonomiki. 2001;4:43-52. Russian.

5. Бодров В.А. Психологический стресс: развитие и преодоление. М.: ПЕРСЭ, 2006. 523 с. / Bodrov VA. Psikhologicheskii stress: razvitiye i preodolenie [Psychological stress: development and overcoming]. Moscow: PERSE; 2006. Russian.

6. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром "сухого глаза" и заболевания глазной поверхности. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 458 с. / Brzheskiy VV, Egorova GB, Egorov EA. Sindrom "sukhogo glaza" i zabolevaniya glaznoy poverkhnosti. Klinika, diagnostika, lechenie [Dry eye syndrome and diseases of the ocular surface. Clinic, diagnostics, treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. Russian.

7. Дегтярев В.П., Сорокина Н.Д. Нормальная физиология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 480 с. / Degtyarev VP, Sorokina ND. Normal'naya fiziologiya: uchebnik [Normal Physiology: A Textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. Russian.

8. Ерофеев Н.П. Физиология центральной нервной системы. СПб. СпецЛит, 2017. 176 с. / Erofeev NP. Fiziologiya tsentral'noy nervnoy sistemy [Physiology of the central nervous system]. SPb. SpetsLit; 2017. Russian.

9. Красильникова И.В. Воздействие электромагнитных излучений на орган зрения в процессе трудовой деятельности // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2016. Т. 4, № 3. С. 46–47 / Krasil'nikova IV. Vozdeystvie elektromagnitnykh izlucheniya na organ zreniya v protsesse trudovoy deyatel'nosti [The effect of electromagnetic radiation on the organ of vision in the process of labor activity]. Vestnik soveta molodykh uchennykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti. 2016;4(3):46-7. Russian.

10. Осипова И.В., Пырикова Н.В., Антропова О.Н. Влияние психосоциального стресса на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин // Кардиология. 2014. № 3. С. 42–45 / Osipova IV, Pyrikova NV, Antropova ON. Vliyanie psikhosotsial'nogo stressa na faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy u muzhchin [The effect of psychosocial stress on risk factors for cardiovascular diseases in men]. Kardiologiya. 2014;3:42-5. Russian.

11. Пешков О.В., Шаманова А.Ю., Вдовиченко М.В. Факторы успешной учебы студентов вуза // Бюллетень северного государственного медицинского университета. 2010. № 1. С. 123–124 / Peshkov OV, Shamanova AYU, Vdovichenko MV. Faktory uspeshnoy ucheby studentov vuza [Factors of successful study of university students]. Byulleten' severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2010;1:123-4. Russian.

12. Потехина Ю.П., Филатов Д.С. Роль лимбической системы в генезе психовисцеросоматических расстройств // Российский остеопатический журнал. 2017. №1-2. С. 78–87 / Potekhina YuP, Filatov DS. Rol' limbicheskoy sistemy v geneze psikhovistserosomaticheskikh rasstroystv [The role of the limbic system in the genesis of psychoviscerosomatic disorders]. Rossiyskiy osteopatcheskiy zhurnal. 2017;1-2:78-87. Russian.

13. Решетова П.С., Золотухина А.А., Соболева Е.В. Стресс как фактор снижения качества зрения // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2018. №3. С. 49–51 / Reshetova PS, Zolotukhina AA, Soboleva EV. Stress kak faktor snizheniya kachestva zreniya [Stress as a factor in reducing the quality of vision]. Vestnik soveta molodykh uchennykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti. 2018;3:49-51. Russian.

14. Решетова П.С., Семенова П.А., Соболева И.И. Влияние стресса на снижение зрения // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2016. №3. С. 78–81 / Reshetova PS, Semenova PA, Soboleva II. Vliyanie stressa na snizhenie zreniya [The effect of stress on vision loss]. Vestnik soveta molodykh uchennykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti. 2016;3:78-81. Russian.

15. Синг, Арун Д. Ультразвуковая диагностика в офтальмологии: моногр. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 917 с. / Sing, Arun D. Ul'trazvukovaya diagnostika v oftal'mologii: monogr. [Ultrasound diagnostics in ophthalmology: monogr]. Moscow: MEDpress-inform; 2015. Russian.

16. Фортигина Ю.А., Коваленко Ю.А., Казанцев А.Д. Влияние стресса на орган зрения // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017. №4. С. 110–112 / Fortygina YuA, Kovalenko YuA, Kazantsev AD. Vliyaniye stressa na organ zreniya [The effect of stress on the organ of vision]. Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti. 2017;4:110-2. Russian.

17. Хадарцев А.А., Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Веденеев В.В. Место общей теории систем в когнитивных исследованиях // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 31–47 / Khadartsev AA, Es'kov VV, Bashkatova YuV, Vedeneev VV. Mesto obshchey teorii sistem v kognitivnykh issledovaniyakh [The Place of General Systems Theory in Cognitive Research]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;2:31-47. Russian.

18. Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Профессиональный стресс (механизмы развития, диагностика и коррекция проявлений): монография. Тула: Изд-во ТулГУ, 2020. 192 с. / Khadartsev AA, Tokarev AR. Professional'nyy stress (mekhanizmy razvitiya, diagnostika i korrektsiya proyavleniy): monografiya [Occupational stress (mechanisms of development, diagnosis and correction of manifestations): monograph]. Tula: Izd-vo TulGU; 2020. Russian.

19. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf> (дата обращения 30.09.2015). DOI: 10.12737/13378 / Khadartsev AA, Fudin NA. Psikhoemotsional'nyy stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korrektsii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and possibilities of correction (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. E-edition. 2015[cited 2015 Sep 30];3:[about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. DOI: 10.12737/13378.

20. Щербатых Ю.В. Психология стресса и методы коррекции. 2-е изд. СПб.: Питер, 2012. 256 с. / Shcherbatykh YuV. Psikhologiya stressa i metody korrektsii. 2-e izd. [Psychology of stress and methods of correction. 2nd ed.]. SPb.: Pi-ter; 2012. Russian.

21. A comparison of symptoms after viewing text on a computer screen and hard copy / Chu C. [et al.] // Ophthalmic Physiol. Opt. 2011. Vol. 31, №1. P. 29–32 / Chu C, et al. A comparison of symptoms after viewing text on a computer screen and hard copy. Ophthalmic Physiol. Opt. 2011;31(1):29-32.

Библиографическая ссылка:

Кононенко Н.С., Ткаченко П.В., Воробьева Ю.А., Несмачная А.А. Влияние стрессовых нагрузок в анамнезе на проявление нарушений зрения // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 5–8. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-5-8. EDN NIHBXS.

Bibliographic reference:

Kononenko NS, Tkachenko PV, Vorobyova YuA, Nesmachnaya AA. Vliyaniye stressovykh nagruzok v anamneze na proyavleniy zreniya [The effect of stress loads in the anamnesis on the visual impairment manifestations]. Journal of New Medical Technologies. 2022;3:5-8. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-5-8. EDN NIHBXS. Russian.

УДК: 616.89-008.441.44 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-9-16 EDN KPHGOV



О ФИЛОСОВСКОЙ, КУЛЬТУРАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАКТОВКАХ
НЕКОТОРЫХ КЛЮЧЕВЫХ ПОНЯТИЙ СУИЦИДОЛОГИИ
(обзор литературы)

В.К. ШАМРЕЙ*, В.В. НЕЧИПОРЕНКО*, В.М. ЛЫТКИН*, С.А. ЗУН*, А.Н. ЯТМАНОВ**

*ФГБОУ Военно-медицинская Академия, ул. Акад. Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия

**Военный учебно-научный центр Военно-морского флота «Военно-морская академия»,
Ушаковская наб., д. 17/1, г. Санкт-Петербург, 197045, Россия, e-mail: yan20220@mail.ru

Аннотация. Введение. Философские, культуральные и клинические аспекты суицидологии привлекали активное внимание специалистов в этой области на всем длительном пути ее становления в качестве самостоятельного научного направления. **Цель исследования** – провести анализ философских, культуральных и клинических трактовок таких ключевых понятий суицидологии как отношение к смерти и о соотношении состояния сознания и суицида. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы публикации по данной теме. **Результаты и их обсуждение.** Рассматривается отношение к смерти и самоубийству в разных культурах и с учётом многочисленных «мифов о смерти», концепции и теории суицидов. Биопсихосоциальный подход к изучению самоубийства, согласно которому суицидальное поведение обуславливается взаимодействием биологических, психологических и социальных факторов, действующих на человека, в настоящее время становится общепризнанным, однако, назревает необходимость дополнения этой триады духовно-нравственной составляющей с ее обращением к религиозным постулатам. Самосознание является интегральной характеристикой личности, показателем уровня её адаптации и стиля поведенческих ответов в кризисной ситуации. Решение проблемы самоубийства заключается в разработке достоверных методик, позволяющих качественно и количественно определить характер нарушения самосознания, и в получении новых данных о состоянии самосознания у совершивших суицидальные действия. Предполагается, что при суицидальном поведением у психически здоровых людей имеет место кратковременное изменение сознания, у лиц с пограничной патологией – сужение сознания, а у психически больных его дезорганизация. **Заключение.** Сформулированные в работе некоторые дискуссионные вопросы суицидологии отражают адекватное авторское понимание научной ситуации, в которой намного легче поставить вопросы, нежели дать на них соответствующие ответы. Тем не менее, очевидно, что любая дискуссия при наличии исследовательского интереса может рассматриваться как обнадеживающий этап в решении совместными усилиями той или иной актуальной для общества проблемы, примером которой является современная суицидология.

Ключевые слова: самоубийство, суицидология, смерть, самосознание, суицидальное поведение, биопсихосоциальный подход.

ABOUT PHILOSOPHICAL, CULTURAL AND CLINICAL INTERPRETATIONS
OF SOME KEY CONCEPTS OF SUICIDODOLOGY
(literature review)

V.C. SHAMREY*, V.V. NECHIPORENKO*, V.M. LYTKIN*, S.A. ZUN*, A.N. YATMANOV**

*Military Medical Academy, Acad. Lebedeva Str., 6, St. Petersburg, 194044, Russia

**Military educational and scientific center of the Navy "Naval Academy",
Ushakovskaya Nab., 17/1, St. Petersburg, 197045, Russia, e-mail: yan20220@mail.ru

Abstract. Introduction. Philosophical, cultural and clinical aspects of suicidology have attracted the active attention of specialists in this field throughout the long path of its formation as an independent scientific direction. **The research purpose** is to analyze the philosophical, cultural and clinical interpretations of such key concepts of suicidology as attitudes towards death and the relationship between the state of consciousness and suicide. **Materials and research methods.** The publications on this topic are analyzed. **Results and its discussion.** The attitude to death and suicide in different cultures and taking into account numerous “myths about death”, the concept and theory of suicide are considered. According to the biopsychosocial approach, suicidal behavior is determined by the interaction of biological, psychological and social factors acting on a person. The biopsychosocial approach to the study of suicide is now becoming generally recognized, however, the need is ripe to supplement this triad of the spiritual and moral component with its appeal to religious postulates. Self-awareness is an integral characteristic of a personality, an indicator of the level of its adaptation and style of behavioral responses in a crisis situation. The solution to the problem of suicide consists in the development of reliable methods that allow to qualitatively and quantitatively determining the nature of the violation of self-awareness, and in obtaining new data on the state of self-awareness in those who committed suicidal acts. It is assumed that with suicidal behavior in mentally healthy people there is a short-term change in consciousness, in people with borderline pathology - a narrowing of consciousness, and in mentally ill people it is disorganized. **Conclusion.** Some debatable questions of suicidology formulated in this paper reflect the author's adequate understanding of the scientific situation, in which it is much easier to raise questions than to give appropriate answers to them. Nevertheless, it is obvious that any discussion in the presence of research interest can be viewed as an encouraging stage in jointly solving a problem that is urgent for society, an example of which is modern suicidology.

Keywords: suicide, suicidology, death, self-awareness, suicidal behavior, biopsychosocial approach.

Введение. Философские, культуральные и клинические аспекты суицидологии привлекали активное внимание специалистов в этой области на всем длительном пути ее становления в качестве самостоятельного научного направления. Первые два десятилетия нынешнего века в области суицидологии отмечены рядом монографических публикаций по различным направлениям этой комплексной, общечеловеческой проблемы как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе. В частности, речь идет о работах Г. Чхартишвили (2000), В.С. Ефремова (2004, 2018), Г.В. Старшенбаума (2005), Б.С. Положего (2006, 2016), М.В. Зотова (2006), В.Ф. Войцеха (2007), В.В. Нечипоренко, В.К. Шамрея (2007, 2019), Ю.В. Попова, А.А. Пичикова (2017). В 2019 году под редакцией Б.С. Положего было издано «Национальное руководство по суицидологии». На русский язык были переведены труды К. Лукаса, Г.М. Сейдена (2000), Эдвина С. Шнейдмана (2001), К. Меннингера (2001), Дж. Хиллмана (2004), сборник под ред. Д. Вассерман (2005). В 2018 г. опубликована «Антология суицидологии» с основными статьями зарубежных ученых за период 1912-1993.

Цель исследования – провести анализ философских, культуральных и клинических трактовок таких ключевых понятий суицидологии как отношение к смерти и о соотношении состояния сознания и суицида.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы в системах *ELibrary* и *PubMed* по данной теме.

Результаты и их обсуждение. Самоубийство рассматривается как одна из вечных проблем общества, поскольку в качестве явления существует практически столько, сколько человек существует на Земле. Считается, что термин «суицид» впервые был употреблен в книге Томаса Брауна «*Religio Medici*», изданной в 1642 г., а в русском языке термин «самоубийство» появился в 1704 г. в «Лексиконе трехязычном» и, в то же время, термин «суицидология» впервые появился в русской научной литературе в конце XIX века (Розанов П.Г., 1881), а на Западе – только в 1929 (Шнейдман Э.С., 1971) [1]. В ходе исторического развития суицидологии взгляды на сущность добровольного ухода из жизни, как и его моральная оценка, существенно менялись.

Исторически самоубийства вначале изучались с философских и нравственных позиций, а лишь затем, по мере развития психологии, психиатрии и социологии, и с научной точки зрения. Возможно, что именно философски-нравственная позиция с учетом культуральных и религиозных факторов, занимаемая тем или иным исследователем, предопределяет крайне широкий концептуальный спектр современной суицидологии, *ключевым дискуссионным вопросом в котором является отношение к смерти.*

Имеет ли человек право на добровольную смерть в той же степени, как и право на жизнь? По сути, речь идет о философии суицида, о философии смерти [27].

Отношение к самоубийству зависит в значительной степени от того, как то или иное общество или культура относились к понятию «смерть». Н.А. Бердяев (1992) писал: «человек должен определить свое отношение не только к жизни, но и к смерти, нельзя жить достойно, не выбрав своего отношения к финалу». Очевидно, что преодоление страха смерти – одна из фундаментальных задач человечества. Будучи непримиримым противником самоубийства, Н.А. Бердяев считал, что его порождает бессмысленное и бесцельное страдание и безнадежность. Человек может пережить много страданий, но ему трудно пережить страдания, которые лишены смысла. Человеку нужно помочь найти смысл жизни, по его мнению «...можно сочувствовать самоубийце, но нельзя сочувствовать самоубийству» [10].

Как отмечают В.В. Нечипоренко, В. К. Шамрей (2007), изначально классические философско-суицидологические исследования принадлежат Платону («Федон»), Лукрецию («О природе вещей»), Сенеке («Нравственные письма к Луцилию»), Д. Юму («О самоубийстве»), И. Канту («Метафизика нравов»), Шопенгауэру («Мир как воля и представление»), У. Джеймсу («Стоит ли жить?»), А. Камю («Миф о сизифе»). Нельзя обойти вниманием результаты осмысления проблемы самоубийства Аристотелем, Цицероном, Аврелием, Монтемом, Гегелем, Гете, Ницше, Соловьевым, Фроммом, Достоевским. Достойны внимания и литературные опыты У.Шекспира, С.Цвейга, Ф.Кафки, А. Платонова, В. Набокова [9].

Кратко характеризуя отдельные точки зрения философов на проблему самоубийства, необходимо отметить, что еще И. Кант (1724-1804) заявил о том, что самоубийство является «оскорблением человечества». Позиция И. Канта, отчасти, амбивалентна: человек желает умереть и желает улучшить свою жизнь. В свою очередь, А. Шопенгауэр (1788-1860) подчеркивал, что самоубийство – «феномен сильного утверждения воли». Самоубийца хочет жить, он только не удовлетворен условиями, в которых должен жить. Для К. Ясперса (1883-1969) самоубийство связано с ситуацией как неповторимой констелляцией событий, которые определяют уникальность конкретной человеческой судьбы. По мнению этого автора, смерть относится к сфере его свободы [25].

Тема об отношении с этих позиций общества к самоубийству достаточно подробно рассматривается А.Н. Моховиковым (2001) и В.С. Ефремовым (2004). Авторами, в частности, указывается на то, что археологические раскопки гробниц древних царей Шумера и Аккаде (III тыс. лет до новой эры) открыли факты суицидального поведения, когда воины личной охраны царей выпивали смертельный яд, чтобы сопровождать своих повелителей в последний путь. У

древних кельтов (II-I тыс. лет до н.э) считалось стыдно умирать в постели. Они устраивали пышные банкеты, после которых бросались в море. Первые письменные упоминания о суициде содержались в древнеегипетском труде «Спор разочарованного со своей душой». В так называемых примитивных культурах смерть расценивалась как «плохая» или «хорошая». Самоубийство считалось плохой смертью, а самоубийцы отрицательно влияли на оставшихся в живых родственников [7].

Греко-римская культура относилась к самоубийству неоднозначно, с позиции свободы в принятии решения и контроля собственной жизни. Пифагор представлял суицид следствием протеста против нарушения гармонии и симметрии вселенной. Аристотель считал, что смерть следует приветствовать, а самоубийство – проявление трусости и малодушия. Человек, убивая себя, нарушает закон и поэтому он виноват перед собой и государством. Сократ относился к суициду терпимо, рассуждая о предпочтительности смерти перед жизнью, но, в то же время, считал его недопустимым, т.к. жизнь человека зависит от Богов. Эпикур, в свою очередь, считал суицид возможным и даже желательным. В императорском Риме отношение к смерти было патетическое. Стоики ценили неограниченное проявление свободы, которая предусматривала право выбора варианта ухода жизни. Для Цицерона и Сенеки основным критерием являлась этическая ценность жизни (важно было «хорошо умереть», без страсти и эмоций) [15].

Древние иудеи относились к самоубийству отрицательно, жизнь ими оценивалась как непреходящая ценность. Допускалось лишь, что в состоянии расстройство умственной деятельности человек может покончить собой. В Ветхом Завете суицид прямо не осуждается, но по еврейским законам суицид – это зло [5].

Для японской культуры самоубийство носило ритуальный характер, было окружено ореолом святости, определялась религиозными традициями и национальными обычаями. Самоубийство для японца было безальтернативным. В древней Индии к самоубийству относились по-разному. Были распространены религиозные самоубийства в виде самосожжения и самоутопления. Имели место альтруистические самоубийства стариков, и, в то же время, существовал ряд текстов и сводов законов, которые осуждали самоубийство и предписывали бороться с ним [18].

В исламе самоубийство было тяжелейшим грехом и запрещалось Кораном. Мусульмане верят, что их жизнь и судьба предначертаны Аллахом, в связи с чем, поощрялись «героические самоубийства» во имя Аллаха. Примечательно, что в настоящее время в мусульманских странах уровень самоубийств очень низкий. Буддизм категорически отвергает самоубийство. В Китае конфуцианство и даосизм считают «жизнь дороже золота», эвтаназия в китайском законодательстве не упоминается [26].

В христианстве четкое отношение к самоубийству сформировалось не сразу. Эпоха первых христиан почти не была знакома с суицидом, однако в последующем ни церковное осуждение, ни жесткие запреты не смогли приостановить распространение самоубийств даже среди христианских стран. Не смогло остановить рост самоубийств и смягчения (отмена) наказаний за суицидальный поступок (в России одно время жестко карался «сознательный суицид» и не наказывался «невменяемый суицид») [17].

Первым представителем церкви, обсудившим суицид, был Блаженный Августин (IV век). Суицид он считал убийством, нарушающим одну из основных заповедей Бога – «Не убий». Католик Ф. Аквинский (1225-1274) категорически осуждал самоубийство, так как оно нарушает законы природы, закон морали, закон божий. Следует отметить, что в эпоху Возрождения отношение к самоубийству было более взвешенным, чем во времена средневековья. М. Монтень (1533-1592) в своих «Опытах» допускал возможность самоубийства в «психологическом отношении» («невыносимые боли и опасения худшей смерти являются вполне оправданы мне побуждениями к самоубийству») и в правовой плоскости («я не подлежу законам против убийц, когда лишают себя жизни»). Новое время продолжило традицию толерантного отношения к суициду, что нашло отражение в труде английского философа Д. Юма (1711-1776) «О самоубийстве». Автор полагал, что вопрос самоубийства несколько не противоречит закону Божьему. Добровольно прекращающий свою жизнь человек не действует, по его мнению, против промысла божьего и не нарушает мировой гармонии [26].

Обсуждаемый дискуссионный момент в современной суицидологии связан, по мнению В.В. Нечипоренко, В.К. Шамрея (2019), с двумя принципиальными положениями:

1. Решение «жить» существенно отличается от решения «покончить с собой». Какова бы ни была жизнь, она все же прекрасна. Однако это утверждение становится истинным лишь при взгляде, обращенном назад. Жизнь может стать невыносимой, и тогда самоубийство субъективно воспринимается как последний «свободный акт». Вместе с тем, самоубийство – это, прежде всего, самообман, возникающий в состоянии отчаяния, при осознании собственной ничтожности в окружающей действительности. Самоубийство является проблемой жизни и смерти, а проблема смерти максимально выражена в самоубийстве.

2. Отношение к смерти является, по мнению французского историка прошлого века Филиппа Арьеса, одним из важнейших параметров коллективного сознания, равно как и одной из существенных характеристик различных религиозных учений. Считается, в частности, что на «коллективное сознание» оказывают влияние следующие факторы: уровень индивидуального самосознания; развитие защитных

механизмов, сдерживающих выброс неконтролируемой агрессии; вера в жизнь после смерти, а также тесную связь «зла» и «греха». При этом существуют различные формы отношения к смерти, как то: безразличие, страх смерти, внутреннее согласие на смерть, желание смерти. Констатация того или иного философски-культурального варианта отношения к смерти естественным образом предполагает и определение врачебной позиции «вмешательства или невмешательства в судьбу суицидента на пике его переживаний» [11].

Следующим дискуссионным моментом современной суицидологии, на наш взгляд, является обсуждение перспективы её дальнейшего развития: существует ли необходимость неограниченного расширения числа концепций и теорий суицидов или целесообразнее сосредоточиться на определённом количестве исследований в русле ведущего направления?

В классической суицидологии анализ самоубийств проводится по следующим направлениям (Нечипоренко В.В., Шамрей В.К., 2007): эпидемиологическое, правовое, психопатологическое, психологическое, антропологическое, теологическое [8].

Соответственно вышеперечисленным направлениям суицидологии существует целый ряд теоретических подходов к проблеме, среди которых, как отмечает Г.В. Старшенбаум (2005) основными являются следующие варианты: репрессивный, биологический, социологический, психологический, социально – психологический, клинко-психологический и интегративный. Социально – психологический подход основан на концепциях Дж. Каплана (1974), Э. Линдемманна (1996). Во всех изложенных вариантах отношения к проблеме суицида отмечается принципиальное положение, согласно которому суицидологический кризис вызывается столкновением личности с непреодолимым препятствием на ее пути к достижению важнейших жизненных целей, что ведет к нарушению адаптации в социальной сфере. Клинико-психологический подход основан на разделении суицидентов на психически больных и здоровых. Этот подход последовательно развивался и в отечественной психиатрии, а также был свойствен немецкоязычным авторам [20].

Интегративный подход возник в нашей стране, когда, начиная с 1970 года, начали проводиться системные исследования суицидов. Изучив опыт зарубежных суицидологов, А.Г. Амбрумовой (1974) была выдвинута своя теория самоубийства, согласно которой суицидальное поведение есть следствие социально – психологической дезадаптации личности в условиях переживаемого микросоциального конфликта [2]. Принципиальные положения этой концепции, изложенные А.Г. Амбрумовой и В.А. Тихоненко (1980) вплоть до настоящего времени не утратили свою актуальность. Основные положения данной концепции сводится к следующему:

1. Совокупность суицидентов представлена тремя основными диагностическими критериями: большими психическими заболеваниями, пограничными нервным психическими расстройствами и практически здоровыми психическом отношении лицами. Количественное соотношений трёх названных категорий составляет 1,5:5:1.

2. У всех суицидентов обнаруживаются объективные и субъективные признаки социальной психологической дезадаптации личности. Следует отметить, что в своей теории суицида А.Г. Амбрумова, недостаточно учитывала влияние биологического фактора [12].

С учетом биологического фактора Б.С. Положий (2010) предложил интегративную модель суицидального поведения, согласно которой суицидальное поведение представляет собой один из видов поведенческой реакции человека в экстремальных условиях – от психической нормы до психической патологии на клиническом уровне, а сам факт совершения суицидальных действий является, по мнению автора, – следствие социально психологической дезадаптации личности в условиях переживаемого конфликта [11]. Концепция автора базируется на двух основных принципах:

1. Суицидальное поведение, как и всякий процесс, имеет свою динамику и этапность развития;

2. Наступлению каждого этапа соответствует воздействию определённых групп факторов – детерминантов суицидального процесса, а именно – групп биологических; личностно-психологических, социальных и медицинских; а также стрессов личной жизни.

В начале нынешнего века В.А. Тихоненко, Г.А. Фастовцов, А.М. Резник (2004) среди сложившихся теоретических взглядов в суицидологии выделили три ведущих направления: социологическое, антропологическое и психопатологическое с соответствующим литературным обоснованием. Анализируя первое направление авторы отмечали, что еще Э. Дюркгейм (1897) считал самоубийство не прямым следствием душевной болезни, а рассматривал его как социальный феномен, развивающийся по социально-психологическим закономерностям, в основе которого лежит социальный конфликт [6].

Анатомо-антропологическая точка зрения своими корнями уходит в теорию Ч. Ломброзо, который причинами самоубийства считал различные аномалии строения и развития организма. В последующем, тем не менее, у исследователей суицидентов в этом направлении все чаще возникала мысль об отсутствии корреляции между самоубийством и какими-либо анатомическими находками при вскрытии. Основой антропологической теорий в настоящее время являются кросс-культуральные исследования. Исследователи пытаются понять причины этнических раз-

личий на уровне суицидальности и здесь многие вопросы остаются без ответа. В частности, ряд учёных, связывают склонность финно-угорских народностей с их индивидуально – психологическими особенностями [8].

В последние годы наметились определенные перспективы в понимании биологических механизмов суицида. В частности, накоплены данные, свидетельствующие о том, что суицид представляет собой генетически обусловленный паттерн поведения, что подтверждается результатами специальных семейных исследований, показавших наличие самостоятельных механизмов наследования суицида. На генетический уровень указывают и результаты «близнецовых» исследований: так, вероятность завершённого суицида у монозиготных близнецов была примерно в 20 раз выше, чем у дизиготных, а у последних в 3,5 раза выше среднего уровня в популяции [31]. Не менее важными представляются и результаты патобиохимических исследований суицидальной предрасположенности. На сегодня можно считать установленной роль дефицита серотонинергической медиации в формировании аутоагрессии [23]. По мнению ряда авторов, предположительной зоной патобиохимических сдвигов в серотониновой системе является префронтальная кора головного мозга. Было предложено понятие «суицидальный мозг», под которым подразумевается наличие конкретных участков, ответственных за предрасположенность к суицидальному поведению [22].

Вместе с тем, по мнению ряда авторов, современное понимание нейробиологических основ суицидальности не должно замыкаться только на серотонинергической системе. Предлагается рассматривать суицидальное поведение с биохимических позиций как 3-компонентную систему:

1) моноаминергическая медиация и гипоталамо-гипофизарно-кортикоидная система (возможно – ГАМК-система) как путь срочной реализации стрессового напряжения и связанного с ним возбуждения, тревоги, страха и беспокойства;

2) серотонинергическая система как механизм контроля агрессивных импульсов и формирования депрессии;

3) иммунная система и липидный обмен как «системный контекст» способны усиливать патохимические изменения в мозге.

По мнению В.А. Розанова (2018), при обсуждении биологических факторов и патофизиологических механизмов суицидального поведения нельзя ограничиваться только анализом процессов в ЦНС [13]. Как свидетельствуют многочисленные данные, в патологические цепочки вовлекаются разнообразные периферические процессы – метаболические системы организма (в частности, периферические серотинин, триптофан, нейрокинуренины, норэпинефрин и др.), липидный обмен, иммунитет (в

частности, система цитокинов), нейрогормональные реакции, а также кишечная микрофлора как компонент оси «кишечник-мозг». Наиболее вероятно, что интегрирующим механизмом суицидального поведения является стресс-реакция, охватывающая весь организм и затрагивающая физиологические процессы, а так же сознание, поведение и мышление [24].

Диагностика суицидального поведения и оценка степени суицидального риска может осуществляться, как указывают Е.В. Любов П.Б. Зотов (2018), на основе многостороннего суицидального анализа. Последний включает в себя психиатрический, сомато-неврологические и социальные аспекты в русле которых предстоит выявить определенный психопатологический синдром (клиническую картину), возможное сочетание (коморбидность) с расстройством личности, с зависимостью от психоактивных веществ, с телесными или неврологическими болезнями, верифицировать актуальные психосоциальные проблемы (меру дистресса), определить уровень социальной дезадаптации как возможные «мишени» последующих кризисных биопсихосоциальных вмешательств [4]. Клиническая (врачебная) оценка суицидального риска означает аргументированный, сочетанный анализ взаимосвязанных биопсихосоциальных суицидогенных и антисуицидальных (защитных) факторов на индивидуальном и групповом уровнях. Как отмечает Президент Ассоциации профилактики суицидов Роберт Д. Голдни, универсальной теории суицидального поведения на сегодняшний день не существует. В качестве рабочей гипотезы, по его мнению, можно использовать модель «порога» и «пускового курка». К «порогу» относят биологические, генетические и личностные факторы, к пусковому «курку» – психические болезни, злоупотребление алкоголем и наркотиками и др. [29].

В целом на сегодняшний день самоубийство является биопсихосоциальной проблемой, в которой фундаментальным является вопрос «суицидоопасен человек или нет». Биопсихосоциальный подход к изучению самоубийства, согласно которому суицидальное поведение обуславливается взаимодействием биологических, психологических и социальных факторов, действующих на человека, в настоящее время становится общепризнанным. К биологическим факторам М.В. Зотов (2006) относит наличие суицидов среди биологических родственников, аномалии серотонинергической системы мозга; к психолого-психиатрическим – наличие психического заболевания, индивидуально-психологические особенности, предрасполагающие к суицидальному поведению и т.д.; к социально-средовым – переживаемые стрессовые события, негативные социальные характеристики жизнеобитания [14]. По нашему мнению, в настоящее время назревает необходимость дополнения этой триады духовно-нравственной составляющей с ее обращением к религиозным постулатам.

Для современного этапа научной суицидологии характерен междисциплинарный и комплексный подход к оценке кризисных состояний человека, хотя еще существуют многочисленные теории и концепции, в основу которых положены, преимущественно, отдельные факторы, принимающие участие в формировании суицидального поведения. Д. Вассерман (2005) отмечает, что всё больше исследований, в том числе – и экспериментальных, проводится с целью объяснить суицидальное поведение с позиции нейробиопсихологии. Следует принимать во внимание и многочисленные «мифы о смерти», детально описанные А.Н. Моховиковым (2001): склонность к самоубийству, якобы наследуется; суициды происходят только в высших слоях общества; все суициденты страдают психическими расстройствами; суицидальные попытки носят, как правило, импульсивный характер и т.д. [16].

И, наконец, дискуссионным представляется и вопрос о соотношении состояния сознания и суицида. Как известно, эффективной первичной профилактики суицидов в настоящее время не существует. Человек может высказывать или отрицать суицидальные мысли, но эти сведения недостаточно надежны. Сам суицидальный акт зачастую совершается без видимых причин, при отсутствии явных клинических предпосылок, в состоянии кратковременного изменённого сознания. О том, что при совершении суицидальных актов изменяется сознание, впервые отметили философы (У. Джемс, Н.А. Бердяев) и литераторы (Л.Н. Толстой, Ф.М. Достоевский). Американский философ и психолог У. Джемс в конце XIX века назывался самоубийство «религиозной болезнью интеллекта». Точка зрения о самоубийстве вследствие «несчастливого сознания» было распространена в России и перекликалась с мнением Ф.М. Достоевского о самоубийстве вследствие «заявления своеволия». В основе обеих точек зрения лежит тоска по Богу и невозможность доказать его существование. Н.А. Бердяев (1992) эти состояния связывал с раздвоенностью (расщепленностью) человеческого сознания, которое приводит человека к рабству от своей свободы (абсолютизация собственной индивидуальной свободы). Человек в процессе жизни переживает душевные кризисы, которые особенно тяжки и опасны у натур эмоциональных, где аффект владеет безраздельно [3]. Известно, что кризисы проходят легче у натур, у которых эмоциональный элемент сильно уравновешен элементом интеллектуальным и волевым. Н.А. Бердяев (1992), П.Г. Розанов (1891) описывали особенности психического состояния самоубийц, которые позже были обозначены Э. Шнейдманом (2001) как «констрикция души» (сужение сознания) [30]. Анализируя вопрос соотношения сознания и суицида И.П. Красненкова (1999) пришла к следующему выводу: самоубийство в качестве проявления дееспособной воли, когда страдающим лицом является сам

активно действующий субъект, знающий об ожидающих его результатах и сознательно выполняющий задуманные планы насилия, являет собой, по сути, феномен «болезни сознания». Она считала, что для характеристики такого сознания нельзя использовать медицинский термин, но можно эту «болезнь сознания» подвергнуть рациональному философскому анализу. Как указывают В.В. Нечипоренко и В.К. Шамрей (2019) суицидологами дается следующая характеристика состояния сознания и мышления при суициде: «...есть единственный характерный признак для суицидального состояния, признак (аспект психической жизни и поведения), который почти никогда не удается открыть. Это сужение сознания (констрикция), когда внимание концентрируется как бы на одном узком «туннеле». «Суженное сознание» по Э. Шнейдману (2001) – это психологический феномен (в отличие от аффективного сужения сознания, который является феноменом психопатологическим). Суицидальное «сужение сознания» проявляется в суицидальном дихотомическом мышлении («все или ничего», «либо живу, либо нет») и единственном выборе решения [5].

Характеризуя пресуицидальный синдром при непсихотических суицидах К.П. Кискер с соавт. (1999) ключевое значение придают «полноте сознания», проявления которого сводится к следующему:

1) чувства и полнота осознания сужены, происходит пассивный поворот сосредоточенности на себя, развивается чувство одиночества, бессмысленности существования, безысходности;

2) получают дальнейшее развитие выраженные, но бессильные проявления агрессии, а упреки в адрес окружающих соединяется с болезненным самоотречением. В этой фазе намерения суицидента становится особенно очевидным и для окружающих;

3) происходит бегство в мир фантазии суицида. К суицидальным мыслям присоединяется мазохистски – сладострастные переживания последствий суицида для других, т.е. тех переживаний, которые им придется испытать в связи с самоубийством суицидента. Окончание этой фазы характеризуется «затишьем перед бурей»: пациент внешне невозмутим, им в деталях разрабатывается план суицидальных действий.

Общим состоянием психики при суициде является и сужение когнитивной сферы, синонимом чего является «туннельное» сознание, заключающиеся в резком ограничении «выбора вариантов поведения, обычно доступных сознанию данного человека в конкретной ситуации». Подготавливая самоубийство, суицидент проявляет рациональность, однако его сознание не следует естественному закону, и из-за этого оно в самом акте самоубийства изменено, патологически «инфицировано» [28].

Изменение самосознания наиболее рельефно проявляется у подростков и молодёжи, которые попадают в стрессовой ситуации. Это обусловлено тем, что

у таких лиц еще недостаточно развиты когнитивный компонент самосознания, а преобладает выраженная эмоциональность и грубые нарушения поведения.

Проблема сознания (самосознания) не менее сложна, чем проблема самоубийств в целом. К ней всегда привлекалось внимания философов, физиологов, психологов, психиатров [19]. Самосознание проявляется в двух формах: общественное самосознание, позволяющее рассматривать себя как социальный объект и личностное самосознание, которое включает в себя три взаимосвязанных компонента: когнитивный, аффективный и поведенческий. Обследуя военнослужащих, совершивших ауто- и гетероагрессивные действия А.А. Яворский (2007) пришёл к выводу, что социальные действия происходят при нарушении самоконтроля и саморегуляции, что свидетельствует об изменении самосознания. Развитию нарушений самосознания у этих лиц способствовали неблагоприятные обстоятельства жизни аномальные формы воспитания, межличностные конфликты (в том числе – неуставные отношения в период службы). Автор выявил у военнослужащих с пограничной психической патологией нарушения различных компонентов и типов самосознания, а именно: ограничение функции когнитивного компонента и напряжение аффективного компонента с преобладанием эмоциональных проявлений, ограничение чувства деятельности с ситуационной зависимостью, размытость осознания собственного единства, незрелостью осознания собственной идентичности, переходящими элементами временной деперсонализации в осознании того, что «Я» отлично от остального мира.

Примечательно, что в процессе психотерапии лиц суицидоопасными кризисными состояниями как патологическим, так и непатологическими показал, что добиться положительного эффекта можно только когнитивной перестройкой суженного сознания суицидента, перестройкой системы его отношений с лицами ближайшего окружения, изменением личного смысла этих отношений [21].

По нашему мнению, решение проблемы самоубийства заключается, отчасти, и в получении новых данных о состоянии самосознания у совершивших суицидальные действия. Самосознание является интегральной характеристикой личности, показателем уровня её адаптации и стиля поведенческих ответов в кризисной ситуации. К сожалению, из-за отсутствия достоверных методик, позволяющих качественно и количественно определить характер нарушения самосознания, до сих пор его четкие критерии не разработаны. Мы предполагаем, что при суицидальном поведением у психически здоровых людей имеет место кратковременное изменение сознания, у лиц с пограничной патологией – сужении сознания, а у психически больных его дезорганизация. Что касается самосо-

знания, то у здоровых лиц при суицидальных действиях происходит переходящие ограничения самосознания, при пограничных состояниях – его искажение, а при психозах – патологическое нарушение. Эти предположения, конечно, нуждаются в объективизации.

Заключение. Сформулированные в работе некоторые дискуссионные вопросы суицидологии отражают адекватное авторское понимание научной ситуации, в которой намного легче поставить вопросы, нежели дать на них соответствующие ответы. Тем не менее, очевидно, что любая дискуссия при наличии исследовательского интереса может рассматриваться как обнадеживающий этап в решении совместными усилиями той или иной актуальной для общества проблемы, примером которой является современная суицидология. С учетом известных социально-психологических особенностей нашей реальной жизнедеятельности эта актуальность приобретает, к сожалению, все большую значимость.

Литература / References

1. Антология суицидологии: основные статьи зарубежных ученых. 1912-1993. М.: Когито-Центр, 2018. 463 с. / *Antologiya suicidologii: osnovnye stat'i zarubezhnyh uchenykh* [Anthology of suicidology: the main articles of foreign scientists]. 1912-1993. Moscow: Kogito-Centr; 2018. Russian.
2. Асадуева Р.А. Теоретическая база изучения особенностей поведения лиц, склонных к суициду. Психологическая, правовая и социальная безопасность личности: проблемы и пути их решения. Махачкала, 2021. С. 29–38 / *Asadueva RA. Teoreticheskaya baza izucheniya osobennostej povedeniya lic, sklonnykh k suicide* [Theoretical basis for studying the characteristics of the behavior of persons prone to suicide]. *Psichologicheskaya, pravovaya i social'naya bezopasnost' lichnosti: pro-blemy i puti ih resheniya*. Mahachkala; 2021. Russian.
3. Гудзь Ю.В., Башинский О.А., Поликарпов А.В. Эпидемиологическая оценка травм и повреждений у пострадавших в чрезвычайных ситуациях и особенности оказания первой помощи спасателями МЧС России. Многопрофильная клиника XXI века. Инновации в медицине - 2017. Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова, 2017. С. 107–108 / *Gudz' YuV, Bashinskij OA, Polikarpov AV. Epidemiologicheskaya ocenka travm i povrezhdenij u postradavshih v chrezvychajnykh situacijah i osobennosti okaza-niya pervoj pomoshchi spasatelyami MCHS Rossii* [Epidemiological assessment of injuries and injuries in victims in emergency situations and the specifics of first aid by rescuers of the Russian Emergencies Ministry]. *Mnogoprofil'naya klinika XXI veka. Innovacii v medicine - 2017. Vserossijskij centr ekstretnoj i radiacionnoj mediciny imeni A.M. Nikiforova*; 2017. Russian.
4. Давидовский С.В., Игумнов С.А. Современные концепции и особенности проявления самоповреждающего поведения // Суицидология. 2020. Т. 11, № 3. С. 33–43 / *Davidovskij SV, Igumnov SA. Sovremennye koncepcii i osobennosti proyavleniya samopovrezhdayushchego povedeniya* [Modern concepts and features of the manifestation of self-harming behavior]. *Suicidologiya*. 2020;11(3):33-43. Russian.
5. Днов К.В., Нечипоренко В.В., Мурзина Т.Ф., Баурова Н.Н., Тарумов Д.А., Тихенко В.В., Пастушенков А.В., Ятманов А.Н., Серегин Д.А., Куликов В.О., Стальцов С.П., Мананцев П.А., Краснов К.Г., Маркин К.В., Тёмный А.В. Профилактика суицидального поведения. Казань, 2018. 104 с. / *Dnov KV, Nechiporenko VV, Murzina TF, Baurova NN, Tarumov DA, Tihenko VV, Pastushenkov AV, Yatmanov AN, Seregin DA, Kulikov VO, Stal'cov SP, Manancev PA, Krasnov KG, Markin KV, Tyomnyj AV. Profilaktika suicidal'nogo povedeniya* [Prevention of suicidal behavior]. Kazan'; 2018. Russian.
6. Ефремов В.С. Оставшиеся в живых: работа с суицидентом. СПб: ИЦ Гуманитарная академия», 2018. 272 с. / *Efremov VS. Ostavshiesya v zhivyh: rabota s suicidentom* [Survivors: dealing with a suicide]. Spb: IC Gumanitarnaya akademiya»; 2018. Russian.
7. Кондратович А.В., Мещерякова К.Ю., Ивашев С.П. Феноменология суицида: мероприятия & культура. Психическое здоровье

детей страны - будущее здоровье нации. Сборник материалов Всероссийской конференции по детской психиатрии и наркологии, 2016. С. 205–206 / Kondratovich AV, Meshcheryakova KYU, Ivashev SP. Fenomenologiya suicida: meropriyatiya & kul'tura [The Phenomenology of Suicide: Activities & Culture]. Psichicheskoe zdorov'e detej strany - budushchee zdorov'e na-cii. Sbornik materialov Vserossijskoj konferencii po detskoj psichiatrii i narkologii; 2016. Russian.

8. Национальное руководство по суицидологии. Под ред. Б.С. Положего. М.: ООО «Издательство» Медицинское информационное агентство, 2019. 600 с. / Nacional'noe rukovodstvo po suicidologii [National guidelines for suicidology]. Pod red. B.S. Polozhego. Moscow: OOO «Izdatel'stvo» Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2019. Russian.

9. Нечипоренко В.В., Шамрей В.К. Суицидология. Клиника, диагностика, профилактика. СПб.: Лема, 2019. 415 с. / Nechiporenko VV, SHamrej VK. Suicidologiya. Klinika, diagnostika, profilaktika [Suicidology. Clinic, diagnostics, prevention]. SPb.: Lema; 2019. Russian.

10. Носова Е.С., Спасенников Б.А., Александрова О.Ю. Эпидемиология самоубийств в мире и факторы риска суицидального поведения // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2021. № 4. С. 4–17 / Nosova ES, Spasennikov BA, Aleksandrova OYu. Epidemiologiya samo-ubijstv v mire i faktory riska suicidal'nogo povedeniya [Epidemiology of suicide in the world and risk factors for suicidal behavior]. Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko. 2021;4:4-17. Russian.

11. Положий Б.С. Суициды в России и в Европе. М.: МИА, 2016. 211 с. / Polozhij BS. Suicidy v Rossii i v Evrope [Suicides in Russia and Europe]. Moscow: MIA; 2016. Russian.

12. Попов Ю.В., Пичиков А.А. Суицидальное поведение подростков. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. 366 с. / Popov YuV, Pichikov AA. Suicidal'noe povedenie podrostkov [Suicidal behavior of adolescents]. Sankt-Peterburg: SpecLit; 2017. Russian.

13. Розанов В.А. Периферические биологические факторы и биомаркеры суицида // Суицидология. 2018. Т. 9, № 1. С. 3–22 / Rozanov VA. Perifericheskie biologicheskie faktory i biomarkery suicida [Peripheral biological factors and biomarkers of suicide]. Suicidologiya. 2018;9(1):3-22. Russian.

14. Сиверцев Е.Ю. Аналитическая традиция в науках о сознании и проблема суицида // Контекст и рефлексия: философия о мире и человеке. 2020. Т. 9, № 1-1. С. 98–108 / Sivercev EYu. Analiticheskaya tradiciya v naukah o soznanii i problema suicida [The analytic tradition in the sciences of consciousness and the problem of suicide]. Kontekst i refleksiya: filosofiya o mire i cheloveke. 2020;9(1-1):98-108. Russian.

15. Сиверцев Е.Ю. Древняя Греция: человек, общество, судьба и самоубийство // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Познание. 2020. № 10. С. 113–116 / Sivercev EYu. Drevnyaya Greciya: chelovek, obshchestvo, sud'ba i samoubijstvo [Ancient Greece: Man, Society, Destiny and Suicide]. Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Poznanie. 2020;10:113-6. Russian.

16. Усманова М.Б., Солиев Д.М., Каримова Н.З.К. Комплекс биологических характеристик личности пациентов с незавершенными суицидами // Интернаука. 2021. № 10-1 (186). С. 37–41 / Usmanova MB, Soliev DM, Karimova NZK. Kompleks biologicheskikh harakteristik lichnosti pacientov s nezavershennymi suicidami [Complex of biological characteristics of the personality of patients with incomplete suicides]. Internauka. 2021;10-1(186):37-41. Russian.

17. Пушко П.Э. Отношение к суициду в культуре средневековья. Интеллектуальный и научный потенциал XXI века, 2016. С. 132–134 / Cushko PE. Otnoshenie k suicidu v kul'ture srednevekov'ya. Intel'lektual'nyj i nauchnyj potencial XXI veka [Attitude towards suicide in the culture of the Middle Ages. Intellectual and scientific potential of the XXI century]; 2016. Russian.

18. Agoramoorthy G., Hsu M.J. The Suicide Paradigm: Insights from Ancient Hindu Scriptures // J Relig Health. 2017. Vol. 56, N3. P. 807–816

/ Agoramoorthy G, Hsu MJ. The Suicide Paradigm: Insights from Ancient Hindu Scriptures. J Relig Health. 2017 Jun; 56 (3): 807-816.

19. Arendt F., Markiewitz A., Scherr S. Investigating Suicide-Related Subliminal Messages on Instagram // Crisis. 2021. Vol. 42, N4. P. 263–269 / Arendt F, Markiewitz A, Scherr S. Investigating Suicide-Related Subliminal Messages on Instagram. Crisis. 2021 Jul; 42 (4): 263-9.

20. Bachmann S. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective // Int J Environ Res Public Health. 2018. Vol. 15, N7. P. 1425 / Bachmann S. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(7):1425.

21. Colucci E., Lester D. A cross-cultural study of attitudes toward suicide among young people in India, Italy and Australia // Int J Soc Psychiatry. 2020. Vol. 66, N7. P. 700–706 / Colucci E, Lester D. A cross-cultural study of attitudes toward suicide among young people in India, Italy and Australia. Int J Soc Psychiatry. 2020;66(7):700-6.

22. Joshi K., Billick S.B. Biopsychosocial Causes of Suicide and Suicide Prevention Outcome Studies in Juvenile Detention Facilities: A Review // Psychiatr Q. 2017. Vol. 88, N1. P. 141–153 / Joshi K, Billick SB. Biopsychosocial Causes of Suicide and Suicide Prevention Outcome Studies in Juvenile Detention Facilities: A Review. Psychiatr Q. 2017;88(1):141-53.

23. Koo J., Marangell L.B., Nakamura M., Armstrong A., Jeon C., Bhutani T., Wu J.J. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017. Vol. 31, N12. P. 1999–2009 / Koo J, Marangell LB, Nakamura M, Armstrong A, Jeon C, Bhutani T, Wu JJ. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(12):1999-2009.

24. Mascayano F., Irrazabal M., D Emilia W., Vaner S.J., Sapag J.C., Alvarado R., Yang L.H., Sinah B. Suicide in Latin America: a growing public health issue // Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2015. Vol. 72, N4. P. 295–303 / Mascayano F, Irrazabal M, D Emilia W, Vaner SJ, Sapag JC, Alvarado R, Yang LH, Sinah B. Suicide in Latin America: a growing public health issue. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2015;72(4):295-303.

25. McLoughlin A.B., Gould M.S., Malone K.M. Global trends in teenage suicide: 2003–2014 // QJM. 2015. Vol. 108, N10. P. 765–780 / McLoughlin AB, Gould MS, Malone KM. Global trends in teenage suicide: 2003-2014. QJM. 2015 Oct; 108 (10): 765-80

26. Moksony F., Hegedűs R. Religion and Suicide: How Culture Modifies the Effect of Social Integration // Arch Suicide Res. 2019. Vol. 23, N1. P. 151–162 / Moksony F, Hegedűs R. Religion and Suicide: How Culture Modifies the Effect of Social Integration. Arch Suicide Res. 2019;23(1):151-62.

27. Oexle N., Mayer L., Rüschi N. Suicide stigma and suicide prevention // Nervenarzt. 2020. Vol. 91, N9. P. 779–784 / Oexle N, Mayer L, Rüschi N. Suicide stigma and suicide prevention. Nervenarzt. 2020;91(9):779-84.

28. Pak T.Y., Choung Y. Relative deprivation and suicide risk in South Korea // Soc Sci Med. 2020. Vol. 247. P. 112815 / Pak TY, Choung Y. Relative deprivation and suicide risk in South Korea. Soc Sci Med. 2020;247:112815.

29. Ward S., Outram S. Medicine: in need of culture change // Intern Med J. 2016. Vol. 46, N1. P. 112–116 / Ward S, Outram S. Medicine: in need of culture change. Intern Med J. 2016;46(1):112-6.

30. Yip P.S., Yousuf S., Chan C.H., Yung T., Wu K.C. The roles of culture and gender in the relationship between divorce and suicide risk: a meta-analysis // Soc Sci Med. 2015. Vol. 128. P. 87–94 / Yip PS, Yousuf S, Chan CH, Yung T, Wu KC. The roles of culture and gender in the relationship between divorce and suicide risk: a meta-analysis. Soc Sci Med. 2015;128:87-94.

31. Zalar B., Kores Plesničar B., Zalar I., Mertik M. Suicide and Suicide Attempt Descriptors by Multimethod Approach // Psychiatr Danub. 2018. Vol. 30, N3. P. 317–322 / Zalar B, Kores Plesničar B, Zalar I, Mertik M. Suicide and Suicide Attempt Descriptors by Multimethod Approach. Psychiatr Danub. 2018;30(3):317-22.

Библиографическая ссылка:

Шамрей В.К., Нечипоренко В.В., Лыткин В.М., Зун С.А., Ятманов А.Н. О философской, культуральной и клинической трактовках некоторых ключевых понятий суицидологии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 9–16. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-9-16. EDN KPHGOV.

Bibliographic reference:

Shamrey VC, Nechiporenko VV, Lytkin VM, Zun SA, Yatmanov AN. O filosofovskoy, kul'tural'noy i klinicheskoy traktovkakh nekotorykh klyuchevykh ponyatij suitsidologii (obzor literatury) [About philosophical, cultural and clinical interpretations of some key concepts of suicidology (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2022;3:9-16. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-9-16. EDN KPHGOV. Russian.



**МЕЛАТОНИН И ЕГО РОЛЬ В ЦИРКАДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ
(обзор литературы)**

С.В. ХАБАРОВ^{*,**}, Н.А. СТЕРЛИКОВА^{*}

^{*}ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300028, Россия

^{**}Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,
Волоколамское шоссе, д. 91, г. Москва, 125371, Россия

Аннотация. В обзоре показано влияние регуляции биологических ритмов и синтеза гормона эпифиза мелатонина на женскую и мужскую репродуктивные системы, а также их участие в патогенезе ряда заболеваний, связанных с фертильностью. **Введение.** Биологические ритмы у живых организмов возникли как адаптивный механизм, позволяющий не просто реагировать на циклически изменяющиеся параметры окружающей среды, но и заранее подстраиваться под них. У млекопитающих в течение суток изменяется уровень активности мозга (сон – бодрствование), синтеза и секреции гормонов, иммунных реакций, пролиферации клеток и апоптоза в тканях. Суточные (циркадные) присутствуют почти во всех живых особях от бактерий до высших животных и оказывают влияние на функционирование многих органов и систем. Мелатонин – физиологически активное соединение, имеющееся у большинства живых организмов. При этом у позвоночных, помимо синтеза в периферических тканях и реализации функций аутокринного и паракринного сигнала, мелатонин централизованно продуцируется эпифизом в ночное время, а продолжительность секреции зависит от длительности темного времени суток. Учитывая прямую корреляцию выработки мелатонина с продолжительностью светового дня и циркадными ритмами, системный гормональный ответ состоит в координации поведенческой и физиологической адаптации к геофизическому дню и сезонным изменениям окружающей среды. Циркадные ритмы, таким образом, вызваны ежедневной регулярностью синтеза мелатонина, а также контрастом между дневными и ночными уровнями его выработки. В настоящее время представление о мелатонине только как об основном регуляторе цикла сна – бодрствования значительно расширилось. Данный гормон играет ключевую роль в ряде важных физиологических функций организма: обладает мощным антиоксидантным, иммуномодулирующим, онкопротекторным, антидепрессантным эффектами, а также принимает участие в нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы. Учитывая множество разнообразных эффектов мелатонина, в последние годы все больше внимания уделяется его роли в патогенезе гинекологических заболеваний, связанных с нарушением женской и мужской репродуктивных функций, а также разработке связанным с ним новых терапевтических стратегий. **Цель исследования** – проанализировать и обобщить имеющиеся данные литературы о роли циркадных ритмов и гормона мелатонина на репродуктивную функцию. **Материалы и методы исследования.** Систематический обзор отечественной и зарубежной литературы. **Результаты и их обсуждение.** Дефицит мелатонина приводит к возникновению десинхроноза и развитию связанных с ним соматических заболеваний, а также нарушению антиоксидантного эффекта и нейроэндокринной регуляции репродуктивной оси. Использование экзогенного мелатонина повышает качество гамет, в том числе в протоколах экстракорпорального оплодотворения. **Заключение.** Мелатонин регулирует секрецию гонадотропных гормонов в соответствии с циркадными ритмами. Нарушение его продукции может привести к расстройствам функционирования репродуктивной системы.

Ключевые слова: циркадные ритмы, мелатонин, эпифиз, репродуктивная функция, окислительный стресс, имплантация, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение.

**MELATONIN AND ITS ROLE IN CIRCADIAN REGULATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION
(literature review)**

S.V. KHABAROV^{*,**}, N.A. STERLIKOVA^{*}

^{*}Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

^{**}Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia,
Volokolamsk Highway, 91, Moscow, 125371, Russia

Abstract. The review shows the influence of the regulation of biological rhythms and the synthesis of the hormone melatonin on the female and male reproductive systems, as well as their participation in the pathogenesis of a number of fertility-related diseases. **Introduction.** Biological rhythms in living organisms have emerged as an adaptive mechanism that allows not only to respond to cyclically changing environmental parameters, but also to adapt to them in advance. In mammals, the level of brain activity (sleep–wakefulness), hormone synthesis and secretion, immune reactions, cell proliferation and apoptosis in tissues changes during the day. Diurnal (circadian) are present in almost all living individuals from bacteria to higher animals and affect the functioning of many organs and systems. Melatonin is a physiologically active compound found in most living organisms. Moreover, in vertebrates, in addition to synthesis in peripheral tissues and realization of autocrine and paracrine signal functions, melatonin is centrally produced by the epiphysis at night, and the duration of secretion depends on the duration of the dark time of day. Given the direct correlation of melatonin production with daylight hours and circadian rhythms, the systemic hormonal response consists in coordinating behavioral and physiological adaptation to the geophysical day and seasonal environmental changes. Circadian rhythms are thus caused by the daily regularity of

melatonin synthesis, as well as the contrast between daytime and nighttime levels of its production. Currently, the idea of melatonin only as the main regulator of the sleep–wake cycle has significantly expanded. This hormone plays a key role in a number of important physiological functions of the body: it has powerful antioxidant, immunomodulatory, oncoprotective, antidepressant effects, and also participates in the neuroendocrine regulation of the reproductive system. Taking into account the many diverse effects of melatonin, in recent years more and more attention has been paid to its role in the pathogenesis of gynecological diseases associated with the violation of female and male reproductive functions, as well as the development of new therapeutic strategies. **The research purpose** is to analyze and summarize the available literature data on the role of circadian rhythms and the hormone melatonin on reproductive function. **Materials and methods.** Systematic review of domestic and foreign literature was carried out. **Results and its discussion.** Melatonin deficiency leads to desynchronization and the development of related somatic diseases, as well as disruption of the antioxidant effect and neuroendocrine regulation of the reproductive axis. The use of exogenous melatonin improves the quality of gametes, including in IVF protocols. **Conclusions.** Melatonin regulates the secretion of gonadotropins in accordance with circadian rhythms. Violation of its production can lead to disorders of the functioning of the reproductive system.

Keywords: circadian rhythms, melatonin, epiphysis, reproductive function, oxidative stress, implantation, infertility, in vitro fertilization.

Введение. Биологические ритмы живых организмов сформировались как механизм адаптации, позволяющий не только реагировать на циклические изменения параметров внешней среды, но и заранее приспособляться к ним. В течение суток у млекопитающих в норме происходит постоянная трансформация уровня функциональной активности мозга в системе «сон – бодрствование», АД, температуры тела, клеточной пролиферации и апоптоза, иммунных реакций, синтеза и секреции гормонов. Суточные (циркадные), точнее околосуточные (циркадианные) ритмы существуют у большинства организмов от бактерий до высших животных и человека, оказывая влияние на функционирование многих органов и систем.

Мелатонин (*N*-ацетил-5-метокситриптамин, МТ) – физиологически активное вещество, которое постоянно продуцируется в периферических тканях для реализации функций аутокринного и паракринного сигнала и централизованно вырабатывается эпифизом в ночное время. Учитывая прямую корреляцию выработки МТ с длительностью темного времени суток и *циркадными ритмами* (ЦР), системный гормональный ответ состоит в координации физиологической и поведенческой адаптации к геофизическому дню и сезонным переменам в окружающей среде. ЦР, таким образом, вызваны ежедневной регулярностью синтеза МТ, а также выраженным контрастом между дневными и ночными уровнями его выработки.

С помощью суточных циклов синтеза МТ в организме согласовываются адаптационные физиологические процессы ночью и создаются предпосылки дневного диапазона адаптации через ожидаемые эффекты, проявляемые в светлое время суток, когда продукция гормона блокирована. Таким же образом ежедневные ритмы секреции МТ изменяют физиологическую активность ЦНС и репродуктивной системы в зависимости от ритма смены сезонов года.

Сегодня кардинальному пересмотру подверглось многолетнее мнение о МТ лишь как об одном из основных модераторов в цикле «сон – бодрствование». МТ, вырабатываясь и действуя в эндотелии, коже, тканях дыхательной системы, ЖКТ, органов репродукции, выполняет важную роль в ряде иных ключевых физиологических функций организма. Гормону присущи

многочисленные эффекты, включая возможность антиоксидантного, иммуномодулирующего, онкопротекторного, антидепрессантного воздействия. Кроме того, он принимает участие в нейроэндокринной регуляции функции органов репродуктивной оси. На цитологическом уровне данные эффекты реализуются посредством мембранных и ядерных рецепторов МТ, а также за счет непосредственного взаимодействия с отдельными конкретными соединениями, в частности, свободными радикалами.

Исходя из множества разнообразных эффектов МТ, в последние годы все больше внимания уделяется оценке его роли в этиологии и патогенезе целого ряда патологических состояний, связанных с расстройством репродуктивной деятельности, и выработке принципиально новых векторов лечебных стратегий.

Цель исследования – анализ и обобщение данных научной литературы о влиянии ЦР и гормона шишковидной железы МТ на репродуктивную функцию.

Материалы и методы исследования. Для обзора современного состояния проблемы проведен отбор релевантных публикаций в отечественных (*eLibrary, CyberLeninka.ru*) и зарубежных (*PubMed, Cochrane Library, ResearchGate, MedLine, ScienceDirect, EMBASE, CINAHL, Web of Science u Google Scholar*) базах данных преимущественно за период 2017–2022 гг. В обзор включены 57 статей из рецензируемой литературы. Использование более ранних научных изданий является обоснованным, так как указанные источники представляют собой значимые работы в исследуемой области.

Результаты и их обсуждение. Общие принципы работы биологических ритмов. В 2017 г. американским ученым М. Янг (*Michael W. Young*), Д. Холл (*Jeffrey C. Hall*) и М. Росбаш (*Michael Rosbash*) «за открытие молекулярных механизмов контроля циркадных ритмов» была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины (<https://www.nobelprize.org>). На модели плодовой мушки *Drosophila melanogaster* исследователи показали, что основой суточных (точнее околосуточных) ритмов, называемых циркадными (циркадианными)

ритмами служат клеточные «часы», которые у эукариота представляют из себя совокупность часовых генов и кодируемых ими белков, оказывающих влияние не просто на признак (как, например, окраска цветков фасоли или цвет радужки человека), а определяющих поведенческую деятельность «биологических часов» всего организма за счет внутриклеточного механизма, управляющего циклическими колебаниями интенсивности разнообразных биологических процессов, каузально детерминированными длительностью светлого и темного периода суток. Ученые сумели выделить эти гены, названные *Period* и *Timeless*, и преобразовывать их, влияя, тем самым, на поведение. Исследователям удалось воссоздать полный цикл реакций, которые позволяют клетке с помощью авторегуляции вести свой собственный внутренний отсчет времени [14].

ЦР – многогранный феномен в живой природе; они служат для адаптации организма к смене дня и ночи и дают возможность виду занять соответствующую временную экологическую ячейку. Регулярность и неизменная ежегодная повторяемость физиологической реакции организмов на дневной и ночной ритм выработки солнечной энергии, позволила живым существам в процессе длительной эволюции координировать свои важнейшие витальные функции с этими временными ритмами [21]. Фотопериодическое регулирующее воздействие влияет на подавляющее большинство метаболических процессов, связанных с ростом, развитием и размножением.

Кроме 24-часовых ЦР есть часы, идущие с периодом в год или 360 дней, которые называются цирканнуальными ритмами.

С.В. Хабаров и О.В. Денисова (2021) также отметили, что кроме суточной и годовой периодичности, в организме человека выявлен ритм длительностью около месяца (циркаригидный), относящийся к менструальному циклу (МЦ) (у женщин) и часовой (цирхоральный) ритм [23].

У организмов, живущих на берегу моря, обнаружены «приливные часы» с периодом около 12,8 часов.

Самым известным ЦР является ритм «сон – бодрствование», который имеет кардинальное значение для формирования поведения человека.

По современным научным взглядам, в организме функционируют «биологические часы» трех уровней.

1-й уровень связан с деятельностью шишковидной железы (*pineal gland*, эпифиз). Секреторные клетки эпифиза выделяют в кровь гормон МТ, который сразу же диффундирует через биологические мембраны и содействует во многих процессах регуляции. Физиологический контроль эндокринной функции пинеальной железы выполняется в значительной мере световым режимом и ее деятельность имеет явно выраженную циклическую динамику: она

активно влияет на указанные органы внутренней секреции днем и гораздо слабее – в ночное время.

2-й уровень «биологических часов» связан с супраоптической частью (а именно с *супрахиазматическим ядром* – СХЯ) гипоталамуса, образующей при поддержке субкомиссурального тела связи с шишковидной железой. При помощи данной связи эпифиз улавливает сигналы от гипоталамуса и содействует регулировке биоритмов. Однако действие «биологических часов» не замыкается на СХЯ гипоталамуса или гипоталамо-эпифизарной системе. Кроме того, от СХЯ (или часто даже минуя их) проходят нервные волокна ретино-гипоталамического тракта к некоторым иным ядрам гипоталамуса, вентролатеральной преоптической области, голубоватому пятну и, что важно, с образованием восходящих путей ЦНС.

3-й уровень «биологических часов» связан с деятельностью клеточных липидно-белковых мембран, контролирующих биологические ритмы организма, а также их проницаемостью для ионов калия [6,25].

При рассогласовании внутренних ритмов организма возникают поломки естественной структуры биоритмов. Поводом для этого рассогласования могут быть как патологические изменения систем или органов, так и поведенческие особенности человека (трансмеридианные перелеты, работа в ночное время). В свою очередь, болезненное состояние, обусловленное десинхронизацией биоритмов и проявляющееся нарушениями сна, аппетита, головной болью, дневной сонливостью, снижением работоспособности и резистентности организма, приводит к дальнейшему нарушению процесса адаптации организма.

Немаловажную роль в функционировании биоритмов играет свет, который устанавливает «биологические часы» ЦР, используя специальные чувствительные к свету клетки в нашем глазу, называемые «фоточувствительные меланопсинсодержащие ганглионарные клетки сетчатки» (*pRGC*). Эти клетки реагируют на освещенность и в функциональном плане принципиально отличаются от колбочек и палочек, генерирующих изображение. Они развиваются из ганглионарных клеток, аксоны которых выходят из глазного яблока, формируя зрительный нерв, и далее направляются в головной мозг. До 2% этих нейронов имеют в своем составе светочувствительный синий фотопигмент, получивший название *OPN4.pRGC* регистрируют рассвет и закат, а затем в соответствии с этим участвуют в регуляции ЦР организма, выставляя время «клеточных часов» на верное время суток [21,25].

Свет также может стимулировать у человека синтез ряда нейротрансмиттеров: норадреналина, серотонина, дофамина.

Сегодня стало понятно, что глаз является органом, позволяющим нам не только ощущать пространство за счет зрения, но и ощущать время за счет циркадной регуляции. У незрячих людей, а также при по-

вреждении колбочек и палочек из-за генетических заболеваний, могут быть абсолютно неповрежденные функциональные фоточувствительные ганглионарные клетки: эти люди слепы, но в контексте суточного ритма они ощущают смену дня и ночи. Таким пациентам с неповрежденными фоточувствительными нейронами необходимо регулярно находиться в зоне естественной освещенности для правильной настройки своего ЦР. В отсутствие дневного света, «биологические часы» человека начинают отставать, прибавляя за каждый день темноты около получаса к своему суточному циклу. Необходимо отметить, что если у человека вообще отсутствуют глаза, то вся подстройка с основой на свет теряется [25].

Примером воздействия дневного света на человеческий организм является трансмеридианный дисхронизм. В медицинской литературе он встречается под названием «джетлаг» (англ. *jet lag*: *jet* – реактивный самолёт и *lag* – запаздывание) – синдром смены часового пояса: рассогласование ЦР человека с природным суточным ритмом, вызванное быстрой сменой временных поясов при авиаперелёте или при сменной работе. В «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» 10 пересмотра (1989) десинхроноз отнесен к рубрике G47.2 «Нарушения цикличности сна и бодрствования», а согласно третьей версии «Международной классификации расстройств сна» (2014) входит в группу «Расстройства цикла «сон – бодрствование» (*Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders*).

Британские исследователи под руководством нейробиолога, специалиста по ЦР R.G. Foster (2022) показали, что, при вынужденном ускорении или замедлении циклической смены света/темноты и других ориентиров времени в новом часовом поясе, светлое время суток перезапускает биоритмы организма в соответствии с местным временем и циркадная система медленно приспосабливается к новому положению фаз [25]. Эндогенные ЦР в периоде адаптации не совпадают по фазе с внешней окружающей средой и иногда – друг с другом. Полагают, что это и может вызывать ряд заболеваний и функциональных нарушений (расстройства ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, депрессии, повышенный риск развития онкологических заболеваний) у сменных рабочих и авиапутешественников, пересекающих часовые пояса. Помимо этого, по мнению ученых, нарушение ЦР является характерным для слепых, лиц пожилого возраста и пациентов с некоторыми заболеваниями психики [25,30].

ЦР оказывают влияние на метаболические и иммунные процессы, воспалительные реакции, сосудистый тонус, температуру тела, функции ЦНС и многое другое.

Исследование ЦР необходимо и для оценки особенностей функционирования организма в экстремальных условиях, например, в Арктике, когда во

время полярного дня и ночи теряются природные причины синхронизации ЦР. Еще в 80-х годах XX в. отечественным исследователем М.П. Мошкиным получены убедительные данные о значительных нарушениях суточных ритмов многих функций организма человека при долгом пребывании в такой среде [18].

От ЦР зависят эффективность ряда лекарственных веществ и их побочные действия [30].

Мелатонин. Из истории открытия и изучения.

Немаловажная роль в регуляции биологических ритмов живых существ отводится одному из древнейших биохимических веществ – МТ. Он найден уже у одноклеточных организмов и растений. У позвоночных основной источник синтеза МТ – эпифиз [21,22,29].

Судя по всему, еще за 2000 лет до н. э. шишковидная железа была известна древнеиндийским философам и врачам, которые рассматривали ее как орган ясновидения и размышлений о перевоплощении души. В Древней Греции эпифизу отводили роль клапана, контролирующего количество души и участвующего в регуляции психического равновесия.

Эпифиз впервые был описан основателем Александрийской медицинской школы Герофилом (*Ηρόφιλος*) за 300 лет до н. э., а свое название он получил во II веке н. э. от великого врача Древнего Рима Галена (*Γαληνός*), которому форма железы напомнила сосновую шишку (понию). Позднее другой выдающийся врач и анатом эпохи Возрождения Андреас Везалий (*Andries Wytinck van Wesel*) дал первое точное описание расположения эпифиза между буграми четверохолмия человеческого мозга.

По мнению Рене Декарта (*René Descartes*), которое он изложил в 1632 г. в своем «Трактате о человеке» (фр. *L'Homme*), эпифиз обеспечивает синтез информации от обеих половин тела через парные органы чувств (глаза, уши, ноздри). Автор полагал, что именно в шишковидной железе локализуется душа человека, а «количество души» эпифиз определяет, регулируя перемещение животных «духов» из одного желудочка мозга в другой. Кроме того, Р. Декарт связывал функции шишковидной железы со зрением, а нарушения эпифизарной деятельности рассматривал как причину возникновения психических болезней.

Первая научная работа об эпифизе «*De Glandula Pinealis*» была подготовлена в 1695 г. русским ученым В. Юрским. Исследователь в своей диссертации подверг критике мистические взгляды Декарта, написав следующее: «... рушатся иллюзорные взгляды, приписывавшие шишковидной железе локализацию разума и выделение животного духа, управляющего чувствами и движениями нашего тела».

На протяжении XVIII-XIX вв. эпифиз считался лишь рудиментарным мозговым отростком. И только на исходе XIX в. немецкий педиатр О. Хюбнер (*Otto Johann Leonhard Heubner*) представил в своей статье клиническое описание случая преждевременного полового созревания мальчика с опухолью шишковидной железы, выявленной посмертно. Это новообразование,

судя по всему, и препятствовало синтезу МТ [30].

В начале XX в. австрийский невролог О. Марбург (*Otto Marburg*) допустил возможность выделения эпифизом какого-то вещества, угнетающего работу гипоталамуса и, как следствие, вызывающего нарушение развития репродуктивной системы. Примерно в это же время (1917) К. Маккорд (*Carey Pratt McCord*) и Ф. Аллен (*Floyd P. Allen*) обнаружили, что экстракт из растертых шишковидных желез крупного рогатого скота, помещенный в емкость с головастиками, в течение получаса вызывает обесцвечивание (депигментацию) их кожи за счет сжимания темных пигментных клеток, содержащих включения пигмента меланина. Эпидермис становился до такой степени прозрачным, что ученые могли контролировать деятельность сердца и кишечника головастиков [44]. Спустя 40 лет это исследование сыграло ключевую роль в открытии МТ.

Само же открытие МТ произошло благодаря профессору дерматологии из Йельского университета А. Лернеру (*Aaron Bunsen Lerner*), который изучал природу витилиго и пытался обнаружить вещества, ответственные за образование и разрушение меланина в коже. Анализируя научную литературу, он обратил внимание на единственную публикацию на эту тему, авторами которой и являлись К. Маккорд и Ф. Аллен. А. Лернер пришел к выводу, что в шишковидной железе образуется некое вещество, отвечающее за пигментацию, и решил, что оно, возможно, поможет при лечении заболеваний кожи. В 1953 году А. Лернеру и его сотрудникам удалось получить из бычьих эпифизов экстракт, который осветлял кожу лягушек, а в 1958 году выделить и определить структуру его основной субстанции [13]. Им оказался *N*-ацетил-5-метокситриптамин, который был назван «мелатонином». Свое открытие А. Лернер описал в одностраничной статье, опубликованной в *Journal of American Chemical Society* [38].

В 1968 году Б. Рид (*Barry Reed*) в Австралии исследовал суточные цветковые метаморфозы рыбок нанностомус Бекфорда (*Nannostomus anomalus Steindachner*), у которой на теле наблюдается яркая темная полоса днем, а ночью она становится практически прозрачной с небольшими пятнами строгой локализации [7]. Ученый изучал периодичность появления полос-пятен у нормальных и ослепленных рыбок, размещая их в условия постоянной темноты и постоянного освещения. Результаты эксперимента позволили сделать вывод, что на изменение окраски, занимающей 15–30 минут, оказывала влияние скорее освещенность, чем способность рыбок видеть. Затем Б. Рид добавлял в воду различные соединения для того, чтобы найти субстанцию, которая вызовет появление ночных пятен. В ряду исследуемых веществ были МТ, серотонин, *N*-ацетилсеротонин, гармин и другие. Лишь добавление МТ влекло за собой появление ночной пигментации и исчезновение дневной.

Б. Рид высказал предположение об ответственности именно МТ за циркадное возникновение ночного рисунка на коже нанностомуса *in vivo*.

Г. Линч (*H.J. Lynch*) и соавт. (1975), исследуя уровень МТ в моче здоровых добровольцев, обнаружили ЦР его секреции эпифизом: концентрация МТ при значительном индивидуальном отличии у разных людей, демонстрировала увеличение во много раз уровня МТ в ночные часы относительно дневных показателей [41].

За рубежом был создан и работает «Мелатониновый клуб» (*Melatonin-club*), выходят в свет *Journal of Pineal Research, Advances in Pineal Research, European Pineal Society News*.

Мелатонин как регулятор работы биологических ритмов. В хронофизиологическую систему, предопределяющую световое воздействие, входит проводящий путь от парных СХЯ гипоталамуса, содержащих центральные «биологические часы» – группу нервных клеток с генетически закрепленным индивидуальным ЦР – до пинеальной железы, секретирующей МТ. Данный путь включает в себя верхний шейный симпатический ганглий, откуда информация об освещенности поступает в эпифиз, где она опосредуется норадреналином, выделяемым окончаниями нейронов непосредственно в пинеалоциты эпифиза, что и запускает синтез МТ. Таким образом, шишковидная железа, получая информацию об интенсивности света, принимает участие в работе ЦР всего организма, за счет влияния МТ на экспрессию в клетках генов «биологических часов» [25].

По мнению ученых, цитируемых А.Р. Унжаковым (2020, 2021), посредством МТ организм переводит информацию о свете на понятный для него биохимический язык, синхронизируя свою работу на клеточном уровне. Мониторинг фотопериодической информации является основной целью мелатониновой секреции у взрослых животных [21,22].

По сравнению с другими гормонами, отсутствие МТ в организме не критично для его нормального функционирования в ритмической среде, однако живые существа плохо адаптируются при нарушении существующей ритмичности [21,30].

В организме МТ вырабатывается из поступающей с пищей аминокислоты триптофана. Попав с кровотоком в эпифиз, триптофан гидроксिलируется до 5-гидрокси-триптофана, и далее – до серотонина. Из серотонина получается *N*-ацетилсеротонин, который затем преобразуется в МТ [8,48].

Образовавшийся в шишковидной железе МТ, не накапливается в ней, а немедленно диффундирует в кровь и в церебральную жидкость. Метаболизм МТ происходит, преимущественно, в печени.

Днем в эпифизе превалирует синтез серотонина, а МТ вследствие ацетилирования серотонина секретируется только ночью, несмотря на то, дневное это животное или ночное [21].

Исследователями установлено, что продукция МТ пинеальной железой свидетельствует о ЦР с низким уровнем выработки в течение дневного времени и высоким уровнем – в течение ночи. Синтез гормона осуществляется под контролем со стороны центральных «биологических часов» (сохранение суточного ритма продукции МТ при постоянном невысоком освещении) и со стороны освещенности (мгновенное подавление выработки МТ ярким светом), практически не претерпевая изменений под воздействием других, несветовых факторов [29,30].

По своей природе МТ – один из амфифильных индолов, который обладает гидрофильными и гидрофобными свойствами одновременно. В связи с этим он может проникать через все морфофизиологические барьеры организма и далее через биологические мембраны – в различные клетки и их органеллы, в том числе ядро, митохондрии, и оказывать содействие многочисленным регуляторным процессам, таким как: биологические ритмы, кишечные рефлексy, защита от воспаления, метаболизм и репродукция [6,21].

По мнению ряда экспертов, ферментативная выработка МТ помимо эпифиза происходит во митохондриях клеток практически всех тканей организма, включая органы репродуктивной системы. При этом синтез экстрапинеального МТ не зависит от времени суток; гормон не выделяется в кровь, а его биологическое действие реализуется непосредственно в тех органах и тканях, где он вырабатывается (локальное аутокоидное и паракринное действия) [21,26,30].

R. G. Foster et al. (2022) в своих исследованиях рассматривают МТ как антагонист светового воздействия аналогичной по величине силы. По их мнению, экзогенный МТ так же, как свет, может сдвигать фазы ЦР, но в противоположную сторону. Таким образом, между нейроанатомическими структурами хронофизиологической системы существует определенное внутреннее взаимодействие. Свет оказывает влияние на биологические часы «напрямую» и через путь к пинеальной железе [25].

Действие МТ опосредуется через рецепторы, имеющие первостепенное значение в регуляции ЦР и в работе иммунной системы. Они в значительном количестве обнаружены в самих СХЯ и сетчатке, где их концентрация среди всех структур мозга максимальная. Это позволяет осуществить принцип обратной связи в деятельности хронофизиологической системы мозга.

Мембранно-ассоциированные мелатониновые рецепторы (MT1/Mel 1a и MT2/Mel 1b) также обнаружены почти во всех периферических тканях. MT1 модулируют активность нейронов, спазм артериальных сосудов, пролиферацию опухолевых клеток, метаболическую функцию. Активация MT2 ассоциирована с подавлением высвобождения дофамина в сетчатке, с релаксацией кровеносных сосудов, с индукцией иммунного ответа. Что касается ЦР, то тут участие MT2

заключается в сдвиге фазы ЦР возбуждения нервных клеток в гипоталамических ядрах [36,48].

Наличие рецепторных окончаний МТ в гипоталамусе, передней доле гипофиза, а также в гранулезных клетках яичников подтверждает участие этого гормона и в нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы. Исследования, проведенные на животных, показали, что МТ регулирует гонадотропные рецепторы и стероидогенез в яичниках через MT1 [21,22,46,48].

По данным, приведенным А.Р. Унжаковым в своем обзоре (2020), у амфибий и птиц обнаружен третий рецептор – MT3, который у млекопитающих пока не найден. Исследователи считают, что он представляет собой цитозольную хинонредуктазу (QR2), которая с защитной целью блокирует перенос электронов от хинонов [21].

Кроме влияния на процессы в клетке через мембранные рецепторы, МТ, благодаря своей химической природе, способен легко проникать внутрь самой клетки. без помощи рецепторов, обеспечивая передачу информации. Такой путь проникновения и работы МТ в научной литературе относится к понятию «рецептор-независимые эффекты МТ».

Исследование МТ продолжается уже более 60 лет, при этом интерес к данному гормону лишь возрастает. Ежегодно появляются все новые сведения, демонстрирующие многогранность его воздействия на живой организм. Убедительно доказано участие МТ практически во всех процессах жизнедеятельности путем модераций многих функций организма, охватывая работу репродуктивной, сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной и иных систем [45,48].

Одним из узловых качеств МТ является его возможность регулировать сон с эффектом понижения температуры тела, обусловленным дилатацией артериоло-венозных анастомозов и увеличением теплоотдачи на кистях и стопах.

По мнению ряда авторов, МТ высокоэффективен в снижении уровня окислительного стресса за счет проявления свойств косвенного антиоксиданта и прямого поглотителя свободных радикалов [19,21,26,30].

Согласно данным J. Cipolla-Neto et al. (2018), гормон в организме также оказывает противосудорожный эффект, обладает гипотензивным, гипохолестеринемическим и гипогликемическим действиями [30]. МТ отличается выраженными иммуномодулирующими и репаративными свойствами [19] и его применение снижает риск развития атеросклероза, опухолевых процессов [55]. Ученые также предполагают, что МТ присущи геропротекторные и антиамнезические характеристики. H. Tamura et al. (2020) показали, что содержание МТ в плазме крови с возрастом уменьшается, а у пациентов с болезнью Альцгеймера и Паркинсона уровень МТ ниже, чем при нормальном протекающем старении [50].

Еще к одному из физиологических эффектов МТ

относится торможение выработки гонадотропинов [11,16] и ряда других гормонов аденогипофиза – кортикотропина, тиреотропина, соматотропина. Подавление секреции адренокортикотропного гормона, приводящее к уменьшению концентрации кортизола, и стимуляция высвобождения опиоидных пептидов позволяет *N*-ацетил-5-метокситриптамину принимать участие в механизмах, обеспечивающих лучшую толерантность к стрессорным нагрузкам, оказывать седативное действие, снижать чувство тревожности. Высказаны гипотезы об антидепрессивном свойстве МТ.

Мелатонин в акушерско-гинекологической практике. Исследования последних десятилетий показали, что МТ играет важную роль в синхронизации различных репродуктивных процессов, включая половое созревание, функционирование гонад, зачатие, беременность и деторождение, регуляцию сезонных и суточных ритмов их физиологической активности. Все чаще антиоксидантные, иммуномодуляторные и регуляторные свойства МТ рассматривают как значимые патогенетические факторы, влияющие на практически все уровни *оси гипоталамус-гипофиз-гонады* (*Hypothalamic–Pituitary–Gonadal axis – HPG*) [33].

Как отмечают А. Ashton et al. (2022), физиологические величины МТ синхронизируют репродуктивную функцию у фотозависимых от дневного света видов [25]. В обзорах, опубликованных М.В. Даниловой и Е.Н. Усольцевой (2019), С.А. Леваковым и Е.И. Боровковой (2015), в частности сообщается, что МТ действует в программировании системы ЦР у зародышей и новорожденных млекопитающих и определяет временные рамки начала и окончания этапов развития организма, особенно пубертатного периода. В периоды эмбрионального развития и первого года жизни ось *HPG* активна, но затем приблизительно до 10 лет остается на слабовыраженном уровне. Ее реактивация обусловлена нарастающим увеличением уровней *гонадотропных рилизинг-гормонов (GnRH)*, которые в дальнейшем приводят к пульсирующему синтезу гонадотропцитов: *фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)* и *лютеинизирующего гормона (ЛГ)* [11,16]. В контроль пульсирующей секреции ЛГ вовлекается МТ, при этом существует доказанная отрицательная корреляция между ночной концентрацией МТ и концентрациями ЛГ.

Выработка МТ по принципу обратной связи оказывает подавляющее влияние на выработку *GnRH* гипоталамусом у человека. Перед половым созреванием высокие концентрации МТ ингибируют гипоталамическую активацию, а к его началу уровни МТ снижаются ниже порогового значения, формируя пусковой сигнал для *GnRH*, что и приводит к началу пубертатных изменений [16,37]. МТ высокозначим для репродуктивной системы лишь в период полового созревания. F. Lampiao et al. (2013) в своем обзоре указывают, что повышенная ночная секреция МТ

(например, при наличии опухоли шишковидного тела) у детей задерживает половое созревание, а низкие уровни МТ связаны с наступлением раннего полового созревания.

У сезонных (фотопериодических) животных основным регулятором размножения является МТ, временные рамки секреции которого обусловлены длиной дня и ночи. Укорочение продолжительности ночной секреции МТ до определенной пороговой величины является сигналом для начала сезона спаривания [21]. У отдельных млекопитающих, например, крыс, роды происходят лишь днем [16]. Содержание животных в полной темноте устраняет фотопериодическое предпочтение времени их окота. Рядом исследований продемонстрировано повышение у лабораторных грызунов продолжительности эстрального цикла, а в отдельных случаях – и его нарушение при искусственном увеличении длительности светлого времени суток. У пинеалэктомированных животных дневной окот также исчезает, но он восстанавливается под действием заместительной терапии МТ [22]. Хирургическое удаление эпифиза у крыс вызывает ускоренный рост яичниковой ткани, в то же время введение экстрактов эпифиза угнетает их функцию [21]. В Северном полушарии некоторых млекопитающих (олени, козы, овцы) побуждает к спариванию осенне-зимний период с короткой продолжительностью светлого времени суток, поскольку осеннее спаривание гарантирует, что детеныш разовьется в течение зимы и родится весной, когда погода обычно благоприятная и есть хорошая кормовая база. Во вторую более многочисленную группу входят животные с пиком размножения весной и в начале лета, т. е. в период долгого светового дня (большинство видов сельскохозяйственных животных и пушных зверей) [21,25].

У людей сезонные колебания длительности секреции МТ выражены слабее, чем у животных, однако повышенная концентрация МТ в сыворотке крови коррелирует со сниженной активностью репродуктивной *HPG*-системы и небольшим повышением частоты зачатий в северных широтах в темные периоды зимнего сезона, по сравнению с летом [21].

В естественных условиях МЦ демонстрирует сезонную динамику. Получены сведения об изменении выработки МТ в зависимости от фаз МЦ. Воздействие света ночью укорачивает продолжительность МЦ у женщин с олигоменореей.

В последнее время все более пристальное внимание уделяется оценке роли МТ в патогенезе ряда заболеваний, связанных с нарушением репродуктивного здоровья.

О.Н. Бердина и соавт. в своей работе делают вывод о значении ЦР и ритмах синтеза и секреции МТ в избыточном накоплении липидной ткани и развитии ожирения [5].

Аналогичные данные были получены исследовательской группой Р.К. Михеева (2020) показавшей,

что при наличии ожирения проблема нарушения циркадности уровня МТ, а также его рецепторной чувствительности подтверждается взаимодействием дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, метаболического стресса и нарушения архитектоники сна [17].

Е.Н. Андреева и соавт. (2020, 2022) рассматривают нарушение циркадных ритмов (и соответственно изменение синтеза МТ) как фактор риска развития ожирения, приводящий к хронической ановуляции. Пациентки репродуктивного возраста с нарушением цикла «сон – бодрствование» чаще обращаются за медицинской помощью по поводу различных расстройств менструальной функции, типа, обильных менструальных кровотечений, удлинение менструального кровотечения, дисменорея, нерегулярный МЦ и предменструальный синдром, чем женщины без нарушения сна. Исследователями продемонстрирована связь низкого уровня МТ и ановуляции, в том числе у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [2-4].

Работами Ю.С. Абсаровой (2018) и *H. Li et al.* (2022) было показано, что концентрация МТ в фолликулярной жидкости также была значительно ниже у женщин с СПКЯ, чем у женщин без СПКЯ, при этом было обнаружено, что она положительно коррелирует с базальным уровнем ФСГ в сыворотке крови [1,39].

Кроме того, исследованиями последних лет продемонстрировано, что высокие уровни и повышенная продолжительность секреции гормона в сыворотке крови у женщин связаны с гипоталамической аменореей/дисменореей, сопровождаемой снижением секреции ЛГ, и иными гинекологическими нарушениями. При недостаточности выработки эпифизом МТ происходят усиление продукции ФСГ, персистенция фолликула или формирование СПКЯ, что в конечном итоге приводит к гиперэстрогении [8].

Проведены экспериментальные работы, доказавшие способность МТ препятствовать росту злокачественных опухолей репродуктивной системы путем блокировки стимулирующего действия других гормонов и факторов роста. В частности, опубликовано сообщение *H. Zare et al.* (2019), касающееся молекулярных аспектов ингибирующего действия МТ на развитие клеток рака яичников [55].

Ряд исследований демонстрируют, что во время созревания фолликула МТ активно синтезируется в апудоцитах эндометрия (клетки APUD-системы эндометрия) [12].

С.М. Корниенко (2017), изучая эндометрий пациенток в позднем репродуктивном периоде и пременопаузе и базируясь на выявление низкого уровня МТ в сыворотке крови как маркера эндометриоза, в своей работе показал, что дефицит МТ является прогностически неблагоприятным фактором рецидива заболевания у данной группы женщин [15].

Интересны результаты, полученные М.И. Ярмолинской и соавт. (2019) в ходе анализа экспрессии мелатониновых рецепторов МТ1 и МТ2 в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях, а также проведенного анализа уровня метаболита МТ 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в суточной моче у больных наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). В итоге исследования выявлено, что у пациенток с НГЭ отмечена тенденция к снижению уровня экскреции 6-COMT и суммарная относительная площадь экспрессии рецепторов МТ в эндометрии больных с НГЭ достоверно ниже по сравнению с эндометрием женщин контрольной группы [24].

М.С. Качуриной и соавт. (2018) проведена оценка значения МТ как локального паракринного фактора, оказывающего влияние на процесс клеточного обновления в очагах гетеротопии при эндометриозе яичников, что может позволить интегрировать в практику новые методы прогнозирования течения и эффективности лечения эндометриоза с учетом особенностей патогенеза и позволит уменьшить частоту рецидивов заболевания [14].

В эксперименте на крысах продемонстрирована регрессия и атрофия эндометриоидных очагов, вызванная введением МТ [11].

По данным Ю.С. Абсаровой (2018), нарушение выработки МТ при инверсии ЦР (нарушения сна, бодрствование в ночное время суток, сон при искусственных источника света) вызывает развитие хронической ановуляции [1].

Мелатонин и репродукция. Высока значимость МТ и для нормального функционирования репродуктивной системы. Его роль в продукции яйцеклеток обусловлена прямым воздействием на яичник [27]. Хотя МТ способен проникать через все клеточные мембраны и поступать во все ткани организма благодаря своим липофильным свойствам, однако, при системном введении МТ специфически концентрируется в яичнике. Показано, что в преовулярной фолликулярной жидкости женщин присутствуют высокие уровни МТ, которые значительно превышают соответствующие показатели в сыворотке крови [22]. При этом концентрация МТ в фолликулярной жидкости зависит от размера фолликула: чем он больше, тем выше содержание МТ.

В своем обзоре *Y. Guo et al.* (2021) приводят результаты ряда исследований, свидетельствующих о влиянии МТ на качество ооцитов. В процессе созревания ооцит активно вырабатывает МТ. Синтез осуществляется преимущественно в его цитоплазме и митохондриях. В дальнейшем МТ улучшает качество ооцитов, повышает абсолютное и относительное количество бластоцист, снижает показатели кластеризации митохондрий в метафазе II, увеличивает количество АТФ в женских половых клетках, а также нормализует организацию мейотического веретена деления. Ав-

торы продемонстрировали логичность митохондриального синтеза МТ, поскольку эти внутриклеточные органеллы при дисфункции преобразуются в «фабрики» по разрушению свободных радикалов. Согласно анализу научных публикаций, проведенному исследователями под руководством *Y. Guo*, МТ инактивирует лишние радикалы, не позволяя митохондрии уйти в «смертельный каскад окисления» и защищая генетический материал ооцита от агрессивных молекул. Помимо этого, МТ оптимизирует производительность митохондрий, помогая им обеспечить женские гаметы ресурсами для созревания [34]. Анализируя результаты своей экспериментальной работы *С.М. Корниенко* (2017) сделал вывод о похожей защитно-оптимизирующей роли внепинеального МТ не только в ооците, но и в других клетках [15].

T. Lord et al. (2013) при выращивании ооцитов в питательной среде с добавлением МТ выявлено, что в процессе созревания *in vitro*, у них обнаружены более низкие концентрации *активных форм кислорода* (АФК), по сравнению с контрольными ооцитами (без обработки МТ), и это позволяло 54% ооцитов дойти до стадии бластоцисты (против 29% в контрольном материале) [40].

Также сообщалось о способности МТ поддерживать развитие эмбриона у различных видов [21]. Исследователи под руководством *M. Majidi* (2021) при культивировании эмбрионов мыши в питательном субстрате, содержащем МТ, наблюдали повышение уровня развития бластоцист. Это также позволяет говорить о возможности МТ влиять на развитие эмбриона. Из-за своего небольшого размера МТ переносится через плаценту из кровотока матери к плоду, что вызывает у эмбриона ЦР, подобные материнским [42]. *J. Cipolla-Neto et al.* (2018) подтвердили, что наличие рецепторов МТ в ЦНС эмбриона/плода человека позволяет материнскому МТ включаться в регулирование и его ЦР, представляя возможность младенцу адаптироваться к суточным и сезонным ЦР после рождения [30].

Сегодня широко обсуждается участие МТ в фолликулогенезе яичников. Однако большинство исследований, в ходе которых МТ продемонстрировал свою позитивную роль в процессе созревания фолликула, осуществлялись на экспериментальных животных или *in vitro* [32, 53, 56]. Доказательная база эффективности МТ в терапии женского бесплодия только формируется.

В.А. Голоков и соавт. (2020) в своей работе также отмечают положительное влияние МТ на репродуктивное здоровье женщин – успешные овуляцию и зачатие, благополучные прелиминарный период и родоразрешение и предлагают применять экзогенный МТ в терапии акушерско-гинекологических и экстрагенитальных заболеваний – гестационного сахарного диабета, климактерического синдрома, эндометриоза, СПКЯ [10]. Подобные выводы сделали *Y.*

Guo et al. (2021), изучив способность МТ улучшать овариальную функцию [34].

Исследование, проведенное *A.S. Batioğlu et al.* (2012), продемонстрировало роль МТ в улучшении качества яйцеклеток и эмбрионов у женщин, проходящих *экстракорпоральное оплодотворение* (ЭКО) или *интрацитоплазматическое оплодотворение* спермой [28].

Опубликованные в 2020 г. *K.-L. Hu et al.* результаты систематического обзора и мета-анализа рандомизированных исследований позволили сделать вывод, что терапия МТ значительно увеличивает количество собранных ооцитов, созревших ооцитов и эмбрионов хорошего качества, а также повышает долю наступившей клинической беременности в циклах *вспомогательных репродуктивных технологий* (BPT) [35].

Тем не менее, некоторые исследования не смогли подтвердить эти результаты. В вышедшем ранее *Кокрановском систематическом обзоре* (2017) анализ эффективности различных антиоксидантов при женском бесплодии, не продемонстрировал четких различий в показателях клинической беременности между МТ и плацебо или отсутствием лечения [47], что, возможно, обусловилось широкой гетерогенностью пациенток включения.

Отдельно стоит отметить немногочисленные исследования, касающиеся влияния МТ на процесс имплантации. Есть сведения, опубликованные *L. Zhang et al.* (2017), о том, что МТ может участвовать в подготовке эндометрия за счет способности к становлению необходимого гормонального статуса, определению сезонного возрастания и угасания рецептивности эндометрия, особенно ярко выраженного у сезонно размножающихся животных [57].

У всех млекопитающих прогестерон необходим для имплантации эмбриона и поддержания беременности, а 17β -эстрадиол оказывает различное влияние в зависимости от вида и физиологических условий. Оба эти гормона регулируются МТ через ось *HPG* [22].

Циркадные часы, ответственные за ЦР млекопитающих, представляют собой эндогенно генерируемый ритм, связанный почти со всеми физиологическими процессами, включая размножение. В настоящее время появляется все больше свидетельств того, что циркадные часы неразрывно связаны с иммунной системой и беременностью. В обзоре, опубликованном *G.C. Man et al.* (2017), проведена оценка сложного взаимодействия между циркадными часами и МТ в иммунной системе и их роли в циркадной регуляции и поддержании нормальной беременности [43].

С наступлением беременности МТ и его циркадный ритм секреции во многом определяют её успешное течение и рождение здорового потомства [37]. В период гестации МТ продолжает вырабатываться в пинеальной железе, но и плацента начинает действовать как один из важных экстрапинеальных источников данного гормона. Уровень МТ в сыворотке крови во время беременности повышается, при этом при

двойне ночные уровни МТ выше, чем при одноплодной [50].

В 2017 г. В.Г. Сюсюка в своей работе затронул тему оценки уровня МТ, серотонина во II и III триместрах беременности с целью выявления при гестации психоэмоциональных расстройств [20].

Н.С. Глебзина и соавт. (2017), изучили возможность эндогенного МТ в гестационный период управлять дифференцировкой Т-клеточной субпопуляции регуляторных лимфоцитов (*Treg*), которые играют значимую роль в развитии беременности и формировании толерантности организма матери к генетически чужеродному для нее плоду. Исследователи ассоциировали уменьшение численности и активности *Treg* с развитием *преэклампсии* (ПЭ) и/или невынашивания) и предложили оценивать уровень и активность *Treg*, а также введение препаратов МТ, как способ профилактики ПЭ [9].

А. Zagrean et al. (2019) показали, что МТ вызывает физиологические изменения в энергетическом обмене матери как во время гестации, так и в период лактации, чтобы справиться с энергетическими потребностями обоих периодов и способствовать адекватному развитию молочной железы [54]. Более того, материнский МТ свободно проникает через плаценту, являясь единственным источником этого гормона для плода, и программирует поведение и физиологию плода, чтобы он справлялся с циклом освещения/темноты окружающей среды и сезоном после рождения [30,33].

По мнению P.R.L. Gomes et al. (2021), основанном на изучении результатов исследований потомства, которое вынашивалось при хронодеструкции матери и/или гипомелатонинемии, МТ также может увеличивать массу плода за счет увеличения оксигенации крови плода и улучшения адаптации плаценты к гипоксии [33].

А.Р. Унжаков в своем обзоре (2021) также сообщает, что МТ, как мощный антиоксидант, предотвращает неуправляемую деградацию и модификацию генетического материала плода, закладывая тем самым потенциал для развития здорового организма [22].

Введение МТ в клетки яичников и бластоцисты вызывает снижение АФК за счёт прямого действия МТ и биосинтеза антиоксидантных ферментов. Кроме того, регуляция апоптоза и усиленная экспрессия белков адгезии с помощью МТ увеличивают скорость имплантации бластоцисты [22]. Клинические исследования, проведенные F. Lampiao et al. еще в 2013 г., продемонстрировали, что эпифизарный МТ необходим для успешной имплантации эмбриона, а назначение МТ бесплодным женщинам повышает внутрифолликулярные концентрации МТ, снижает внутрифолликулярное окислительное повреждение и увеличивает частоту оплодотворения и беременности [37].

Доказано, что МТ участвует в механизме, лежа-

щем в основе инициирования родов, за счет функциональных рецепторов МТ, которые обнаружены в миометрии. Межклеточные щелевые контакты этих рецепторов в ответ на введение МТ обеспечивают координацию сокращения отдельных клеток миометрия, усиливая, тем самым, стимулирование родов [22].

Репродуктивные эффекты МТ распространяются не только на женскую сферу, его рецепторы выявлены также на сперматозоидах [21,49].

Исследователи изучили потенциальную значимость МТ в высвобождении гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона и ЛГ гипофиза, которые являются одними из ключевых гормонов в регуляции мужской репродукции. В экспериментальном исследовании показано, что МТ может модулировать тестикулярную функцию. У самцов мышей и крыс МТ ингибирует гландулоциты яичка, ответственные за секрецию тестостерона [19]. Кроме того, в эпителиоцитах эпидидимиса крыс экспрессируется мРНК рецепторов МТ1 и МТ2, что позволяет предположить об участии МТ и в регуляции физиологических процессов в эпидидимисе [37].

Поскольку МТ обладает сильными антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, по мнению K. Bhattacharya et al (2019), обобщивших обновленные данные о универсальности МТ, он может влиять на репродуктивные функции мужчин, в т. ч. непосредственно воздействуя на клетки яичек, тем самым, предотвращая окислительное повреждение органа [29].

Опубликован ряд работ относительно влияния МТ на функции сперматозоидов. В эксперименте *in vitro* было показано улучшение прогрессивной подвижности и снижение количества неподвижных клеток при обработке сперматозоидов МТ. В другом исследовании было продемонстрировано проявление защитного эффекта МТ при добавлении гормона в среду для криоконсервации сперматозоидов, что повысило качество спермы после ее размораживания, включая ее морфологию, жизнеспособность, подвижность и целостность плазмалеммы [21].

В работе K. Bhattacharya et al (2019) по измерению уровней МТ у фертильных и бесплодных мужчин было обнаружено, что содержание МТ в сыворотке и семенной жидкости у бесплодных мужчин было значительно ниже по сравнению с его содержанием у фертильных мужчин [29].

Кроме того, значительное внимание ученых в последние годы привлекла роль МТ в сохранении сперматозоидов и сперматогониальных стволовых клеток. Также предполагается, что МТ может замедлять апоптоз в сперматозоидах, снижая ранние апоптотические события, таким образом, повышая выживаемость сперматозоидов [29,49]. Эти эффекты направлены на улучшение качества спермы, поэтому повышается вероятность успешного оплодотворения.

Мелатонин и оксидативный стресс. Гаметогенез связан с интенсивными процессами клеточной пролиферации и апоптоза, что, в свою очередь, сопровождается выработкой значительного количества АФК. Несомненно, что на стадии доимплантационного развития гамет и эмбрионы наиболее уязвимы для АФК [21]. По данным *Y. Yao et al.* (2022), у женщин АФК включаются в процессе овуляции, образуясь локально при разрыве фолликула [53]. В период овуляции происходит выброс ЛГ, который индуцирует лизис базальной мембраны и прорастание телематозных капилляров в бессосудистый гранулезоклеточный слой, формируя высокоплотную микрососудистую сеть. Эти эндотелиальные капилляры клетки способствуют синтезу свободных радикалов, которым отводится важная роль при разрушении фолликула. Нейтрофилы и макрофаги, расположенные в фолликулах, генерируют их огромное количество. При этом, избыток АФК ответствен за окислительный стресс, повреждающий в пределах фолликула структуры ооцита и гранулезных клеток. Следовательно, АФК должны непрерывно элиминироваться для сохранения только их физиологического уровня, используемого при поддержании нормальных функций клетки.

В последнее время появилось большое количество сообщений о том, что стресс эндоплазматического ретикулума, аутофагия, сиртуины, митохондриальная дисфункция, теломеры, генные мутации, преждевременная недостаточность яичников и СПКЯ плотно взаимосвязаны со старением яичников, и все эти факторы находятся во взаимодействии с окислительным стрессом. МТ, противодействуя этим процессам с помощью множества механизмов, включающих антиоксидантное действие, поддержание должной длины теломер, стимулирование экспрессии связанных со старением генов SIRT и функции рибосом, способствует образованию полноценных фолликулов и, как следствие, улучшает качество яйцеклеток и скорость оплодотворения [21,34,50-52].

Окислительный стресс вызывает ряд процессов – сужение сосудов, гиперкоагуляцию и патологическое ремоделирование сосудов, которые вовлечены в патофизиологию акушерских осложнений, включая выкидыш, ПЭ, плодную гипоксию и задержку его развития. Кроме того, оксидативный стресс является неизбежным компонентом воспаления, поскольку активируются провоспалительные цитокины – медиаторы окислительного стресса, которые затем дополнительно индуцируют цитокины, образуя порочный круг. Провоспалительный цитокиновый ответ, индуцированный внутриутробным воспалением во время беременности, как полагают, является основной причиной преждевременных родов и повреждений головного мозга плода. Повреждение головного мозга может привести к ряду неблагоприятных нейропове-

денческих нарушений, таких как церебральный паралич, задержка когнитивных функций и др. [22].

В систематическом обзоре А.Р. Унжакова (2020) неоднократно подчеркивалось, что одним из самых мощных отрицательных факторов, ухудшающих качество мужских половых клеток, является окислительный стресс. Непосредственное влияние МТ на сперматозоиды связано с его свойством инактивировать свободные радикалы и способностью проникать через плазмолемму, что приводит к уменьшению окислительного повреждения гамет как внутри клетки, так и во внеклеточных средах [21].

Поистине колоссальным источником АФК у мужчин является клеточный компонент семенной жидкости. Незрелые сперматозоиды и гаметы с морфологическими структурными нарушениями могут генерировать АФК в эякуляте на уровне плазматических мембран и митохондрий. Результаты экспериментов продемонстрировали возможность образования в сперматозоидах человека супероксидного анион-радикала (O_2^-), который самопроизвольно дисмутируется с водой в кислород и перекисид водорода [29].

В мужском половом тракте и эякуляте АФК синтезируются не только в сперматозоидах, но могут также генерироваться лейкоцитами, которые даже в физиологических условиях вырабатывают в 1000 раз большее количество АФК, чем сперматозоиды. Такая высокая продукция АФК лейкоцитами является значимой при инфекционных заболеваниях, воспалении и различных защитных механизмах клетки. Большей частью клеточные механизмы для генерации АФК в лейкоцитах и сперматозоидах подобны, но все же в лейкоцитах это – физиологическая потребность для выработки большего количества супероксида в фагоцитарные пузырьки при уничтожении патогенных микроорганизмов.

Плазмолемма сперматозоида наиболее подвержена оксидативному стрессу, и двойные связи мембранных липидов могут легко окисляться избыточными уровнями АФК, генерируемых в среде сперматозоидов. АФК могут либо образовываться в значительных количествах лейкоцитами или мужскими половыми клетками непосредственно. Под влиянием АФК на жиры плазматических мембран, запускается процесс, называемый перекисным окислением липидов. Сперматозоиды теряют способность функционировать должным образом и поэтому оплодотворение снижается [29].

Формирование гамет происходит в относительно изолированной среде (в яичниках это – фолликул, а в семенниках – клетки Сертоли) с обязательным участием антиоксидантов. В гонадах именно МТ служит таким наиболее оптимальным антиоксидантом. так как его окисленные метаболиты уже не могут окислять далее другие вещества [21]. МТ оказывает свое влияние обычно посредством рецепторов, но он

может также действовать непосредственно и как мощный акцептор («ловушка») свободных радикалов. Помимо удаления свободнорадикального кислорода непосредственно, МТ способен детоксифицировать АФК и подавлять их окислительные эффекты косвенно, стимулируя синтез ряда эндогенных антиоксидантных ферментов, в том числе глутатион пероксидазы, супероксиддисмутазу и каталазу.

Фармакотерапия нарушений репродуктивного здоровья препаратами МТ. Исследователи под руководством *J. Cipolla Neto* (2018) провели системный информационный поиск, установили, что за последнее десятилетие более чем в 4000 различных работ изучались вопросы физиологии и нюансы лечебного использования МТ [30].

В медицинской практике препараты МТ применяют не только для нормализации процессов сна и бодрствования. Результаты клинических исследований, продемонстрировавшие у части женщин изменения в синтезе нейротрансмиттеров, позволили расширить показания к назначению МТ у пациенток с предменструальным дисфорическим и климактерическим синдромами. Введение достаточно высокой дозы (80–300 мг в сутки) позволяет добиться частичного подавления пика ЛГ.

Рассматривается возможность терапии препаратами МТ при эндометриозе.

Ю.С. Абсарова в 2016 г. рекомендовала назначение препаратов МТ при СПКЯ [1].

При ПЭ терапия МТ была оценена как безопасная и эффективная адъювантная терапия, улучшающая функции эндотелия и сохраняющая беременность.

Результаты исследований, проведенных *H. Tamura et al.* (2020), позволяют высказать предположение о том, что МТ в суточной дозе 3 мг, повышая качество женских половых клеток, полезен для улучшения низких показателей оплодотворения и беременности при использовании технологии ЭКО.

Также МТ может быть включен в коррекцию нарушений *HPG*-оси при мужском бесплодии.

J. Cipolla Neto et al. (2018) однако подчеркивают, что длительная адекватная терапия МТ и желаемые клинические эффекты возможны лишь с учетом тщательного индивидуального титрования доз и соблюдения временного интервала назначений. В связи с этим наиболее существенным условием клинического применения МТ, по мнению авторов, является его назначение в соответствии с уровнем гормона, рассчитанного в часы, непосредственно предшествующие сну (*dim light melatonin onset – DLMO* – старт МТ при сумеречном свете). В зависимости от времени приема препарата и с учетом показателя *DLMO* в качестве вектора, экзогенный МТ может восстанавливать, блокировать или не оказывать значимого влияния на профиль эндогенных ЦР в организме [30].

При своей достаточно высокой эффективности, МТ является безопасным лекарственным средством с

хорошей переносимостью, которое можно рекомендовать пациентам любой возрастной группы и при наличии многообразных сопутствующих патологических состояний без тех или иных явных негативных исходов [16].

Заключение. Возрастающее с каждым годом количество научных доказательств дает основание говорить о важной роли МТ в установлении гомеостатического, нейрогуморального баланса на любом уровне организации – клеточном, органном и на уровне системы органов, регуляции ЦР и сохранении репродуктивного здоровья. МТ, благодаря синергическому действию с другими гормонами и нейропептидами, оказывает множественное влияние на репродуктивные процессы – на половое созревание, гаметогенез, оплодотворение, имплантацию эмбрионов, течение периода гестации, роды, лактацию, а также на гинекологическое здоровье. Снижение содержания гормона в ночное время и/или нарушение суточного профиля его секреции оказывает негативное влияние на любое из звеньев в цепи репродукции.

По метафорическому выражению профессора Белградского университета Светланы Драгоевич-Дикич (*S. Dragojević-Dikić*), «как бозон Хиггса может быть ключом к разгадке тайн нашей Вселенной, так таинственное вещество мелатонин, выделяемое шишковидной железой преимущественно ночью, может быть решающим фактором в регулировании многочисленных процессов в репродукции человека» [31].

На сегодняшний день, молекулярные механизмы эффектов МТ и ЦР на организм человека на протяжении всей жизни в целом, и на его репродуктивную функцию в частности, изучены еще недостаточно, что вызывает необходимость проведения более качественных рандомизированных клинических испытаний. Однако уже сейчас анализ представленных в обзоре литературных данных позволяет сделать выводы о возможности коррекции гипомелатонинемии, внедрении в клиническую практику акушера-гинеколога и репродуктолога современных стратегий выравнивания сниженного содержания МТ у пациенток с различными гинекологическими заболеваниями, а также для улучшения качества гамет и повышения результативности циклов ВРТ.

Литература / References

1. Абсарова Ю.С. Роль мелатонина в патогенезе синдрома поликистозных яичников: автореф. дис. ... к.м.н. М., 2018. 28 с. / Absatarova YuS. Rol' melatonina v patogeneze sindroma polikistoznyh yaichnikov [The role of melatonin in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome] [dissertation]. Moscow; 2018. Russian.
2. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Нерегулярный менструальный цикл у женщин репродуктивного возраста как часть синдрома мегаполиса // Гинекология. 2020. Т. 22, №6. С. 6–10. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200487 / Andreeva EN, Sheremet'eva EV. Neregulyarnyj menstrual'nyj cikl u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta kak chast' sindroma megapolisa [Irregular menstrual cycle in women of reproductive age as part of megapolis syndrome]. Ginekologiya. 2020;22(6):6-10. Russian. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200487
3. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Абсарова Ю.С., Шереметьева Е.В., Михеев Р.К. Мелатониновый статус у пациенток с ожире-

нием и дисфункцией яичников в репродуктивном возрасте // Проблемы Эндокринологии. 2022. Т. 68, №1. С. 94–100. DOI: 10.14341/probl12849 / Andreeva EN, Grigoryan OR, Absatarova YuS, Sheremet'eva EV, Miheev RK. Melatoninov'yi status u pacientok s ozhireniem i disfunkciej yaichnikov v reproductivnom vozraste [Melatonin status in patients with obesity and ovarian dysfunction at reproductive age]. Problemy Endokrinologii. 2022;68(1):94-100. DOI: 10.14341/probl12849. Russian.

4. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Фурсенко В.А. Нарушение циркадных ритмов – фактор риска развития ожирения и хронической ановуляции у женщин репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. 2020. Т.26, №5. С. 36–42. DOI: 10.17116/repro20202605136 / Andreeva EN, Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Absatarova YuS, Fursenko VA. Narushenie cirkadnyh ritmov – faktor riska razvitiya ozhireniya i hronicheskoy anovulyatsii u zhenshchin reproductivnogo vozrasta [Violation of circadian rhythms is a risk factor for obesity and chronic anovulation in women of reproductive age]. Problemy reprodukcii. 2020;26(5):36-42. DOI: 10.17116/repro20202605136. Russian.

5. Бердина О.Н., Мадаева И.М., Рычкова Л.В. Ожирение и нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования: точки соприкосновения и перспективы терапии // Acta biomedica scientifica. 2020. Т. 5, №1. С. 21–30. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.1.3 / Berdina ON, Madavaeva IM, Rychkova LV. Ozhirenie i narusheniya cirkadnyh ritmov sna i bodrstvovaniya: toчки soprikosnoveniya i perspektivy terapii [Obesity and disorders of circadian rhythms of sleep and wakefulness: points of contact and prospects of therapy]. Acta biomedica scientifica. 2020,5(1):21-30. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.1.3. Russian.

6. Бобок М.Н., Краснюк И.И., Козлова Ж.М. Регуляция биологических ритмов. Современные способы коррекции десинхронозов. Обзорная статья // Международный научно-исследовательский журнал. 2020. 7(97). С. 182–188. DOI: 10.23670/IRJ.2020.97.7.031 / Bobok MN, Krasnyuk II, Kozlova ZhM. Regulyaciya biologicheskikh ritmov. Sovremennyye sposoby korrekcii desinhronozov. Obzornaya stat'ya [Regulation of biological rhythms. Modern methods of correction of desynchronization. Review article]. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2020;7(97):182-8. DOI: 10.23670/IRJ.2020.97.7.031. Russian.

7. Бурчаков Д.И., Кузнецова И.В. Мелатонин в репродуктивной медицине: можно ли улучшить качество ооцитов? // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройство – 5» 2017. С. 96–101 / Burchakov DI, Kuznecova IV. Melatonin v reproductivnoy medicine: mozhno li uluchshit' kachestvo oocitov? [Melatonin in reproductive medicine: is it possible to improve the quality of oocytes?]. Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psihiatriya. Specvypusk «Son i ego rasstrojstva – 5» 2017:96-101. Russian.

8. Гафарова Е.А., Мальцева Л.И. Применение мелатонина в акушерско-гинекологической практике // Гинекология. 2014. Т. 16, №6. С. 25–28. / Gafarova EA, Mal'ceva LI. Primenenie melatonina v akushersko-ginekologicheskoy praktike [The use of melatonin in obstetric and gynecological practice]. Ginekologiya. 2014;16(6):25-8. Russian.

9. Глебездина Н.С., Олина А.А., Некрасова И.В., Куклина Е.М. Оценка воздействия эндогенного мелатонина на функциональную активность регуляторных Т-клеток при беременности // Вестник ПГУ. Биология. 2017. №4. С. 457–462 / Glebezdina NS, Olina AA, Nekrasova IV, Kuklina EM. Ocenka vozdeystviya endogennoho melatonina na funkcionálnuyu aktivnost' regulatorynyh T-kletok pri beremennosti [Evaluation of the effect of endogenous melatonin on the functional activity of regulatory T-cells during pregnancy]. Vestnik PGU. Biologiya. 2017;4:457-62. Russian.

10. Голоков В.А., Шнайдер Н.А., Николаева Т.Я., Голокова Е.А., Москалева П.В., Насырова Р.Ф. Междисциплинарные аспекты применения мелатонина в акушерстве и гинекологии (анализ литературы) // Вестник Северо-восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки». 2020. №1(18). С. 5–19 / Golokov VA, Shnajder NA, Nikolaeva TYa, Golokova EA, Moskaleva PV, Nasyrova RF. Mezhdisciplinarnyye aspekty primeneniya melatonina v akusherstve i ginekologii (analiz literatury) [Interdisciplinary aspects of the use of melatonin in obstetrics and gynecology (literature analysis)]. Vestnik Severo-vostochnogo federal'nogo universiteta imeni MK. Ammosova, Seriya «Medicinskie nauki». 2020;1(18):5-19. Russian.

11. Данилова М.В., Усольцева Е.Н. Роль гормона эпифиза мелатонина в сохранении здоровья женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) // Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2019. Т. 13, №4. С. 337–344. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.337-344 / Danilova MV, Usol'ceva EN. Rol' gormona epifiza melatonina v sohraneniі zdorov'ya zhenshchin reproductivnogo vozrasta (obzor literatury) [The

role of the epiphysis hormone melatonin in maintaining the health of women of reproductive age (literature review)]. Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukciya. 2019;13(4):337-44. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.337-344. Russian.

12. Зеленая К.В. Применение мелатонина в гинекологии. ADVANCED SCIENCE: сборник статей Международной научно-практической конференции. В 3 ч. Ч. 1. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение», 2017. 197 с. / Zelenaya KV. Primenenie melatonina v ginekologii [The use of melatonin in gynecology]. ADVANCED SCIENCE: sbornik statej Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. V 3 ch. CH. 1. – Penza: MCNS «Nauka i Prosveshchenie». 2017. Russian.

13. Касумян А.Б., Полуэктов М.Г. К 60-летию открытия мелатонина. Перевод оригинальной статьи А. Лернера // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройство – 6». 2018. Т. 35. С. 86–87 / Kasumyan AB, Poluektov MG. K 60-letiyu otkrytiya melatonina. Perevod original'noy stat'i A. Lerner [On the 60th anniversary of the discovery of melatonin. Translation of the original article by A. Lerner]. Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psihiatriya. Specvypusk «Son i ego rasstrojstva – 6». 2018;35:86-7. Russian.

14. Качурина М.С., Зайнетдинова Л.Ф., Куренков Е.Л. Влияние мелатонина на процессы клеточного обновления при генитальном эндометриозе // Современные проблемы науки и образования. 2018. №2 / Kachurina MS, Zajnetdinova LF, Kurenkov EL. Vliyanie melatonina na processy kletochnoho obnovleniya pri genital'nom endometriozе [The effect of melatonin on cellular renewal processes in genital endometriosis]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2018;2. Russian.

15. Корниенко С.М. Патология эндометрия и мелатонин у женщин в позднем репродуктивном возрасте и менопаузе // Biomedical and biosocial anthropology. 2017. №28. С. 150–153 / Kornienko SM. Patologiya endometriya i melatonin u zhenshchin v pozdnem reproductivnom vozraste i premenopauze [Pathology of the endometrium and melatonin in women of late reproductive age and premenopause]. Biomedical and biosocial anthropology. 2017;28:150-3. Russian.

16. Леваков С.А., Боровкова Е.И. Физиологическая роль и клинические эффекты мелатонина // Врач. 2015. №3. С. 72–75. / Levakov S, Borovkova E. Fiziologicheskaya rol' i klinicheskie efekty melatonina [Physiological role and clinical effects of melatonin]. Vrach. 2015;3:72-5. Russian.

17. Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Пономарева Т.А., Григорян О.Р. Анализ содержания мелатонина и его взаимосвязь с дисфункцией яичников у пациенток репродуктивного возраста с ожирением // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 67, №1. С. 69–75. DOI: 10.14341/probl12710 / Miheev RK, Andreeva EN, Sheremet'eva EV, Absatarova YuS, Ponomareva TA, Grigoryan OR. Analiz sodержaniya melatonina i ego vzaimosvyaz' s disfunkciej yaichnikov u pacientok reproductivnogo vozrasta s ozhireniem [Analysis of melatonin content and its relationship with ovarian dysfunction in obese patients of reproductive age]. Problemy endokrinologii. 2021;67(1):69-75. DOI: 10.14341/probl12710. Russian.

18. Мошкин М.П. Влияние естественного светового режима на биоритмы полярников // Физиология человека. 1984. Т. 10, №1. С. 126–129 / Moshkin MP. Vliyanie estestvennoho svetovogo rezhima na bioritmy polyarnikov [The influence of natural light regime on the biorhythms of polar explorers]. Fiziologiya cheloveka. 1984;10(1):126-9. Russian.

19. Семак И.В., Кульчицкий В.А. Физиологические и биохимические механизмы регуляции циркадных ритмов. Обзорная статья. Труды белорусского государственного университета. Серия: физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем, 2007. С. 17–37 / Semak IV, Kul'chickij VA. Fiziologicheskie i biohimicheskie mekhanizmy regulyatsii cirkadnyh ritmov. Obzornaya stat'ya. [Physiological and biochemical mechanisms of regulation of circadian rhythms. Review article]. Trudy belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: fiziologicheskie, biohimicheskie i molekulyarnyye osnovy funkcionirovaniya biosystem; 2007. Russian.

20. Сюсюка В.Г. Уровень биогенных аминов у беременных с психоэмоциональными нарушениями, обусловленными тревожностью // Патология. 2017. Т. 14, №3-41. С. 344–347 / Syusyuka VG. Uroven' biogennyh aminov u beremennyh s psichoemocional'nymi narusheniyami, obuslovlennymi trevozhnost'yu [The level of biogenic amines in pregnant women with psychoemotional disorders caused by anxiety]. Patologiya. 2017;14(3-41):344-7. Russian.

21. Унжаков А.Р. Роль мелатонина в процессах размножения у млекопитающих. Часть 1. Доимплантационный период (обзор) // Проблемы биологии продуктивных животных. 2020. №3. С. 5–26.

- DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2020.3.5-26 / Unzhakov AR. Rol' melatonina v processah razmnzheniya u mlekopitayushchih. Chast' 1. Doimplantacionnyj period (obzor) [The role of melatonin in mammalian reproduction processes. Part 1. Preimplantation period (review)]. *Problemy biologii produktivnyh zhivotnyh*. 2020;3:5-26. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2020.3.5-26. Russian.
22. Унжаков А.Р. Роль мелатонина в процессах размножения у млекопитающих. Часть 2. Постимплантационный период (обзор) // *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2021. №1. С. 5–25. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2021.1.5-25 / Unzhakov AR. Rol' melatonina v processah razmnzheniya u mlekopitayushchih. Chast' 2. Postimplantacionnyj period (obzor) [The role of melatonin in mammalian reproduction processes. Part 2. Post-implantation period (review)]. *Problemy biologii produktivnyh zhivotnyh*. 2021;1:5-25. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2021.1.5-25. Russian.
23. Хабаров С.В., Денисова О.В. Гормоны репродуктивной оси: лабораторные методы оценки. Часть 2. Клинико-лабораторная диагностика: учебное пособие, 2021. 123 с. / Khabarov SV, Denisova OV. *Gormony reproduktivnoj osi: laboratornye metody ocenki. Chast' 2 [Hormones of the reproductive axis: laboratory methods of evaluation. Part 2]. Kliniko-laboratornaya diagnostika: uchebnoe posobie*; 2021. Russian.
24. Ярмолинская М.И., Тхазаплизева С.Ш., Молотков А.С., Ткаченко Н.Н., Бородина В.Л., Андреева Н.Ю., Клейменова Т.С., Лысенко В.В. Мелатонин и наружный генитальный эндометриоз: роль в патогенезе и возможности применения в терапии заболевания // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019. Т. 68, №3. С. 51–60. DOI: 10.17816/JOWD68351-60 / Yarmolinskaya MI, Thazaplizheva SSh, Molotkov AS, Tkachenko NN, Borodina VL, Andreeva NYu, Klejmenova TS, Lysenko VV. Melatonin i naruzhnyj genital'nyj endometrioz: rol' v patogeneze i vozmozhnosti primeneniya v terapii zabollevaniya [Melatonin and external genital endometriosis: the role in pathogenesis and the possibility of use in the treatment of the disease]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2019;68(3):51-60. DOI: 10.17816/JOWD68351-60. Russian.
25. Ashton A., Foster R.G., Jagannath A. Photic Entrainment of the Circadian System // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, №2. P. 729. DOI: 10.3390/ijms23020729 / Ashton A, Foster RG, Jagannath A. Photic Entrainment of the Circadian System. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):729. DOI:10.3390/ijms23020729
26. Amaral F.G.D., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone // *Arch Endocrinol Metab*. 2018. Vol. 62, №4. P. 472–479. DOI: 10.20945/2359-3997000000066 / Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):472-9. DOI: 10.20945/2359-3997000000066.
27. Asma A., Marc-André S. Melatonin Signaling Pathways Implicated in Metabolic Processes in Human Granulosa Cells (KGN) // *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 10. Vol. 23, №6. P. 2988. DOI: 10.3390/ijms23062988 / Asma A, Marc-André S. Melatonin Signaling Pathways Implicated in Metabolic Processes in Human Granulosa Cells (KGN). *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 10;23(6):2988. DOI: 10.3390/ijms23062988
28. Batoğlu A.S., Sahin U., Gürlek B., Oztürk N., Unsal E. The efficacy of melatonin administration on oocyte quality // *Gynecol. Endocrinol*. 2012. Vol. 28, №2. P. 91–93. DOI: 10.3109/09513590.2011.589925 / Batoğlu AS, Sahin U, Gürlek B, Oztürk N, Unsal E. The efficacy of melatonin administration on oocyte quality. *Gynecol. Endocrinol*. 2012;28(2):91-3. DOI: 10.3109/09513590.2011.589925
29. Bhattacharya K., Sengupta P., Dutta S. Role of melatonin in male reproduction // *Asian Pacific Journal of Reproduction* // 2019. №8. P. 211–219. DOI: 10.4103/2305-0500.268142 / Bhattacharya K, Sengupta P, Dutta S. Role of melatonin in male reproduction. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 2019;8:211-9. DOI: 10.4103/2305-0500.268142
30. Cipolla-Neto J., Amaral F.G.D. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights // *Endocr Rev*. 2018. Vol. 39, №6. P. 990–1028. DOI: 10.1210/er.2018-00084 / Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights / *Endocr Rev*. 2018;39(6):990-1028. DOI: 10.1210/er.2018-00084
31. Dragojević Dikić S., Vasiljević M., Jovanović A., Dikić S., Jurišić A., Srbinović L., Vujović S. Premature ovarian insufficiency – novel hormonal approaches in optimizing fertility // *Gynecol Endocrinol*. 2020. Vol. 36, №2. P. 162–165. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640203 / Dragojević Dikić S, Vasiljević M, Jovanović A, Dikić S, Jurišić A, Srbinović L, Vujović S. Premature ovarian insufficiency – novel hormonal approaches in optimizing fertility. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(2):162-5. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640203.
32. Fang L., Li Y., Wang S., Yu Y., Li Y., Guo Y., Yan Y., Sun Y. Melatonin induces progesterone production in human granulosa-lutein cells through upregulation of STAR expression // *Aging (Albany NY)*. 2019. Vol. 11, №20. P. 9013–9024. DOI: 10.18632/aging.102367 / Fang L, Li Y, Wang S, Yu Y, Li Y, Guo Y, Yan Y, Sun Y. Melatonin induces progesterone production in human granulosa-lutein cells through upregulation of StAR expression. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(20):9013-24. DOI: 10.18632/aging.102367
33. Gomes P.R.L., Motta-Teixeira L.C., Gallo C.C., Carmo Buonfiglio D.D., Camargo L.S., Quintela T., Reiter R.J., Amaral F.G.D., Cipolla-Neto J. Maternal pineal melatonin in gestation and lactation physiology, and in fetal development and programming // *Gen Comp Endocrinol*. 2021. №300. P. 113633. DOI: 10.1016/j.yggen.2020.113633 / Gomes PRL, Motta-Teixeira LC, Gallo CC, Carmo Buonfiglio DD, Camargo LS, Quintela T, Reiter RJ, Amaral FGD, Cipolla-Neto J. Maternal pineal melatonin in gestation and lactation physiology, and in fetal development and programming. *Gen Comp Endocrinol*. 2021;300:113633. DOI: 10.1016/j.yggen.2020.113633.
34. Guo Y.M., Sun T.C., Wang H.P., Chen X. Research progress of melatonin (MT) in improving ovarian function: a review of the current status // *Aging (Albany NY)*. 2021. Vol. 13, №13. P. 17930–17947. DOI: 10.18632/aging.203231 / Guo YM, Sun TC, Wang HP, Chen X. Research progress of melatonin (MT) in improving ovarian function: a review of the current status. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(13):17930-47. DOI: 10.18632/aging.203231.
35. Hu K.-L., Ye X., Wang S., Zhang D. Melatonin Application in Assisted Re-productive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials // *Endocrinol*. 2020. №11. P. 160. DOI: 10.3389/fendo.2020.00160 / Hu K-L, Ye X, Wang S, Zhang D. Melatonin Application in Assisted Re-productive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Endocrinol*. 2020;11:160. DOI: 10.3389/fendo.2020.00160
36. Johansson L.C., Stauch B., McCorvy J.D., Han G.W., Patel N., Huang X.P., Batyuk A., Gati C., Slocum S.T., Li C., Grandner J.M., Hao S., Olsen R.H.J., Tribo A.R., Zaare S., Zhu L., Zatzepin N.A., Weierstall U., Yous S., Stevens R.C., Liu W., Roth B.L., Katritch V., Cherezov V. XFEL structures of the human MT2 melatonin receptor reveal the basis of subtype selectivity // *Nature*. 2019. Vol. 569, №7755. P. 289–292. DOI: 10.1038/s41586-019-1144-0 / Johansson LC, Stauch B, McCorvy JD, Han GW, Patel N, Huang XP, Batyuk A, Gati C, Slocum ST, Li C, Grandner JM, Hao S, Olsen RHJ, Tribo AR, Zaare S, Zhu L, Zatzepin NA, Weierstall U, Yous S, Stevens RC, Liu W, Roth BL, Katritch V, Cherezov V. XFEL structures of the human MT2 melatonin receptor reveal the basis of subtype selectivity. *Nature*. 2019;569(7755):289-92. DOI: 10.1038/s41586-019-1144-0.
37. Lampiao F., Du Plessis S.S. New developments of the effect of melatonin on re-production // *World J Obstet Gynecol*. 2013. Vol. 2, №2. P. 8–15. DOI: 10.5317/wjog.v2.i2.8 / Lampiao F, Du Plessis SS. New developments of the effect of melatonin on re-production. *World J Obstet Gynecol*. 2013;2(2):8-15. DOI: 10.5317/wjog.v2.i2.8.
38. Lerner Aaron B., Case James D., Takahashi Y., Lee Teh H., Mori Wataru. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes // *J. Am. Chem. Soc*. 1958. Vol. 80, №10. P. 2587. / Lerner Aaron B, Case James D, Takahashi Y, Lee Teh H, Mori Wataru. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc*. 1958;80(10):2587.
39. Li H., Liu M., Zhang C. Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have reduced melatonin concentrations in their follicles and have mild sleep disturbances // *BMC Women's Health*. 2022. Vol. 22, №1. P. 79. DOI: 10.1186/s12905-022-01661-w / Li H, Liu M, Zhang C. Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have reduced melatonin concentrations in their follicles and have mild sleep disturbances. *BMC Women's Health*. 2022;22(1):79. DOI: 10.1186/s12905-022-01661-w
40. Lord T., Nixon B., Jones K.T., Aitken R.J. Melatonin prevents postovulatory oocyte aging in the mouse and extends the window for optimal fertilization in vitro // *Biol Reprod*. 2013. Vol. 88, №3. P. 67. DOI: 10.1095/biolreprod.112.106450 / Lord T, Nixon B, Jones KT, Aitken RJ. Melatonin prevents postovulatory oocyte aging in the mouse and extends the window for optimal fertilization in vitro. *Biol Reprod*. 2013;88(3):67. DOI: 10.1095/biolreprod.112.106450
41. Lynch H.J., Wurtman R.J., Moskowitz M.A., Archer M.C., Ho M.H. Daily rhythm in human urinary melatonin // *Science*. 1975. Vol. 187, №4172. P. 169–171. DOI: 10.1126/science.1167425 / Lynch HJ, Wurtman RJ, Moskowitz MA, Archer MC, Ho MH. Daily rhythm in human urinary melatonin. *Science*. 1975;187(4172):169-71. DOI: 10.1126/science.1167425
42. Majidi M., Salehi M., Salimi M., Pakinat S., Sefati N., Mon-

- tazeri S., Jalili A., Norouzi M. The effect of melatonin on in vitro maturation fertilization and early embryo development of mouse oocytes and expression of HMGB1 gene in blastocysts // *Braz. J. Pharm. Sci.* 2021. Vol. 57. DOI: 10.1590/s2175-97902020000418882 / Majidi M, Salehi M, Salimi M, Pakinat S, Sefati N, Montazeri S, Jalili A, Norouzi M. The effect of melatonin on in vitro maturation fertilization and early embryo development of mouse oocytes and expression of HMGB1 gene in blastocysts. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2021;57. DOI: 10.1590/s2175-97902020000418882.
43. Man G.C.W., Zhang T., Chen X., Wang J., Wu F., Liu Y., Wang C., Cheong Y.C., Li T.C. The regulations and role of circadian clock and melatonin in uterine receptivity and pregnancy – An immunological perspective // *Am J Repr Immun.* 2017. Vol. 78, №2. 10.1111/aji.12715. DOI: 10.1111/aji.12715 / Man GCW, Zhang T, Chen X, Wang J, Wu F, Liu Y, Wang C, Cheong YC, Li TC. The regulations and role of circadian clock and melatonin in uterine receptivity and pregnancy – An immunological perspective. *Am J Repr Immun.* 2017;78(2):10.1111/aji.12715. DOI: 10.1111/aji.12715
44. McCord C.P., Allen F.P. Evidence associating pineal gland function with alterations in pigmentation // *J. Exp. Zool.* 1917. №23. P. 207–224. / McCord CP, Allen FP. Evidence associating pineal gland function with alterations in pigmentation // *J. Exp. Zool.* 1917;23:207-24.
45. Posadzki P.P., Bajpai R., Kyaw B.M., Roberts N.J., Brzezinski A., Christopoulos G.I., Divakar U., Bajpai S., Soljak M., Dunleavy G., Jarbrink K., Nang E.E.K., Soh C.K., Car J. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action // *BMC Med.* 2018. Vol. 16, №1. P. 18. DOI: 10.1186/s12916-017-1000-8 / Posadzki PP, Bajpai R, Kyaw BM, Roberts NJ, Brzezinski A, Christopoulos GI, Divakar U, Bajpai S, Soljak M, Dunleavy G, Jarbrink K, Nang EEK, Soh CK, Car J. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Med.* 2018;16(1):18. DOI: 10.1186/s12916-017-1000-8.
46. Riaz H., Yousuf M.R., Liang A., Hua G.H., Yang L. Effect of melatonin on regulation of apoptosis and steroidogenesis in cultured buffalo granulosa cells // *Anim Sci J.* 2019. Vol. 90, №4. P. 473–480. DOI: 10.1111/asj.13152 / Riaz H, Yousuf MR, Liang A, Hua GH, Yang L. Effect of melatonin on regulation of apoptosis and steroidogenesis in cultured buffalo granulosa cells. *Anim Sci J.* 2019;90(4):473-80. DOI: 10.1111/asj.13152.
47. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Jordan V., Hart R.J. Antioxidants for female subfertility // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Vol. 7. P. CD007807. DOI: 10.1002/14651858.CD007807.pub3 / Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:CD007807. DOI: 10.1002/14651858.CD007807.pub3.
48. Stauch B., Johansson L.C., McCorvy J.D., Patel N., Han G.W., Huang X.P., Gati C., Batyuk A., Slocum S.T., Ishchenko A., Brehm W., White T.A., Michaelian N., Madsen C., Zhu L., Grant T.D., Grandner J.M., Shiriaeva A., Olsen R.H.J., Tribo A.R., Yous S., Stevens R.C., Weierstall U., Katritch V., Roth B.L., Liu W., Cherezov V. Structural basis of ligand recognition at the human MT1 melatonin receptor // *Nature.* 2019. Vol. 569, №7755. P. 284–288. DOI: 10.1038/s41586-019-1141-3 / Stauch B, Johansson LC, McCorvy JD, Patel N, Han GW, Huang XP, Gati C, Batyuk A, Slocum ST, Ishchenko A, Brehm W, White TA, Michaelian N, Madsen C, Zhu L, Grant TD, Grandner JM, Shiriaeva A, Olsen RHJ, Tribo AR, Yous S, Stevens RC, Weierstall U, Katritch V, Roth BL, Liu W, Cherezov V. Structural basis of ligand recognition at the human MT1 melatonin receptor. *Nature.* 2019;569(7755):284-8. DOI: 10.1038/s41586-019-1141-3.
49. Sun T.C., Li H.Y., Li X.Y., Yu K., Deng S.L., Tian L. Protective effects of melatonin on male fertility preservation and reproductive system // *Cryobiology.* 2020. Vol. 95. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2020.01.018 / Sun TC, Li HY, Li XY, Yu K, Deng SL, Tian L. Protective effects of melatonin on male fertility preservation and reproductive system. *Cryobiology.* 2020;95:1-8. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2020.01.018
50. Tamura H., Jozaki M., Tanabe M., Shirafuta Y., Mihara Y., Shinagawa M., Tamura I., Maekawa R., Sato S., Taketani T., Takasaki A., Reiter R.J., Sugino N. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, №3. P. 1135. DOI: 10.3390/ijms21031135 / Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, Tamura I, Maekawa R, Sato S, Taketani T, Takasaki A, Reiter RJ, Sugino N. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1135. DOI: 10.3390/ijms21031135
51. Tong J., Sheng S., Sun Y., Li H., Li W.P., Zhang C., Chen Z.J. Melatonin levels in follicular fluid as markers for IVF outcomes and predicting ovarian re-serve // *Reproduction.* 2017. Vol. 153, №4. P. 443–451. DOI: 10.1530/REP-16-0641 / Tong J, Sheng S, Sun Y, Li H, Li WP, Zhang C, Chen ZJ. Melatonin levels in follicular fluid as markers for IVF outcomes and predicting ovarian re-serve. *Reproduction.* 2017;153(4):443-51. DOI: 10.1530/REP-16-0641.
52. Yang Y., Cheung H.H., Zhang C., Wu J., Chan W.Y. Melatonin as Potential Targets for Delaying Ovarian Aging // *Curr Drug Targets.* 2019. Vol. 20, №1. P. 16–28. DOI: 10.2174/1389450119666180828144843 / Yang Y, Cheung HH, Zhang C, Wu J, Chan WY. Melatonin as Potential Targets for Delaying Ovarian Aging. *Curr Drug Targets.* 2019;20(1):16-28. DOI: 10.2174/1389450119666180828144843.
53. Yao Y., Yang A., Li G., Wu H., Deng S., Yang H., Ma W., Lv D., Fu Y., Ji P., Tan X., Zhao W., Lian Z., Zhang L., Liu G. Melatonin promotes the development of sheep transgenic cloned embryos by protecting donor and recipient cells // *Cell Cycle.* 2022. P. 1–16. DOI: 10.1080/15384101.2022.2051122 / Yao Y, Yang A, Li G, Wu H, Deng S, Yang H, Ma W, Lv D, Fu Y, Ji P, Tan X, Zhao W, Lian Z, Zhang L, Liu G. Melatonin promotes the development of sheep transgenic cloned embryos by protecting donor and recipient cells. *Cell Cycle.* 2022;1-16. DOI: 10.1080/15384101.2022.2051122
54. Zagrean A., Chitimus D.M., Badiu C., Panaitescu A.M., Peltecu G.C., Zagrean L. The Pineal Gland and its Function in Pregnancy and Lactation. In: Kovacs C.S., Deal Ch.L., eds. *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology (Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management)*, 2019. P. 15–37. DOI: 10.1016/b978-0-12-814823-5.00002-7 / Zagrean A, Chitimus DM, Badiu C, Panaitescu AM, Peltecu GC, Zagrean L. The Pineal Gland and its Function in Pregnancy and Lactation. In: Kovacs CS, Deal ChL, eds. *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology (Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management)*; 2019. DOI: 10.1016/b978-0-12-814823-5.00002-7.
55. Zare H., Shafabakhsh R., Reiter R.J., Asemi Z. Melatonin is a potential inhibitor of ovarian cancer: molecular aspects // *J Ovarian Res.* 2019. Vol. 12, №1. P. 26. DOI: 10.1186/s13048-019-0502-8 / Zare H, Shafabakhsh R, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin is a potential inhibitor of ovarian cancer: molecular aspects. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):26. DOI: 10.1186/s13048-019-0502-8.
56. Zhang J., Zhao C., Shi F., Zhang S., Wang S., Feng X. Melatonin alleviates the deterioration of oocytes and hormonal disorders from mice subjected to glyphosate // *Mol Cell Endocrinol.* 2021. №520. P. 111073. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111073 / Zhang J, Zhao C, Shi F, Zhang S, Wang S, Feng X. Melatonin alleviates the deterioration of oocytes and hormonal disorders from mice subjected to glyphosate. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;520:111073. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111073.
57. Zhang L., Zhang Z., Wang F., Tian X., Ji P., Liu G. Effects of melatonin administration on embryo implantation and offspring growth in mice under different schedules of photoperiodic exposure // *Reprod Biol Endocrinol.* 2017. Vol. 15, №1. P. 78. DOI: 10.1186/s12958-017-0297-7 / Zhang L, Zhang Z, Wang F, Tian X, Ji P, Liu G. Effects of melatonin administration on embryo implantation and offspring growth in mice under different schedules of photoperiodic exposure. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):78. DOI: 10.1186/s12958-017-0297-7.

Библиографическая ссылка:

Хабаров С.В., Стерликова Н.А. Мелатонин и его роль в циркадной регуляции репродуктивной функции (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий.* 2022. №3. С. 17–31. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-1-15. EDN OQVYHS.

Bibliographic reference:

Khabarov SV, Sterlikova NA. Melatonin i ego rol' v tsirkadnoy regulyatsii reproduktivnoy funktsii (obzor literatury) [Melatonin and its role in circadian regulation of reproductive function (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies.* 2022;3:17-31. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-1-15. EDN OQVYHS. Russian.

УДК: 616.94 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-32-37 EDN MLKMLQ



СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СЕПСИСЕ (обзор литературы)

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

Военно-медицинская академия, ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия

Аннотация. Сепсис остается глобальной проблемой современного здравоохранения. В мире ежегодно регистрируется более 30 миллионов случаев сепсиса, а около 5,3 миллиона человек погибают. **Цель исследования.** На основе результатов научных трудов последних лет изучить современное состояние проблемы сепсиса. **Материал и методы исследования.** Материалами для анализа современного состояния проблемы сепсиса послужили статьи отечественных и зарубежных журналов последних лет. **Результаты и их обсуждение.** Рассмотрены основные концепции патогенеза и принципы комплексного лечения сепсиса, которое включает санацию септического очага, антибактериальную терапию и фаготерапию. **Заключение.** Современное лечение сепсиса должно быть комплексным и носить персонализированный характер. Оно должно включать как можно более раннюю санацию очага хирургической инфекции и многокомпонентную антимикробную терапию, основанную на данных микробиологического мониторинга. Назначение антибактериальной терапии должно осуществляться с учетом списка приоритетных препаратов, а её мониторинг с помощью измерения уровня прокальцитонина. В силу высокой резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам дополнительно необходимо применение фаготерапии и антимикробных пептидов. Иммунотерапия представляется перспективным методом лечения сепсиса и уже начинает занимать своё место в клинической практике.

Ключевые слова: сепсис, синдром системной воспалительной реакции, полиорганная недостаточность, биологические маркеры сепсиса, санация септического очага, антибактериальная терапия, фаготерапия, антимикробные пептиды, иммунотерапия сепсиса.

MODERN IDEAS ABOUT SEPSIS (literature review)

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

Military Medical Academy, Acad. Lebedeva Str., 6, St. Petersburg, 194044

Abstract. Sepsis remains a global problem of modern healthcare. More than 30 million cases of sepsis are registered annually in the world, and about 5.3 million people die. **The research purpose** is study the current state of the problem of sepsis based on the results of scientific works of recent years to. **Material and research methods.** The materials for the analysis of the current state of the sepsis problem were the papers of domestic and foreign journals of recent years. **Results and its discussion.** The basic concepts of pathogenesis and principles of complex treatment of sepsis, which includes rehabilitation of the septic focus, antibacterial therapy and phage therapy, are considered. **Conclusion.** Modern sepsis treatment should be comprehensive and personalized. It should include the earliest possible rehabilitation of the surgical infection focus and multicomponent antimicrobial therapy based on microbiological monitoring data. The appointment of antibacterial therapy should be carried out taking into account the list of priority drugs, and it monitoring by measuring the level of procalcitonin. Due to the high resistance of pathogens to antibacterial drugs, it is additionally necessary to use phage therapy and antimicrobial peptides. Immunotherapy seems to be a promising method of treating sepsis and is already beginning to take its place in clinical practice.

Keywords: sepsis, systemic inflammatory reaction syndrome, multiple organ failure, biological markers of sepsis, septic focus sanitation, antibacterial therapy, phage therapy, antimicrobial peptides, sepsis immunotherapy.

Введение. Сепсис остается глобальной проблемой современного здравоохранения в силу колоссальной заболеваемости и смертности, а также тяжёлого экономического бремени на систему здравоохранения [26]. Исследования, проведенные в странах с высоким уровнем дохода, показали, что в мире ежегодно регистрируется более 30 миллионов случаев сепсиса, при этом около 5,3 миллиона человек погибают [13]. Между тем, в 2017 году выявлено 48,9 миллионов случаев сепсиса и зарегистрировано 11 миллионов смертей вследствие него [28]. Сепсис может возникать как осложнение внебольничных инфекций, что составляет до 70% всех случаев [26]. Он также может развиваться в результате инфекций, свя-

занных с оказанием медицинской помощи [29]. Исследование в отделениях реанимации в Бразилии показало, что 60% случаев сепсиса были следствием внутрибольничных инфекций, предполагая, что инфекции играют более существенную роль в эпидемиологическом бремени в странах с низким и средним уровнем дохода [19]. Необходимо отметить, что до 55% всех случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, потенциально могут быть предотвращены путем профилактики [30], что приведет к сокращению частоты госпитального сепсиса. В настоящее время лечение сепсиса должно носить комплексный характер и учитывать индивидуальные особенности пациента, быть персонализированным.

Цель исследования – на основе результатов отечественных и зарубежных научных трудов последних лет изучить современное состояние проблемы лечения сепсиса.

Материалы и методы исследования. Материалами для анализа современного состояния проблемы сепсиса послужили публикации в отечественных и зарубежных журналах последних лет.

Результаты и их обсуждение. Сепсис – это жизнеугрожающая дисфункция органов, вызванная дисрегуляцией реакции организма на инфекцию [31]. Признаки и симптомы сепсиса неспецифичны и часто имитируют множество других заболеваний [21], а у трети пациентов, у которых изначально был диагностирован сепсис, оказалось заболевание неинфекционной природы [32]. Необходимо постоянно оценивать состояние пациента, а при выявлении неинфекционной причины заболевания необходимо прекратить эмпирическую антимикробную терапию [12].

Этиология и патогенез сепсиса. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала список наиболее значимых возбудителей инфекции, включающий патогены *ESCAPE* (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *E. species*), которым присвоен наивысший «приоритетный статус». Группа *ESKAPE* объединяет бактерии с непрерывно растущими свойствами множественной лекарственной устойчивости. Для ограничения распространения высоко устойчивых к антибактериальным препаратам бактерий *ESKAPE* необходимо систематическое проведение микробиологического мониторинга инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи во всех медицинских организациях. Повсеместная реализация таких программ вместе с разработкой новых антибиотиков или новых подходов противодействия резистентности (ингибирование образования биопленок, терапия бактериофагами) являются единственным способом замедлить распространение штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Понимание механизмов устойчивости бактерий является основным шагом в разработке новых противомикробных препаратов [20].

Существует несколько концепций патогенеза сепсиса. При превалировании воспалительного компонента над противовоспалительным и повреждении первичных барьерных структур в зоне воспаления происходит «прорыв» воспалительных медиаторов в системный кровоток и возникает «цитокиновая буря» (концепция гипервоспаления). При этом основная функция провоспалительных медиаторов в крови заключается в привлечении в область воспаления лейкоцитов, факторов свертывания крови, комплемента, острофазных белков для выполнения защитной и восстановительной функции. Накопление провоспалительных цитокинов в крови является важнейшим механизмом развития синдрома системной воспалительной реакции (*SIRS* – *systemic inflammatory response syndrome*). В этот момент у части больных развивается септический

шок, от которого они и погибают. Вслед за выработкой провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α , ГМ-КСФ, ИНФ- γ) начинается синтез противовоспалительных факторов (ИЛ-10, рецепторный антагонист ИЛ-1, растворимый рецептор к ФНО- α), затем происходит резкое снижение иммунной активности (*CARS* – *compensatory antiinflammatory reaction syndrome*), приводящее к иммуносупрессии, при этом у части пациентов развиваются гнойно-воспалительные осложнения, а остальные постепенно выздоравливают (концепция иммунодепрессии).

К сожалению, явных клинических симптомов той или иной стадии нет, что создаёт трудности для назначения иммунотерапии. О синдроме *CARS* свидетельствует снижение уровня *HLA-DR* на поверхности моноцитов менее 30% и снижение выработки ФНО- α и ИЛ-6. Понятие синдрома смешанной про- и противовоспалительной реакции (*MARS* – *mixed antagonists response syndrome*) вообрало в себя эти одновременные и разнонаправленные иммунные реакции. О синдроме *MARS* свидетельствуют клинические признаки *SIRS* на фоне иммунологических признаков синдрома *CARS* [5]. Так объясняет патогенез сепсиса современная концепция *двухфазного ответа*. Концепция «хаоса» говорит о невозможности рассмотрения системного воспаления как единого клинического синдрома с общими для всех пациентов закономерностями развития в силу многообразия и дисбаланса иммунных реакций [2].

Лечение сепсиса включает контроль источника инфекции, введение антибактериальных препаратов и поддерживающую терапию при дисфункции внутренних органов [1,27]. Пациентам с сепсисом или септическим шоком требуется госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии в течение 6 часов от момента прибытия в приемное отделение, а основные задачи оказания помощи на ранней стадии заболевания необходимо решить в течение первых 72 часов лечения [22].

Хирургическое лечение сепсиса. Первостепенным в лечении сепсиса является санация источника хирургической инфекции [9]. Чрезвычайно важно, чтобы локализация источника инфекции была как можно быстрее определена, а очаг был санирован вслед за установкой диагноза. Очагами инфекции могут быть внутрибрюшные абсцессы, перфорация желудочно-кишечного тракта, ишемия или странгуляция кишечника, холангит, холецистит, некротическая инфекция мягких тканей, эмпиема, гнойный артрит и инфекции на имплантированных устройствах [1,2]. Абдоминальный сепсис часто возникает при многофокусных, крупномасштабных и распространенных источниках деструкции и инфицирования в брюшной полости, топография которых сложна для выполнения исчерпывающего хирургического вмешательства. Длительно существующие комбинированные (брюшная полость, желудочно-кишечный тракт, забрюшинное пространство) и «растянутые во

времени» очаги инфекции: гнойная рана, пролежни, катетеры и дренажи – сами являются источниками инфицирования [2].

Отдельные исследования показывают, что предпочтительным является контроль источника инфекции в течение 6-12 часов, а превышение этих временных рамок снижает выживаемость [16]. Следовательно, любое вмешательство с целью контроля источника инфекции, в идеале должно быть осуществлено, как только это будет возможно после постановки сепсиса [9]. При выборе оптимальных методов контроля источников необходимо взвесить преимущества и риски конкретного вмешательства, опыт клинициста, доступность, возможные задержки и вероятность успеха процедуры. Всегда предпочтительнее наименее инвазивный вариант вмешательства, который обеспечит контроль источника инфекции. Открытое хирургическое вмешательство следует рассматривать, когда другие интервенционные подходы неадекватны или не могут быть выполнены своевременно. Открытая операция также может быть показана, когда сохраняется диагностическая неопределенность, несмотря на рентгенологическое обследование, когда не определена вероятность успеха чрескожной процедуры, или, когда нежелательные последствия неудачной процедуры слишком высоки. Необходимы дальнейшие исследования для изучения оптимального срока и метода контроля источника инфекции при сепсисе [12].

Антибактериальная терапия сепсиса. Современный подход к антибактериальной терапии предполагает своевременное назначение стартовой терапии с учетом чувствительности микроорганизмов, определение оптимальной дозы и длительности применения антибиотика, назначение чувствительных бактериофагов, преодоление антибиотикорезистентности путем использования антимикробных препаратов на основе пептидов [2]. Оптимальным является эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра действия в течение 1 часа после постановки диагноза пациенту с септическим шоком [12,17]. У пациентов с подозрением на сепсис без шока, необходимо ограниченное по времени обследование и назначение антибактериальных препаратов в течение 3 часов [12]. Рекомендована эмпирическая терапия широкого спектра с одним или несколькими противомикробными препаратами для пациентов с сепсисом/септическим шоком, чтобы охватить максимум вероятных патогенов. Пациентам с сепсисом или септическим шоком и высоким риском выявления микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью необходимо использовать два противомикробных препарата активных в отношении грамотрицательной флоры для эмпирического лечения. В случае сепсиса или септического шока на фоне высокого риска *метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA)* рекомендовано использовать эмпирические противомикробные препараты с охватом *MRSA* [12].

В используемом перечне основных лекарственных средств наиболее часто применяемые антибиотики распределены по трем группам: «доступ», «наблюдение» и «резерв», что содействует мониторингу использования антибиотиков.

Группа «Доступ» включает антибиотики, обладающие активностью в отношении широкого круга наиболее распространенных и чувствительных к ним возбудителей инфекций и менее способные вызывать формирование бактериальной устойчивости, чем препараты других групп. Отдельные антибиотики группы «доступ» включены в перечень основных лекарственных средств ВОЗ в качестве основных препаратов выбора I или II линии терапии для эмпирического лечения [7].

Группа «Наблюдение» включает антибиотики с более высокой способностью вызывать формирование бактериальной устойчивости и содержит большую часть наиболее приоритетных препаратов из перечня критически важных противомикробных препаратов и/или антибиотики, применение которых сопровождается относительно высоким риском развития бактериальной устойчивости. Отдельные антибиотики из группы «наблюдение» включены в перечень основных лекарственных средств ВОЗ в качестве основных препаратов выбора I или II линии терапии для эмпирического лечения ограниченного числа определенных инфекций.

Группа «Резерв» включает антибиотики, которые необходимо сохранять в резерве для лечения подтвержденных или подозреваемых инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, и рассматривать как препараты «последней линии терапии». Их применение должно ограничиваться теми клиническими случаями, когда все альтернативные препараты не подходят. В перечень основных лекарственных средств ВОЗ включены отдельные антибиотики из группы «резерв», которые характеризуются благоприятным соотношением риска и пользы и доказанной активностью в отношении «критически приоритетных» или «высокоприоритетных» возбудителей, определенных в перечне ВОЗ приоритетных возбудителей, в первую очередь карбапенем-устойчивых энтеробактерий [7].

Прокальцитонин позволяет принять решение о начале, продолжении или прекращения антибактериальной терапии. Мониторинг антибактериальной терапии сепсиса на основе оценки уровня прокальцитонина позволяет исключить или подтвердить бактериальную инфекцию. У пациента с симптомами системного воспалительного ответа и уровнем прокальцитонина менее 0,5 нг/мл маловероятна инфекционная этиология синдрома системного воспалительного ответа, поэтому антибиотики следует отменить. У пациентов в критическом состоянии подозрение на бактериальную инфекцию с уровнем прокальцитонина более 2 нг/мл является диагностическим критерием сепсиса, характеризующимся высокой

специфичностью и чувствительностью и позволяющим обоснованно назначить антибиотики. Измерение прокальцитонина позволяет обосновать завершение антибактериальной терапии. Снижение уровня прокальцитонин менее 0,5 нг/мл (или как минимум на 80-90% от максимального) является приемлемым для отмены антибиотиков, при условии, что у пациентов также отмечается благоприятный ответ на лечение [10]. Если уровень прокальцитонин не снижается примерно на 50% каждые 1-2 дня, то лечение следует считать не эффективным, и рекомендуется повторная оценка состояния пациента с целью выявления новых источников сепсиса.

Экстремально высокий уровень резистентности возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и сепсиса к современным антибактериальным препаратам и отсутствие перспектив появления новых препаратов подталкивает к необходимости поиска и применения других антимикробных средств [3,8,18].

Фаготерапия сепсиса. В последние годы применение бактериофагов в связи с нарастающей антибиотикорезистентностью становится все более востребованным, отличается высокой клинической эффективностью и безопасностью. Поражая клетки, фаги разрушают биопленки, тем самым способствуя проникновению в клетки бактерий антибиотиков [24]. При их совместном использовании и высокой концентрации антибиотика размножение бактериофагов затрудняется, как следствие суммарный эффект уменьшается, а при низких концентрациях антибиотика эффект возрастает. Применение низких доз антибиотиков совместно с бактериофагами имеет такой же эффект, как и применение высоких доз антибиотика с тяжелыми побочными явлениями [14]. Оценена эффективность фаговых препаратов и моноизолятов бактериофагов, выделенных из природных источников, против клинических штаммов *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. Эффективными оказались препараты против *S. aureus* («Бактериофаг стафилококковый», 86%), *K. pneumoniae* («Лиобактериофаг поливалентный очищенный», 87,8%) и *P. aeruginosa* («Бактериофаг псевдомонас аерузиноза», 87,5%; «Лиобактериофаг комплексный», 79-90%; «Лиобактериофаг поливалентный очищенный», 90-92%). Для *E. faecium* эффективность препарата «Интести-бактериофаг» составила 4,2%. Эффективность препаратов, активных против *S. aureus* и *K. pneumoniae*, была выше эффективности отдельных моноизолятов бактериофагов (фаг *S. aureus* vB_SauP-436-3w – 60%, фаг *K. pneumoniae* vB_Kp_M_Seu621 – 5,9%) [6]. Для терапевтических целей предпочтительно использование коктейлей бактериофагов, особенно при инфекционных процессах, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, например, *K. pneumoniae* [25]. Необходимы дальнейшие исследования и последующее внедрение результатов в клиническую практику [15].

Перспективным средством борьбы с бактериальными возбудителями инфекции могут быть антибиотики на основе пептидов (циклопептиды, гликопептиды, липопептиды) [3,18]. Антимикробные пептиды имеют ряд свойств, которыми не обладают антибиотики, а именно противомикробную, ангиогенную и противовоспалительную активность и обладают иммуномодулирующим эффектом [23]. Пептид пентадефинин подавляет рост возбудителей гнойно-септических инфекций в концентрациях, не выходящих за пределы клинической, в связи с чем может быть рекомендован для местного применения в хирургии [3].

Иммунотерапия сепсиса. В настоящее время лечение сепсиса не представляется возможным без корректирующего воздействия на иммунную систему пациента. Назначение иммуотропных препаратов необходимо для преодоления сепсис-индуцированной иммуносупрессии. Накапливаются наблюдения об эффективности иммунотерапии сепсиса, проводящейся на основе мониторинга уровня иммуносупрессии по экспрессии отдельных маркеров на лимфоцитах и моноцитах. На основе результатов оценки этих показателей в лечебно-диагностическую программу больных с хирургической инфекцией включают препараты, хорошо зарекомендовавшие себя для иммунореконструкции при противоопухолевом лечении – так называемой *immuncheckpoint* терапии. Есть данные об успешном применении антицитокиновой терапии, аналогичной той, которая эффективна при обострении тяжелых системных аутоиммунных заболеваний – антитела к ФНО α , ИЛ-6, сорбционной антицитокиновой и антилиполисахаридной терапии, иммуностимуляционной терапии ИЛ-7, ИФН- γ , ГМКСФ. Этические соображения не позволяют проводить клинические исследования средств иммунотерапии у тяжелобольных пациентов и в России исследований в этом направлении практически не ведется. Иммунотерапия начинает занимать своё место в лечении сепсиса, но пока только некоторые из лекарственных препаратов, продемонстрировавшие свою клиническую эффективность признаны медицинской общественностью и внедрены в лечебную практику. Использование обогащенных иммуноглобулинов (*IgG + IgA + IgM*) целесообразно рассматривать для лечения пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком в качестве препарата выбора [1], в то время как, кампания по выживанию при сепсисе не рекомендует применение иммуноглобулина при сепсисе [11]. Несмотря на то, что иммунотерапия признана перспективным подходом в лечении сепсиса, необходимо учитывать индивидуальные особенности состояния иммунитета пациентов и его динамику в различные фазы течения заболевания [8].

Заключение. Сепсис накладывает тяжелое бремя на здравоохранение во всем мире из-за высокой смертности и распространенности [13]. Объективно оценить распространённость сепсиса, систематически отслеживать изменения во времени «микробиологического пейзажа» внутрибольничной среды,

планировать контрольные обследования и лечение возможных осложнений можно только с помощью создания и ведения в каждой медицинской организации регистра [4]. Современное лечение сепсиса должно быть комплексным и носить персонализированный характер. Оно должно включать контроль очага инфекции, учитывающий индивидуальные особенности пациента и комплексную антимикробную терапию, объединяющую антибактериальные препараты, бактериофаги и антимикробные пептиды и проводимую на основе данных систематического микробиологического мониторинга. Иммуноterapia представляется перспективным методом лечения сепсиса, но в настоящее время требуют дальнейшего изучения потенциальные иммунотерапевтические препараты [8]. Необходимо помнить о высокой вероятности различных осложнений после выписки в связи с чем, пережившим сепсис, рекомендовано обследование и наблюдение по поводу физических, когнитивных и эмоциональных проявлений [12].

Литература / References

1. Бубнова Н.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжёлого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. СПб., 2016. 94 с. / Bubnova NA. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tyazhelogo sepsisa i septicheskogo shoka v lechebno-profilakticheskikh organizatsiyakh Sankt-Peterburga [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in medical and prophylactic organizations of St. Petersburg]. SPb.; 2016. Russian.
2. Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация клинико-диагностическая концепция и лечение. 4-е издание, дополненное и переработанное / под ред. Б. Р. Гельфанда. М.: ООО «МИА-МЕД», 2017. 408 с. / Gel'fand BR. Sepsis: klassifikatsiya kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. 4-e izdanie, dopolnennoe i pererabotannoe / pod red. B. R. Gel'fanda [Sepsis: classification of clinical and diagnostic concept and treatment. 4th edition, enlarged and revised / ed. by B. R. Gel'fand]. Moscow: ООО «МИА-МЕД»; 2017. Russian.
3. Гумилевский Б.Ю., Андреев В.А., Колобов А.А., Шамова О.В., Колобов А.А., Иванов Ф.В. Антимикробное действие пептида пентадефинина // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 1. С. 43–48 / Gumilevskiy BYu, Andreev VA, Kolobov AA, Shamova OV, Kolobov AA, Ivanov FV. Antimikrobnoe deystvie peptida pentadefenina [Antimicrobial action of pentadefenin peptide]. Voенno-meditsinskiy zhurnal. 2021;342(1):43-8. Russian.
4. Гумилевский Б.Ю., Иванов Ф.В. Обоснование формы и необходимости создания и ведения регистра сепсиса // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. № 2(70). С. 217–221 / Gumilevskiy BYu, Ivanov FV. Obosnovanie formy i neobkhodimosti sozdaniya i vedeniya registra sepsisa [Justification of the form and necessity of creating and maintaining a sepsis register]. Vestnik Rossiyskoy Voенno-meditsinskoy akademii. 2020;2(70):217-21. Russian.
5. Ерюхин И.А. Хирургические инфекции: Практическое руководство / Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. Издание 2-е, переработанное и дополненное. М.: Литтерра, 2006. 736 с. / Eryukhin IA. Khirurgicheskie infektsii: Prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. I.A. Eryukhina, B.R. Gel'fanda, S.A. Shlyapnikova. Izdanie 2-e, pererabotannoe i dopolnennoe [Surgical Infections: A Practical Guide. Ed. by I.A. Eryukhin, B.R. Gel'fand, S.A. Shlyapnikov. 2nd edition, revised and enlarged]. Moscow: Litterra; 2006. Russian.
6. Купцов Н.С., Корниенко М.А., Гордничев Р.Б., Данилов Д.И., Малахова М.В., Парфенова Т.В., Макаренко Г.И., Шитиков Е.А., Ильина Е.Н. Эффективность препаратов бактериофагов против патогенов группы ESKAPE // Вестник РГМУ. 2020. № 3. С. 19–26 / Kuptsov NS, Kornienko MA, Gorodnichev RB, Danilov DI, Malakhova MV, Parfenova TV, Makarenko GI, Shitikov EA, Il'ina EN. Ef-fektivnost' preparatov bakteriofagov protiv patogenov gruppy ESKAPE [Efficacy of bacteriophage preparations against pathogens of the ESKAPE group]. Vestnik RGMU. 2020;3:19-26. Russian.
7. Стратегия контроля антимикробной терапии в лечебно-профилактических учреждениях для стран с низким и средним уровнем дохода. Практическое пособие ВОЗ. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2020. 88 с. / Strategiya kontrolya antimikrobnoy terapii v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyakh dlya stran s nizkim i srednim urovнем dokhoda. Prakticheskoe posobie VOZ. Zheneva: Vsemirnaya organizatsiya zdравookhraneniya [Strategy for the control of anti-microbial therapy in treatment and prevention facilities for low- and middle-income countries. WHO Practical Guide. Geneva: World Health Organization]; 2020. Russian.
8. Хаитов Р.М. Иммуноterapia. М.: Гэотар-Медиа, 2018. 768 с. / Khaitev RM. Immunoterapiya [Immunotherapy]. Moscow: Geotar-Media; 2018. Russian.
9. Bloos F., Ruddel H., Thomas-Ruddel D. Effect of a multifaceted educational intervention for antiinfectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial // Intensive Care Med. 2017. Vol. 43, N11. P. 1602–1612 / Bloos F, Ruddel H, and Thomas-Ruddel D. Effect of a multifaceted educational intervention for antiinfectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. Intensive Care Med. 2017;43(11):1602-12.
10. Carr J.A. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for septic patients in the surgical intensive care unit // Journal of Intensive Care. 2015. Vol. 3. P. 36 / Carr JA. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for septic patients in the surgical intensive care unit. Journal of Intensive Care. 2015;3:36.
11. Cui J., Wei X., Lv H. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: A meta-analysis with trial sequential analysis // Ann Intensive Care. 2019. Vol. 9. P. 27 / Cui J, Wei X, Lv H. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: A meta-analysis with trial sequential analysis. Ann Intensive Care. 2019;9:27.
12. Evans, Laura, Rhodes, Andrew. Alhazzani, Waleed, Antonelli, Massimo, Coopersmith, Craig M., French, Craig, Machado, Flávia R., Mcintyre, Lauralyn, Ostermann, Marlies, Prescott, Hallie C., Schorr, Christa, Simpson, Steven, Wiersinga, W. Joost, Alshamsi, Faye, Angus, Derek C., Arabi, Yaseen, Azevedo, Luciano, Beale, Richard, Beilman, Gregory, Belley-Cote, Emilie, Burry, Lisa; Cecconi, Maurizio, Centofanti, John, Coz Yataco, Angel, De Waele, Jan, Dellinger, R. Phillip, Doi, Kent, Du, Bin, Estenssoro, Elisa, Ferrer, Ricard, Gomersall, Charles, Hodgson, Carol, Hylander Møller, Morten, Iwashyna, Theodore, Jacob, Shevin, Kleinpell, Ruth, Klompas, Michael, Koh, Younsuck, Kumar, Anand, Kwizera, Arthur, Lobo, Suzana, Masur, Henry, McGloughlin, Steven, Mehta, Sangeeta, Mehta, Yatin, Mer, Mervyn, Nunnally, Mark, Oczkowski, Simon, Osborn, Tiffany, Papatnassoglou, Elizabeth, Perner, Anders, Puskarich, Michael, Roberts, Jason, Schweickert, William, Seckel, Maureen, Sevransky, Jonathan, Sprung, Charles L., Welte, Tobias, Zimmerman, Janice, Levy, Mitchell Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 // Critical Care Medicine. 2021. Vol. 49, Issue 11. P. 1063–1143 / Evans, Laura, Rhodes, Andrew. Alhazzani, Waleed, Antonelli, Massimo, Coopersmith, Craig M., French, Craig, Machado, Flávia R., Mcintyre, Lauralyn, Ostermann, Marlies, Prescott, Hallie C., Schorr, Christa, Simpson, Steven, Wiersinga, W. Joost, Alshamsi, Faye, Angus, Derek C., Arabi, Yaseen, Azevedo, Luciano, Beale, Richard, Beilman, Gregory, Belley-Cote, Emilie, Burry, Lisa; Cecconi, Maurizio, Centofanti, John, Coz Yataco, Angel, De Waele, Jan, Dellinger, R. Phillip, Doi, Kent, Du, Bin, Estenssoro, Elisa, Ferrer, Ricard, Gomersall, Charles, Hodgson, Carol, Hylander Møller, Morten, Iwashyna, Theodore, Jacob, Shevin, Kleinpell, Ruth, Klompas, Michael, Koh, Younsuck, Kumar, Anand, Kwizera, Arthur, Lobo, Suzana, Masur, Henry, McGloughlin, Steven, Mehta, Sangeeta, Mehta, Yatin, Mer, Mervyn, Nunnally, Mark, Oczkowski, Simon, Osborn, Tiffany, Papatnassoglou, Elizabeth, Perner, Anders, Puskarich, Michael, Roberts, Jason, Schweickert, William, Seckel, Maureen, Sevransky, Jonathan, Sprung, Charles L., Welte, Tobias, Zimmerman, Janice, Levy, Mitchell Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Critical Care Medicine. 2021;49(11):1063-143.
13. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K., Hartog C.S., Tsaganos T., Schlattmann P., Angus D.C., Reinhart K. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations // Am J Respir Crit Care Med. 2016. Vol. 193, N3. P. 259–272 / Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(3):259-72.
14. Gorshkova A.S., Dryukker V.V., Sykilinda N.N. Sovmestnoe

vozdejstvie bakteriofagov i antibiotika na bioplyonku *Pseudomonas aeruginosa* // Antibiotiki i himioterapiya. 2020. Vol. 3–4 / Gorskova AS, Dryukker VV, Sykilinda NN. Sovmestnoe vozdejstvie bakteriofagov i antibiotika na bioplyonku *Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotiki i himioterapiya. 2020;3–4.

15. Il'ina T.S., Tolordava E.R., Romanova YU.M. Vzglyad na fagoterapiyu cherez 100 let posle otkrytiya bakteriofagov // Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. 2019. Vol. 3. P. 103–112 / Il'ina TS, Tolordava ER, Romanova YUM. Vzglyad na fagoterapiyu cherez 100 let posle otkrytiya bakteriofagov. Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. 2019;3:103-12.

16. Karvellas C.J., Abalades J.G., Zepeda-Gomez S. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock // Aliment Pharmacol Ther. 2016. Vol. 44, N7. P. 755–766 / Karvellas CJ, Abalades JG, Zepeda-Gomez S. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(7):755-66.

17. Levy M.M., Evans L.E., Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update // Intensive Care Med. 2018. Vol. 44. P. 925–928 / Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. Intensive Care Med. 2018;44:925-8.

18. Luther A., Bisang C., Obrecht D. Advances in macrocyclic peptide-based antibiotics // Bioorg Med Chem. 2018. Vol. 26. P. 2850–2858 / Luther A, Bisang C, Obrecht D. Advances in macrocyclic peptide-based antibiotics // Bioorg Med Chem. 2018;26:2850-8.

19. Machado F.R., Cavalcanti A.B., Bozza F.A., Ferreira E.M., Angotti Carrara F.S., Sousa J.L., Caixeta N., Salomao R., Angus D.C., Pontes Azevedo L.C. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study // Lancet Infect Dis. 2017. Vol. 17, N11. P. 1180–1189 / Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, Caixeta N, Salomao R, Angus DC, Pontes Azevedo LC. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. Lancet Infect Dis. 2017;17(11):1180-9.

20. Mancuso G., Midiri A., Gerace E., Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens // Pathogens. 2021. Vol. 10. P. 1310 / Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. Pathogens. 2021;10:1310.

21. Minderhoud T.C., Spruyt C., Huisman S. Microbiological outcomes and antibiotic overuse in Emergency Department patients with suspected sepsis // Neth J Med. 2017. Vol. 75, N5. P. 196–203 / Minderhoud TC, Spruyt C, Huisman S. Microbiological outcomes and antibiotic overuse in Emergency Department patients with suspected sepsis. Neth J Med. 2017;75(5):196-203.

22. Misango D., Pattnaik R., Baker T. Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings // Trans R Soc Trop Med Hyg. 2017. Vol. 111, N11. P. 483–489 / Misango D, Pattnaik R, Baker T. Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2017;111(11):483-9.

23. Musin H.G. Antimikrobnye peptidy – potencial'naya zamena tradicionnykh antibiotikam // Infekciya i immunitet. 2018. Vol. 8, N5. P. 295–308 / Musin HG. Antimikrobnye peptidy – potencial'naya zamena tradicionnykh antibiotikam. Infekciya i immunitet. 2018;8(5):295-308.

24. Nazarov P.A. Al'ternativny antibiotikam: liticheskie fermenty bakteriofagov i fagovaya terapiya // Vestnik RGMU. 2018. Vol. 1. P. 5–15 / Nazarov PA. Al'ternativny antibiotikam: liticheskie fermenty bakteriofagov i fagovaya terapiya. Vestnik RGMU. 2018;1:5-15.

25. Ozkan I. Lytic Activity of Various Phage Cocktails on Multidrug-Resistant Bacteria // Clin Invest Med. 2016. Vol. 39, N6. P. 27504 / Ozkan I. Lytic Activity of Various Phage Cocktails on Multidrug-Resistant Bacteria. Clin Invest Med. 2016;39(6):27504.

26. Reinhart K., Daniels R., Kisson N., Machado F.R., Schachter R.D., Finfer S. recognizing sepsis as a global health priority—a

WHO resolution // N Engl J Med. 2017. Vol. 377, N5. P. 414–417 / Reinhart K, Daniels R, Kisson N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. N Engl J Med. 2017;377(5):414-7.

27. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochberg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman R.P. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // Intensive Care Med. 2017. Vol. 43. P. 304–377 / Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochberg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43:304-77.

28. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R., Colombara D.V., Ikuta K.S., Kisson N., Finfer S., Fleischmann-Struzek C., Machado F.R., Reinhart K.K., Rowan K., Seymour C.W., Watson R.S., West TE, Marinho F., Hay S.I., Lozano R., Lopez A.D., Angus D.C., Murray C.J.L., Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // The Lancet. 2020. Vol. 395, N10219. P. 200–211 / Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kisson N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet. 2020;395(10219):200-11.

29. Saito H., Kilpatrick C., Pittet D. The 2018 World Health Organization SAVE LIVES: clean your hands campaign targets sepsis in health care // Intensive Care Med. 2018. Vol. 44, N4. P. 499–501 / Saito H, Kilpatrick C, Pittet D. The 2018 World Health Organization SAVE LIVES: clean your hands campaign targets sepsis in health care. Intensive Care Med. 2018;44(4):499-501.

30. Schreiber P.W., Sax H., Wolfensberger A., Clack L., Kuster S.P. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005–2016: systematic review and meta-analysis // Infect Control Hosp Epidemiol. 2018. Vol. 39, N11. P. 1277–1295 / Schreiber PW, Sax H, Wolfensberger A, Clack L, Kuster SP. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005–2016: systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018;39(11):1277-95.

31. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315, N8. P. 801–810 / Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.

32. Tidswell R., Parker T., Brealey D. Sepsis—the broken code how accurately is sepsis being diagnosed? // J Infect. 2020. Vol. 81, N6. P. e31–e32 / Tidswell R, Parker T, Brealey D. Sepsis—the broken code how accurately is sepsis being diagnosed? J Infect. 2020;81(6):e31-2.

Библиографическая ссылка:

Котив Б.Н., Гумилевский Б.Ю., Иванов Ф.В. Современные представления о сепсисе (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 32–37. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-32-37. EDN MLKMLQ.

Bibliographic reference:

Kotiv BN, Gumilevsky BY, Ivanov FV. Sovremennyye predstavleniya o sepsise (obzor literatury) [Modern ideas about sepsis (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2022;3:32-37. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-32-37. EDN MLKMLQ. Russian.

УДК: 616.127-005.8-005.1:616.12-089 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-38-41 EDN JPSRKI



ВЗАИМОСВЯЗЬ ВЫРАЖЕННОСТИ АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ С ПОСТИНФАРКТНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ СЕРДЦА У МУЖЧИН, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНУЮ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ

М.А. МЕЛЬНИКОВА*, В.И. РУЗОВ**, Р.Х. ГИМАЕВ**, Р.Р. МИННАБЕТДИНОВА**, Р.Р. ХАЙРУЛЛИН**, М.В. ФРОЛОВА**

*ГУЗ «Городская поликлиника 5», пр-т Созидателей, д. 11, г. Ульяновск, 432067, Россия

**ФГБОУВО «Ульяновский Государственный Университет», ул. Льва Толстого, д. 42, г. Ульяновск, 432670, Россия, e-mail: Maschulka1@rambler.ru

Аннотация. Проведено исследование постинфарктного ремоделирования сердца после коронарного стентирования у пациентов, принимавших и не принимавших базовую терапию ишемической болезни сердца до развития инфаркта миокарда в зависимости от уровня липопротеидов низкой плотности. **Целью данного исследования** была оценка структурного ремоделирования сердца в постинфарктном периоде в зависимости от уровня липопротеидов низкой плотности в период наступления сердечно-сосудистого события. **Материалы и методы исследования.** В исследование были взяты 123 пациента (мужчины) с инфарктом миокарда, перенесшие коронарную реваскуляризацию. В данном исследовании вычислялась частота выявляемости окклюзированных и субокклюзированных сосудов после коронарной реваскуляризации (IV степени стеноза, согласно коронарографической классификации поражений артерий). Каждому пациенту проведен анализ уровня креатининфосфокиназы, креатининфосфокиназа-МВ и тропонина на момент наступления инфаркта миокарда. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что уровень липопротеидов низкой плотности не коррелирует с выраженностью структурным постинфарктного ремоделирования сердца у мужчин. Не выявлено различий по уровню биомаркеров некроза кардиомиоцитов в зависимости от уровня липопротеидов низкой плотности. Частота встречаемости многососудистого поражения коронарных артерий, у мужчин, получающих стандартную терапию по лечению ишемической болезни сердца и перенесших инфаркт миокарда, ассоциирована с уровнем липопротеидов низкой плотности (более 3 ммоль/л).

Ключевые слова: ремоделирование сердца, липопротеиды низкой плотности, биомаркеры повреждения левого желудочка, инфаркт миокарда.

INTERCONNECTION OF THE INTENSITY OF THE ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA WITH POST-INFARCTION HEART REMODELLING IN MEN UNDER CORONARY REVASCULARIZATION

M.A. MELNIKOVA*, V.I. RUZOV**, R.KH. GIMAEV**, R.R. MINNABETDINOVA**, R.R. KHAIRULLIN**, M.V. FROLOVA**

*State healthcare institution “Municipal polyclinic 5”, Sozidatel Ave. 11, Ulyanovsk, 432067, Russia

**State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training “Ulyanovsk State University”, Leo Tolstoy St., 42, Ulyanovsk, 432670, Russia, e-mail: Maschulka1@rambler.ru

Abstract. In the focus of the authors’ attention is the study implementation of post- infarction cardiac remodeling after coronary stenting in patients receiving and not taking the basic coronary heart disease therapy before the myocardial infarction development depending on the low-density lipoproteins. **The research purpose** was to evaluate the structural remodeling of the heart in the post-infarction period, depending on the level of low-density lipoproteins during the onset of a cardiovascular event. **Materials and research methods.** 123 patients (men) with myocardial infarction who underwent coronary revascularization were taken into the study. In this study, the frequency of detection of occluded and sub-occluded vessels after coronary revascularization (IV degree of stenosis, according to the coronary artery lesions classification) was calculated. Each patient was analyzed for the level of creatinine phosphokinase, creatinine phosphokinase-MV and troponin at the time of myocardial infarction. **Results and its discussion.** It was found that the level of low density lipoproteins does not correlate with the severity of structural postinfarction heart remodeling in men. There were no differences in the level of biomarkers of cardiocyte necrosis depending on the low-density lipoproteins. The incidence of multivessel coronary artery disease in men receiving standard therapy for coronary artery disease and myocardial infarction is associated with low-density lipoproteins (more than 3 mmol / l).

Keywords: remodeling of the heart, low-density lipoproteins, biomarkers of damage to the left ventricle, myocardial infarction.

Введение. Острый инфаркт миокарда является основной причиной смертности во всем мире [2,4]. Важной темой исследования является оценка факторов риска. Основой профилактики рецидива сердечно-сосудистых событий является снижение липопротеинов низкой плотности. Ряд исследований показывает, что снижение липопротеинов низкой плотности уменьшает риск развития повторяющихся сердечно-сосудистых событий [3,8,11]. В настоящее

время в международных и российских рекомендациях разработаны целевые уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) для больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Для данной группы пациентов был предложен целевой уровень ЛПНП не превышающий 1,8 ммоль/л [7,13]. Однако, стоит отметить, что ключевую роль в формировании повторных сердечно-сосудистых событий играет ремоделирование сердца в постинфарктном периоде. Доказано, что

своевременное коронарное стентирование не только улучшает показатели ремоделирования сердца, но и увеличивает продолжительность жизни пациентов с ИБС, а также уменьшает функциональный класс сердечной недостаточности [5,6]. Вместе с тем, своевременный прием антиагрегантов также играет ключевую роль, как профилактика тромботических осложнений [1]. Однако роль уровня ЛПНП в постинфарктном ремоделировании сердца у пациентов, перенесших коронарную реваскуляризацию, выявлена не была. Установлено, что инфаркт миокарда наступает и при достижении целевых значений ЛПНП.

Цель исследования – оценка структурного ремоделирования сердца в постинфарктном периоде в зависимости от уровня ЛПНП в период наступления сердечно-сосудистого события.

Материалы и методы исследования. В исследование были взяты 123 пациента (мужчины) с инфарктом миокарда, перенесшие коронарную реваскуляризацию. В результате рандомизации все пациенты были разбиты на группы. Больные 1 группы (мужчины, 46 человек) получали базовую терапию по лечению ИБС, которая включала в себя прием бета-блокаторов (метопролол 25-50 мг), ингибиторов АПФ (лизиноприл 2,5-5 мг), а также статинов (аторвостатин в дозе 40-80 мг) и больные 2 группы (мужчины, 77 человек) не получавшие лечение. Каждая их двух групп была разделена на подгруппы по уровню липопротеинов низкой плотности: больше и меньше 3 ммоль/л, измерение которого проводилось в момент возникновения инфаркта миокарда. Группа получавших лечение также была разделена по уровню липопротеинов низкой плотности больше и меньше 3 ммоль/л, так как на момент возникновения инфаркта только у двух пациентов был достигнут целевой уровень липопротеинов низкой плотности меньше 1,8 ммоль/л. Средний уровень ЛПНП в группе не получавших стандартную терапию по ИБС был $3,2 \pm 1,06$ ммоль/л, в группе получавших базовую терапию по ИБС показатель ЛПНП был $2,9 \pm 0,81$ ммоль/л. В данном исследовании вычислялась частота выявления окклюзированных и субокклюзированных сосудов после коронарной реваскуляризации (IV степени стеноза, согласно коронарографической классификации поражений артерий). Каждому пациенту проведен анализ уровня *креатининфосфокиназы* (КФК), *креатининфосфокиназы-МВ* (КФК-МВ) и тропонина на момент наступления инфаркта миокарда.

Средний возраст мужчин, не получавших базовую терапию по лечению ИБС – 63 года, получавших лечение – 61 год. Всем пациентам была проведена коронарная реваскуляризация. Эхокардиографическое исследование проводилось на 30 сутки после проведенного коронарного стентирования.

Из исследования исключались пациенты с аневризмой левого желудочка (ЛЖ), постинфарктным кардиосклерозом, мерцательной аритмией, пороками

сердца, а также морбидным ожирением 3 степени.

Эхокардиография проводилась на аппарате «*Accuvix A 30*» (Корея), по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиологического общества (2016). Все показатели рассчитывались в В-режиме: *толщина межжелудочковой перегородки* (ТМЖП), *толщина нижнебоковой стенки* (ТЗСЛЖ) (толщина стенки в месте гипокинезии или акинезии измерялась в трех местах и выводилась средняя цифра), *конечный диастолический* (КДР) и *систолический* (КСР) *размеры левого желудочка*, *масса миокарда левого желудочка* (ММЛЖ), а также *индекс массы миокарда левого желудочка* (ИММЛЖ) в зависимости от *площади поверхности тела* (ППТ). Рассчитывался *конечный диастолический объем* (КДО), объем левого предсердия, а также *индекс объема левого предсердия* (ЛП), в зависимости от ППТ, *фракция выброса* (ФВ) по методу Симпсона, *время изоволюметрического расслабления* (IVRT) и *время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ* (DT).

Таблица 1

Эхографические показатели ремоделирования сердца у мужчин, перенесших коронарную реваскуляризацию после инфаркта миокарда, в зависимости от уровня ЛПНП

Показатели, ед.	Мужчины			
	не получавшие лечение, имеющие ЛПНП меньше 3 ммоль/л (n=33)	не получавшие лечение, имеющие ЛПНП больше 3 ммоль/л (n=44)	получавшие лечение, имеющие ЛПНП меньше 3 ммоль/л (n=22)	получавшие лечение, имеющие ЛПНП больше 3 ммоль/л (n=24)
Масса тела, кг	87±12,5	81,8±13,7	89,2±16,7	82,2±13,4
КДР, см	4,8±0,6	4,6±0,5	4,8±0,5	5,1±0,8
КСР, см	4±0,7	3,7±0,6	3,9±0,6	4,3±0,8
МЖП, см	1,2±0,1	1,1±0,1	1,4±0,2	1,2±0,2
ЗСЛЖ, см	1,2±0,1	1,2±0,1	1,3±0,2	1,2±0,2
ММЛЖ, гр	244±61,2	227±60,9	282±84,1	265±90,6
Индекс ММЛЖ, гр/м ²	123±31,8	117±27,2	139±35,8	133,8±42
КДО, мл	93,6±30,5	89,8±24	112±31,9	100,7±62,6
Индекс КДО, мл/м ²	45,9±17,7	47,9±11,9	55,1±15,9	50,9±30,4
ФВ ЛЖ, %	48,5±9,4	49,5±10,5	41,2±12	41±12,9
Передне-задний размер ЛП, см	3,7±0,6	3,5±0,4	3,8±0,6	3,7±0,5
Индекс передне-заднего размера ЛП, см	1,8±0,4	2,3±3,1	1,9±0,2	1,8±0,2
Объем ЛП, мл	48,4±18,3	43,3±15,1	47,6±19,6	43,7±20
Индекс объема ЛП, мл/м ²	23,9±9,9	22,3±7,4	27,9±8,5	22,8±10,8
IVRT мс	93±2,4	94,1±1,5	90±3,2	87±4,1
DT мс	110±5,1	109±4,2	105±4,7	108±2,7

Статистический анализ производился при помощи программного пакета «STATISTICA», с использованием стандартных методов статистики, вычисление парного и непарного критериев Стьюдента для оценки достоверности соответственно внутри- и межгрупповых различий. Данные показатели представлены в виде $M \pm SD$. За статистическую достоверность различий принималось значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Данные эхокардиографического исследования пациентов представлены в табл. 1.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у мужчин, получающих и не получающих стандартную терапию по ИБС до наступления инфаркта миокарда, достоверных различий в структурных показателях ремоделирования сердца, в зависимости от уровня ЛПНП, выявлено не было. Можно предположить, что уровень липопротеидов низкой плотности в момент развития острого инфаркта миокарда не влияет на постинфарктное ремоделирование сердца.

Анализ биомаркеров повреждения миокарда у мужчин, принимающих и не принимающих терапию по ИБС до развития инфаркта миокарда, представлен в табл. 2.

Таблица 2

Взаимосвязь показателей тропонина, КФК и КФК-МВ от уровня ЛПНП у мужчин, перенесших коронарную реваскуляризацию после инфаркта миокарда

Показатели, ед.	Мужчины			
	не получавшие лечение, имеющие ЛПНП меньше 3 ммоль/л (n=33)	не получавшие лечение, имеющие ЛПНП больше 3 ммоль/л (n=44)	получавшие лечение, имеющие ЛПНП меньше 5 ммоль/л (n=22)	получавшие лечение, имеющие ЛПНП больше 3 ммоль/л (n=24)
Тропонин, нг/мл	6,01±13,8	2,7±6,3	2,1±5,6	3,5±5,8
КФК u/l	154±203	414±667	249,3±348,7	343,6±519,3
КФК-МВ u/l	20,7±16	41±51,5	40,9±55,4	16,1±11,4

Достоверно значимых различий уровня биомаркеров (тропонина, КФК и КФК-МВ) также выявлено не было, что, очевидно, связано с одинаковым объемом поражения миокарда, не зависящем от уровня ЛПНП на момент возникновения сердечно-сосудистого события.

В данной работе сопоставлялось количество окклюзированных и субокклюзированных сосудов (IV степени стеноза) и уровня ЛПНП после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов, перенесших коронарное стентирование (табл. 3).

При сравнительной оценке выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий в группе пациентов с уровнем ЛПНП меньше

3 ммоль/л, не принимающих и принимающих стандартную терапию по ИБС, были получены следующие данные: стеноз IV степени 1 коронарного сосуда ($\chi^2=0,66$, $p=0,41$), 2 коронарных сосудов ($\chi^2=2,39$, $p=0,12$), 3 коронарных сосудов ($\chi^2=2,88$, $p=0,08$) встречался одинаково часто, достоверно значимые различия выявлены не были.

Таблица 3

Количество мужчин, имеющих IV степень стеноза коронарных сосудов после перенесенного инфаркта миокарда в зависимости от уровня ЛПНП

	IV степень стеноза 1 коронарного сосуда	IV степень стеноза 2 коронарных сосудов	IV степень стеноза 3 коронарных сосудов
Не получающие терапию до инфаркта миокарда, ЛПНП меньше 3х ммоль/л (n=33)	n=23 69%	n=6 18%	n=4 13%
Не получающие терапию до инфаркта миокарда, ЛПНП больше 3х ммоль/л (n=44)	n=30 68%	n=7 16%	n=7 16%
Получающие терапию до инфаркта миокарда, ЛПНП меньше 3х ммоль/л (n=22)	n=13 59%	n=9 41%	n=0 0%
Получающие терапию до инфаркта миокарда, ЛПНП больше 3х ммоль/л (n=24)	n=8 33%	n=11 45%	n=5 22%

При сравнении групп мужчин, не принимающих и принимающих стандартную терапию ИБС и имеющих ЛПНП больше 3 ммоль/л, выявлено: стеноз IV степени 1 коронарного сосуда ($\chi^2=7,65$, $p=0,057$), 2 коронарных сосудов ($\chi^2=7,14$, $p=0,007$), 3 коронарных сосудов ($\chi^2=0,26$, $p=0,61$). Полученные данные свидетельствуют о том, что поражение 2-х сосудов встречалось достоверно чаще в группе пациентов, получающих базовую терапию по ИБС.

При сравнении внутри группы мужчин, не получающих стандартную терапию ИБС с разным уровнем ЛПНП, стеноз IV степени 1 коронарного сосуда ($\chi^2=0,02$, $p=0,88$), 2-х коронарных сосудов ($\chi^2=0,07$, $p=0,79$), 3-х коронарных сосудов ($\chi^2=0,22$, $p=0,63$) встречались одинаково часто.

При сравнении внутри группы мужчин, получающих стандартную терапию ИБС в зависимости от уровня ЛПНП, обнаружен стеноз IV степени 1 коронарного сосуда ($\chi^2=3,07$, $p=0,07$), 2-х коронарных сосудов ($\chi^2=0,11$, $p=0,73$), 3-х коронарных сосудов ($\chi^2=5,14$, $p=0,02$). Полученные данные указывают, что поражение 3-х коронарных сосудов достоверно чаще встречалось у мужчин, получавших базовую терапию по ИБС и имевших уровень ЛПНП больше 3-х ммоль/л.

Полученные результаты, вероятно, обусловлены более длительным анамнезом ИБС у мужчин, получа-

ющих лечение, что, соответственно, приводит к более выраженному атеросклеротическому поражению коронарных сосудов: средний уровень ЛПНП в группе получающих терапию составил 2,9 ммоль/л.

Выводы:

1. Уровень ЛПНП не коррелирует с выраженностью структурного постинфарктного ремоделирования сердца у мужчин.

2. Не выявлено различий по уровню биомаркеров некроза кардиомиоцитов в зависимости от уровня ЛПНП.

3. Частота встречаемости многососудистого поражения коронарных артерий у мужчин, получающих стандартную терапию по ИБС и перенесших инфаркт миокарда, ассоциирована с уровнем ЛПНП более 3 ммоль/л.

Литература / References

1. Попова Л.В., Бокарев И.Н. Применение антиагрегантов в клинической практике // ПМ. 2015. №6 (82) / Popova LV, Bokarev IN. Primenenie antiagregantov v klinicheskoy praktike [The use of antiplatelet agents in clinical practice]. PM. 2015;№6(82). Russian.
2. Acute myocardial infarction: clinical features and outcomes in young adults in Singapore / Wong C.P., Loh S.Y., Loh K.K. [et al.] // World J Cardiol. 2012. Vol. 4. P. 206–210 / Wong CP, Loh SY, Loh KK, et al. Acute myocardial infarction: clinical features and outcomes in young adults in Singapore. World J Cardiol. 2012;4:206-10.
3. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial / Patti G., Pasceri V., Colonna G. [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2007. Vol. 49. P. 1272–1278 / Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1272-8.
4. Clinical characteristics, management and in-hospital outcomes of patients with acute coronary syndrome - observations from the Taiwan ACS full spectrum registry / Shyu K.G., Wu C.J., Mar G.Y. [et al.] // Acta Cardiol Sin. 2011. Vol. 27. P. 135–144 / Shyu KG, Wu CJ, Mar GY, et al. Clinical characteristics, management and in-hospital outcomes of patients with acute coronary syndrome - observations from the Taiwan ACS full spectrum registry. Acta Cardiol Sin. 2011;27:135-44.
5. EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / Catapano A., Reiner Z., De Backer G., [et al.] // Atherosclerosis. 2011. №217. P. S1–S44 / Catapano A, Reiner Z, De Backer G, et al. EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis. 2011;217:S1-44.

6. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. J. Prev. Cardiol. 2012. №19(4). P. 585–667 / European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur. J. Prev. Cardiol. 2012;19(4):585-667.

7. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: 1, evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel // Eur Heart J. 2017. Vol. 38. P. 2459–2472 / Ference BA, Ginsberg HN, Graham I. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: 1, evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38:2459-72.

8. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. [et al.] // New Engl J Med. 2004. Vol. 350. P. 1495–1504 / Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. New Engl J Med. 2004;350:1495-504.

9. Langlois M.R., Nordestgaard B.G., Langsted A. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM // Clin. Chem. Lab. Med. 2020. Vol. 58. P. 496–517 / Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. Clin. Chem. Lab. Med. 2020;58:496-517.

10. Longterm outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction / Carr J.A., Haithcock B.E., Paone G. [et al.] // Ann Thorac Surg 2002. Vol. 74, N5. P. 153186 / Carr JA, Haithcock BE, Paone G, et al. Longterm outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction. Ann Thorac Surg. 2002;74(5):153186.

11. Mortensen M.B., Falk E. Primary prevention with statins in the elderly // J Am Coll Cardiol. 2018. Vol. 71. P. 85–94 / Mortensen MB, Falk E. Primary prevention with statins in the elderly. J Am Coll Cardiol. 2018;71:85-94.

12. Senior R., Lahiri A., Kaul S. Effect of revascularization on left ventricular remodeling in patients with heart failure from severe chronic ischemic left ventricular dysfunction // Am J Cardiol. 2001. Vol. 88, N6. P. 62489 / Senior R, Lahiri A, Kaul S. Effect of revascularization on left ventricular remodeling in patients with heart failure from severe chronic ischemic left ventricular dysfunction. Am J Cardiol. 2001;88(6):62489.

13. Stenestrand U., Wallentin L. Swedish Register of Cardiac Intensive C. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival // JAMA. 2001. Vol. 285. P. 430–436 / Stenestrand U, Wallentin L. Swedish Register of Cardiac Intensive C. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. JAMA. 2001;285:430-6.

Библиографическая ссылка:

Мельникова М.А., Рузов В.И., Гимаев Р.Х., Миннабетдинова Р.Р., Хайруллин Р.Р., Фролова М.В. Взаимосвязь выраженности атерогенной дислипидемии с постинфарктным ремоделированием сердца у мужчин, перенесших коронарную реваскуляризацию // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 38–41. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-38-41. EDN JPSRKI.

Bibliographic reference:

Melnikova MA, Ruzov VI, Gimaev RKh, Minnabetdinova RR, Khairullin RR, Frolova MV. Vzaimosvyaz' vyrazhennosti aterogennoy dislipidemii s postinfarktym remodelirovaniem serdtsa u muzhchin, perenesshikh koronarную revaskulyarizatsiyu [Interconnection of the intensity of the atherogenic dyslipidemia with post-infarction heart remodelling in men under coronary revascularization]. Journal of New Medical Technologies. 2022;3:38-41. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-38-41. EDN JPSRKI. Russian.

УДК: 617.55-007.43 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-42-46 EDN ВРУСТS



ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДИННЫМИ ГРЫЖАМИ ЖИВОТА

В.В. КАЗАКОВА^{*,**}, П.А. ЯРЦЕВ^{***,****}, Д.А. БЛАГОВЕСТНОВ^{*,**}, И.И. КИРСАНОВ^{***,****}, М. ДРАЙЕР^{**}

^{*}ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 123242, Россия

^{**}ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 21, г. Москва, 129090, Россия

^{***}Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, ул. Стасова, д. 8А, г. Пенза, 440060, Россия, e-mail: viktorykazakova@mail.ru

Аннотация. Актуальность. Срединные грыжи живота, к которым относят как первичные – пупочные, околопупочные и грыжи белой линии живота, так и послеоперационные, составляют 15-20% от общего числа грыж передней брюшной стенки. В 45-60% случаев среди пациентов со срединными грыжами живота выявляют диастаз прямых мышц, требующий хирургической коррекции. В лечении пациентов с данной патологией эффективно лишь одномоментное оперативное лечение, а изолированная герниопластика приводит к рецидиву в более, чем 30% случаев. Таким образом, срединная грыжа живота на фоне диастаза является единой проблемой передней брюшной стенки, требующей симультанного подхода в лечении. **Цель исследования** – провести сравнительный анализ эффективности и безопасности хирургических доступов и способов пластики в лечении пациентов со срединными грыжами живота, в том числе в сочетании с диастазом прямых мышц. **Материалы и методы исследования.** Выполнен анализ результатов лечения 128 пациентов со срединными грыжами живота, в том числе в сочетании с диастазом прямых мышц, оперированных в соответствии с утвержденными методиками герниопластики, с последующей статистической обработкой данных. **Результаты и их обсуждение.** При оценке пери- и послеоперационного периода, изменений качества жизни указанных групп пациентов, лечение которых проводилось в соответствии с утвержденными технологиями, установлено, что применение лапаро-эндоскопических доступов пластики обладает рядом преимуществ по сравнению с герниопластикой из открытого доступа. **Заключение.** Использование минимально инвазивных хирургических техник более безопасно и эффективно в лечении пациентов со срединными грыжами живота, в том числе в сочетании с диастазом прямых мышц.

Ключевые слова: срединные грыжи передней брюшной стенки, пластика передней брюшной стенки, герниопластика, диастаз прямых мышц живота

PERSONALIZED APPROACH IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MEDIAN ABDOMINAL HERNIAS

V.V. KAZAKOVA^{*,**}, P.A. YARTSEV^{***,****}, D.A. BLAGOVESTNOV^{*,**}, I.I. KIRSANOV^{***,****}, M. DRAJER^{**}

^{*}Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya St., 2/1, Bld. 1, Moscow, 123242, Russia

^{**}N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, Bolshaya Sukharevskaya Sq., 3, bld. 21, Moscow, 129090, Russia

^{***}Penza Institute for Advanced Training of Doctors - a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Stasova Str., 8A, Penza, 440060, Russia, e-mail: viktorykazakova@mail.ru

Abstract. Relevance. Median hernias of the abdomen, including both primary - umbilical, paraumbilical and hernias of the white line of the abdomen, and postoperative, are 15-20% of the total number of hernias of the anterior abdominal wall. In 45-60% of cases among patients with median abdominal hernias, diastasis of the rectus muscles is detected, which requires surgical correction. In the treatment of patients with this pathology, only one-stage surgical treatment is effective, and isolated hernioplasty leads to relapse in more than 30% of cases. Thus, the median hernia of the abdomen against the background of diastasis is a single problem of the anterior abdominal wall, requiring a simultaneous approach to treatment. **The research purpose** is to conduct a comparative analysis of the effectiveness and safety of surgical approaches and plasty methods in the treatment of patients with median abdominal hernias, including those in combination with diastasis of the rectus muscles. **Material and research methods.** The analysis of the results of treatment of 128 patients with median abdominal hernias, including those in combination with diastasis of the rectus muscles, operated in accordance with approved methods of hernioplasty, was performed, followed by statistical processing of the data. **Results and its discussion.** When assessing the peri- and postoperative period, changes in the quality of life of these groups of patients, who were treated in accordance with approved technologies, it was found that the use of laparo-endoscopic plasty approaches has a number of advantages compared to open access hernioplasty. **Conclusion.** The use of minimally invasive surgical techniques is safer and more effective in the treatment of patients with median abdominal hernias, including those in combination with diastasis of the rectus muscles.

Keywords: median hernia of the anterior abdominal wall, plastic of the anterior abdominal wall, hernioplasty, diastasis recti.

Актуальность. Срединные грыжи живота, к которым относят как первичные – пупочные, околопупочные и грыжи белой линии живота, так и послеоперационные, составляют 15-20% от общего числа грыж передней брюшной стенки. В 45-60% случаев среди

пациентов со срединными грыжами живота выявляют диастаз прямых мышц, требующий хирургической коррекции. В лечении пациентов с данной патологией эффективно лишь одномоментное оперативное лечение, а изолированная герниопластика при-

водит к рецидиву в более, чем 30% случаев. Таким образом, срединная грыжа живота на фоне диастаза является единой проблемой передней брюшной стенки, требующей симультанного подхода в лечении [7,11,21,26,28-31].

«Золотым стандартом» в лечении пациентов с грыжей передней брюшной стенки является герниопластика с использованием сетчатого эндопротеза [1-10,12-20,22,24-27,30-33]. В настоящее время наиболее эффективными являются его ретромулярное и интраабдоминальное размещение с возможностью выполнения как «открытого», так и лапароскопического доступов, их комбинации (гибридная герниопластика) [15,23].

В то же время отсутствуют четкие критерии выбора того или иного доступа и того или иного способа герниопластики при хирургическом лечении срединных мышц живота в сочетании с диастазом прямых мышц, в плане их эффективности и безопасности.

Цель работы – провести сравнительный анализ эффективности и безопасности хирургических доступов и способов пластики в лечении пациентов со срединными грыжами живота, в том числе в сочетании с диастазом прямых мышц.

Материалы и методы исследования. Выполнен анализ результатов лечения 128 пациентов со срединными грыжами живота, оперированных на базе хирургического отделения НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период с 2016 по 2021 год. Все отобранные в исследование пациенты удовлетворяли следующим критериям: мужчины и женщины старше 18 лет и моложе 80 лет, оперированные по поводу срединных грыж передней брюшной стенки; пациенты с первичными и послеоперационными вентральными грыжами передней брюшной стенки M2-3-4W1-2Rx (согласно классификации Европейского Общества Герниологии (*European Hernia Society*)); для герниопластики использованы синтетические эндопротезы, размещаемые в позиции *sublay retromuscular (SRM)* и *intraperitoneal onlay mesh (IPOM)*. Из исследования были исключены: пациенты с ущемленной грыжей передней брюшной стенки, осложненной некрозом ущемленного органа, развитием кишечной непроходимости, перитонита, флегмоны грыжевого мешка, кишечных свищей или с язвенно-некротическими изменениями стенки грыжевого мешка; пациенты с большими и гигантскими грыжами передней брюшной стенки W3 (согласно классификации *Европейского Общества Герниологии (EHS)*); пациенты с анестезиологическим риском IV-V класса по ASA.

Для оценки эффективности различных методик протезирующей герниопластики выделены 4 группы пациентов (табл.). В I группу вошли пациенты со срединными грыжами передней брюшной стенки, оперированные лапароскопическим доступом с внутрибрюшным размещением эндопротеза «IPOM», во II группу – «открытым» (традиционным) методом пла-

стики с размещением сетчатого эндопротеза в ретромулярном пространстве «SRM», в III группу – пациенты, оперированные методом гибридной герниопластики, объединяющий «открытое» грыжесечение с последующим лапароскопическим доступом и внутрибрюшным размещением эндопротеза с антиадгезивным покрытием (*hybrid hernioplasty*), в IV группа включены пациенты, оперированные эндоскопическим тотальным экстраперитонеальным методом *enhanced view-totally extraperitoneal technique (e-TEP)*.

Диагноз вентральной грыжи был установлен на основании клинико-инструментальных и физикальных методов обследования. В случаях, когда физикальный осмотр пациента не позволял оценить параметры грыжевого выпячивания и анатомо-функциональное состояние передней брюшной стенки, применялось УЗИ мягких тканей в области грыжевого выпячивания, КТ-герниоабдоменометрия. С помощью ультразвукового исследования мягких тканей в проекции грыжевого выпячивания (на аппаратах «Logic 500» P6 Medical System и Esaote Mylab 70 с использованием датчиков 7,5 МГц в положении больного лежа на спине) оценивали локализацию, размеры и форму дефекта апоневроза, содержимое грыжи, а также состояние окружающих мышечно-апоневротических структур. Рентгеновскую компьютерную томографию с герниоабдоменометрией выполняли на аппаратах «AquilionPrime» Toshiba с шагом 10 мм и толщиной среза 10 мм с целью оценки дегенеративных процессов мышечно-апоневротического слоя передней брюшной стенки, размеров грыжевых ворот, возможную многокамерность грыжевого выпячивания.

Изменения качества жизни, эффективность проведенного лечения были оценены с использованием шкалы *Quality of Life (EuraHSQoL)*, предложенной EHS (на 1-й, 3-й, 6-й и 12-й месяц послеоперационного периода).

Для статистической обработки данных применялись параметрические и непараметрические методы. Методы описательной статистики включали в себя медиану, оценку среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (m). Все исследуемые переменные величины классифицировались как количественные и качественные. Достоверность средних величин оценивали с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок (после проверки распределения признаков на соответствие закона нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова), а между процентными долями с помощью критерия Фишера. Межгрупповые различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Как правило, во всех группах пациентов преобладала пупочная локализация грыжи. Во II и III группах – с W2 (большим) размером дефекта апоневроза.

Мужчин было 63 (49,2%), женщин – 65 (50,8%). Средний возраст составил $50,9 \pm 14,6$ лет (22-79 лет).

Таблица

Распределение пациентов в зависимости от локализации и размера грыжевого дефекта

Группы пациентов	Локализация грыжевого дефекта		
	M1	M2	M3
I группа	4	10	33
II группа	5	15	30
III группа	3	10	17
IV группа	0	3	8
Группы пациентов	Размер грыжевого дефекта		
	W1	W2	W3
I группа	40	5	2
II группа	7	31	2
III группа	8	19	3
IV группа	6	0	5

Статистически значимых различий по полу и возрасту между группами получено не было ($p > 0,05$). Больные трудоспособного возраста (молодого и среднего) составили 79,7% (102 пациента), что определяет особую значимость их трудовой и социальной реабилитации.

У 61 (48%) пациента грыжи имели послеоперационное происхождение, у 67 пациентов (в 52% случаях) носили первичный характер. Группы пациентов статистически различимы ($p \leq 0,05$). Пациенты с послеоперационными вентральными грыжами преобладали во 2-ой и 3-ей группах пациентов, в то время как пациенты с первичными вентральными грыжами чаще встречались в 1-ой и 4-ой группах.

У 37 пациентов (29%) имелось сочетание вентральной грыжи с диастазом прямых мышц. Как правило, пациенты с вентральной грыжи и диастазом были оперированы методом гибридной герниопластики или с использованием эндоскопических технологий.

Результаты лечения оценивали по наличию ближайших и отдаленных осложнений. Срок наблюдения за пациентами составил от 1 до 5 лет после операции.

Результаты и их обсуждение. Проведен сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения всех групп пациентов.

При оценке периоперационного периода указанных групп пациентов, лечение которых проводилось в соответствии с утвержденными технологиями, установлено, что более длительное применение наркотической анальгезии наблюдали в группе пациентов, оперированных «открытым» доступом с ретромускулярным размещением сетчатого эндопротеза ($1,83 \pm 0,93$ сутки), меньшее количество – в группе пациентов, оперированных лапаро- и эндоскопическим доступом ($1,05 \pm 0,47$ дней/ $0,55 \pm 0,17$ дней). При оценке сроков активизации больных более ранняя активизация характерна для пациентов, оперированных лапаро- и эндоскопическим доступом ($1,1 \pm 0,48$ сутки/ $0,56 \pm 0,28$ сутки), более продолжительная – во II группе ($3 \pm 1,46$ сутки). Средняя продолжительность стационарного лечения в I группе составила $4,22 \pm 1,88$ койко-дней, во II группе – $8,36 \pm 3,21$ койко-дней, в III группе – $6,36 \pm 2,12$ койко-

дней, в IV группе – $3,02 \pm 1,04$ койко-дней.

Оценка осложнений проводилась согласно наиболее актуальной и востребованной в настоящее время классификации *Clavien-Dindo* 2004 г. Интраоперационных осложнений не было ни в одной группе пациентов. Имели место технические сложности в случае выполнения эндоскопической тотально-экстраперитонеальной пластики, связанные с повреждение заднего листка влагалища прямой мышцы живота при мобилизации ретромускулярного пространства (3 наблюдения). Во всех случаях конверсии удалось избежать, установив дополнительный рабочий троакар в брюшную полость.

При оценке ближайшего послеоперационного периода во II группе в были отмечены 6 наблюдений местных раневых осложнений (образование сером, нагноение послеоперационной раны), не потребовавших дополнительных инвазивных вмешательств, что соответствует I классу согласно классификации *Clavien-Dindo*, по 1 наблюдению послеоперационного пареза кишечника, аллергического дерматита, неокклюзионного тромбоза вен нижних конечностей, двусторонней пневмонии соответствующих II классу осложнений, что дополнительно потребовало проведения антибактериальной, инфузионной, спазмолитической, десенсибилизирующей, антикоагулянтной симптоматической терапии.

Отдаленные результаты лечения прослежены в сроки от 6 мес. до 5 лет (в среднем $3 \text{ года} \pm 4 \text{ мес.}$) у 118 пациентов (92%), повторно осмотрено 76 (59 %) пациентов. Рецидив заболевания был выявлен спустя 6 месяцев после операции у пациента из II группы с осложненным течением послеоперационного периода (нагноение лапаротомной раны).

В процессе определения изменений качества жизни и эффективности проведенного лечения по данным шкалы *Quality of life (EuraHSQol)* при статистической оценке были выявлены достоверные различия по параметру «уровень боли в области операции» и «степень ограничения активности». Через 1, 3, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства больные в IV группе указывали на значимо меньший болевой синдром по сравнению с другими группами, более раннее восстановление физической активности ($p < 0,001$). Улучшение функционального состояния передней брюшной стенки происходит как после открытого, так и после лапаро-эндоскопических доступов пластики, достоверные различия между группами отсутствуют ($p = 0,968$).

Заключение. Более безопасными и эффективными методами герниопластики при лечении пациентов с грыжами живота M2-3 W1-2, как правило, первичными или послеоперационными R1-2 без диастаза прямых живота является лапаро-эндоскопический доступ с интраабдоминальной пластикой *IPOM*. При сочетании данных грыж с диастазом прямых мышц живота – использование *эндоскопических технологий (eTEP)* или гибридной герниопластики (*hybrid*)

hernioplasty), более целесообразно, так как позволяет уменьшить продолжительность оперативного вмешательства, наркотической анальгезии, риск ранних послеоперационных осложнений, ускорить реабилитацию пациентов, тем самым сокращая сроки стационарного лечения.

Литература / References

1. Абалян А.К., Айдемиров А.Н., Вафин А.З. Наш опыт лечения послеоперационных вентральных грыж // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14, №1-1. С. 19–21 / Abalyan AK, Aydemirov AN, Vafin AZ. Nash opyt lecheniya posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh [Our experience in the treatment of postoperative ventral hernias]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2019;14(1-1):19-21. Russian.
2. Белоконов В.И., Гогия В.Ш., Горский В.А., Ермаков Н.А., Ждановский В.В. Паховые и послеоперационные грыжи. Национальные клинические рекомендации по герниологии. Серпухов, 2018 / Belokonev VI, Gogiya VSh, Gorskiy VA, Ermakov NA, Zhdanovskiy VV. Pakhovyie i posleoperatsionnyie gryzhi. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po gerniologii [Inguinal and postoperative hernias. National Clinical Guidelines for Herniology]. Serpukhov; 2018. Russian.
3. Белоконов В.И., Гуляев М.Г., Мелентьева О.Н. Причины рецидивов вентральных грыж после протезирующей герниопластики и способы их профилактики. Материалы IV межрегиональной науч. конф. Пенза, 2013. С. 129–134 / Belokonev VI, Gulyaev MG, Melent'eva ON. Prichiny retsidivov ventral'nykh gryzh posle proteziruyushchey gernioplastiki i sposoby ikh profilaktiki. Materialy IV mezhrional'noy nauch. konf. [Causes of recurrence of ventral hernias after prosthetic hernioplasty and methods of their prevention. Materials of the IV Interregional Scientific. Conf.]. Penza; 2013. Russian.
4. Бурдаков В.А., Зверев А.А., Макаров С.А. Эндоскопический экстраперитонеальный подход в лечении пациентов с первичными и послеоперационными вентральными грыжами // Эндоскопическая хирургия. 2019. Т. 25, № 4. С. 34–40 / Burdakov VA, Zverev AA, Makarov SA. Endoskopicheskiy ekstraperitoneal'nyy podkhod v lechenii patsientov s pervichnymi i posleoperatsionnymi ventral'nymi gryzhami [Endoscopic extraperitoneal approach in the treatment of patients with primary and postoperative ventral hernia]. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2019;25(4):34-40. Russian.
5. Гогия В.Ш., Аляутдинов Р.Р., Кармазановский Г.Г. Гибридная методика лечения послеоперационной вентральной грыжи // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. № 4. С. 24–30 / Gogiya BSh, Alyautdinov RR, Karmazanovskiy GG. Gibridnaya metodika lecheniya posleoperatsionnoy ventral'noy gryzhi [Hybrid method of treatment of postoperative ventral hernia]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2018;4:24-30. Russian.
6. Гогия В.Ш., Аляутдинов Р.Р., Копыльцов А.А., Токарева Т.В. Современный взгляд на лечение послеоперационных грыж брюшной стенки // Consilium Medicum. Хирургия. 2016. № 2. С. 6–8 / Gogiya BSh, Alyautdinov RR, Kopyl'tsov AA, Tokareva TV. Sovremennyy vzglyad na lechenie posleoperatsionnykh gryzh bryushnoy stenki [Modern view on the treatment of postoperative hernia of the abdominal wall]. Consilium Medicum. Khirurgiya. 2016;2:6-8. Russian.
7. Головин Р.В., Никитин Н.А., Прокопьев Е.С. Прогнозирование развития раневых осложнений после комбинированной аллогерниопластики при послеоперационных вентральных грыжах срединной локализации // Современные проблемы науки и образования. 2014. №2. С. 132 / Golovin RV, Nikitin NA, Prokop'ev ES. Prognozirovanie razvitiya ranevykh oslozhneniy posle kombinirovannoy allogernioplastiki pri posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzhakh sredinnoy lokalizatsii [Prediction of the development of wound complications after combined allogernioplasty in postoperative ventral hernias of median localization]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2014;2:132. Russian.
8. Гуляев М.Г. Динамика результатов при лечении больных грыжами в зависимости от способа операции // Аспирантский вестник Поволжья. 2013. № 1/2. С. 116–119 / Gulyaev MG. Dinamika rezul'tatov pri lechenii bol'nykh gryzhami v zavisimosti ot sposoba operatsii [Dynamics of results in the treatment of patients with hernia, depending on the method of operation]. Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya. 2013;1/2:116-9. Russian.

9. Ермолов А.С., Ярцев П.А., Ильичев В.А. Применение аутогенных и аллогенных биологических имплантов в комбинации с синтетическими протезами в пластике вентральных грыж. Материалы VII конференции «Актуальные вопросы герниологии», (Москва, 20-21 октября 2010 г.). М.: ИКАР, 2010. С. 114–116 / Ermolov AS, Yartsev PA, Il'ichev VA. Primenenie autogennykh i allogennykh biologicheskikh implantov v kombinatsii s sinteticheskimi protezami v plastike ventral'nykh gryzh. Materialy VII konferentsii «Aktual'nye voprosy gerniologii», (Moskva, 20-21 oktyabrya 2010 g.). M.: IKAR, 2010. S. 114-116 / Ermolov AS, Yartsev PA, Il'ichev VA. Primenenie autogennykh i allogennykh biologicheskikh implantov v kombinatsii s sinteticheskimi protezami v plastike ventral'nykh gryzh. Materialy VII konferentsii «Aktual'nye voprosy gerniologii», (Moskva, 20-21 oktyabrya 2010 g.). Moscow: IKAR; 2010. Russian.
10. Ермолов А.С., Коршвили В.Т., Благовестнов Д.А. Послеоперационные вентральные грыжи - нерешенные вопросы хирургической тактики // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. №10. С. 81–86 / Ermolov AS, Koroshvili VT, Blagovestnov DA. Posleoperatsionnyie ventral'nye gryzhi - nereshennyye voprosy khirurgicheskoy taktiki [Postoperative ventral hernias - unresolved issues of surgical tactics]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2018;10:81-6. Russian.
11. Звoryгина М.А., Хафизова А.Ф., Стяжкина С.Н. Грыжи передней брюшной стенки // Вопросы науки и образования. 2017. Т. 10, №9. С. 63–67 / Zvorygina MA, Khafizova AF, Styazhkina SN. Gryzhi peredney bryushnoy stenki [Hernia of the anterior abdominal wall]. Voprosy nauki i obrazovaniya. 2017;10(9):63-7. Russian.
12. Иванов Ю.В., Терехин А.А., Шабловский О.Р., Панченков Д.Н. Лапароскопическая аллогерниопластика после операционных вентральных грыж // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017. № 10(1). С. 10–20 / Ivanov YuV, Terekhin AA, Shablovskiy OR, Panchenkov DN. Laparoskopicheskaya allogernioplastika posle operatsionnykh ventral'nykh gryzh [Laparoscopic allogernioplasty after surgical ventral hernia]. Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii. 2017;10(1):10-20. Russian.
13. Кириенко А.И., Никишков А.С., Селиверстов Е.И., Андрияшкин А.В. Эпидемиология грыж передней брюшной стенки // Эндоскопическая хирургия. 2016. Т. 22, №4. С. 55–60 / Kirienko AI, Nikishkov AS, Seliverstov EI, Andriyashkin AV. Epidemiologiya gryzh peredney bryushnoy stenki [Epidemiology of hernia of the anterior abdominal wall]. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2016;22(4):55-60. Russian.
14. Кириенко А.И., Сажин А.В., Шевцов Ю.Н. Факторы риска развития грыж передней брюшной стенки // Эндоскопическая хирургия. 2017. Т. 23, №4. С. 40–44 / Kirienko AI, Sazhin AV, Shevtsov YuN. Faktory riska razvitiya gryzh peredney bryushnoy stenki [Risk factors for anterior abdominal wall hernia]. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2017;23(4):40-4. Russian.
15. Майоров Р.В., Наумов А.М., Заикин А.В. Сравнительная характеристика эффективности различных способов герниопластики при послеоперационных вентральных грыжах // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. № 6(6). С. 1326–1328 / Mayorov RV, Naumov AM, Zaikin AV. Sravnitel'naya kharakteristika effektivnosti razlichnykh sposobov gernioplastiki pri posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzhakh [Comparative characteristics of the effectiveness of various methods of hernioplasty in postoperative ventral hernias]. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2016;6(6):1326-8. Russian.
16. Матвеев Н.Л., Белоусов А.М., Бочкарь В.А., Макаров С.А. Малоинвазивные технологии в герниологии: применять нельзя экономить // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. №8. С. 75–81 / Matveev NL, Belousov AM, Bochkar' VA, Makarov SA. Maloinvazivnyie tekhnologii v gerniologii: primenyat' nel'zya ekonomit' [Minimally invasive technologies in herniology: it is impossible to save money]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2020;8:75-81. Russian.
17. Михин И.В., Кухтенко Ю.В., Панчишкин А.С. Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи: Возможности хирургического лечения (обзор литературы) // Вестник ВолГМУ. 2014. № 2(50). С. 8–16 / Mikhin IV, Kukhtenko YUV, Panchishkin AS. Bol'shie i gigantskie posleoperatsionnyie ventral'nye gryzhi: Vozmozhnosti khirurgicheskogo lecheniya (obzor literatury) [Large and giant postoperative ventral hernias: Surgical treatment options (literature review)]. Vestnik VolGMU. 2014;2(50):8-16. Russian.
18. Михин И.В., Кухтенко Ю.В. Послеоперационные вентральные грыжи: учебное пособие. Волгоград: ВолГМУ, 2013. 80 с. / Mikhin IV, Kukhtenko YuV. Posleoperatsionnyie ventral'nye gryzhi: uchebnoe posobie [Postoperative ventral hernias: a textbook]. Volgograd:

VolgGMU; 2013. Russian.

19. Некрасов А.Ю., Истомин Н.П., Величко Е.А. Лапароскопическая ненапряжная пластика брюшной стенки при послеоперационных вентральных грыжах // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018. № 1(17). С. 89–93 / Nekrasov AY, Istomin NP, Velichko EA. Laparoskopicheskaya nenatyazhnaya plastika bryushnoy stenki pri posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzhakh [Laparoscopic non-tension plasty of the abdominal wall in postoperative ventral hernias]. Vestnik Smolenskoй gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2018;1(17):89-93. Russian.

20. Нелюбин П.С., Галота Е.А., Тимошин А.Д. Хирургическое лечение больных с послеоперационными и рецидивными вентральными грыжами // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2007. №7. С. 69–74 / Nelyubin PS, Galota EA, Timoshin AD. Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s posleoperatsionnymi i retsidivnymi ventral'nymi gryzhami [Surgical treatment of patients with postoperative and recurrent ventral hernia]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2007;7:69-74. Russian.

21. Никишков А.С., Шевцов Ю.Н., Никишков А.С. Распространенность грыж передней брюшной стенки: результаты популяционного исследования // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. №8. С. 61–66 / Nikishkov AS, Shevtsov YuN, Nikishkov AS. Rasprostranennost' gryzh peredney bryushnoy stenki: rezul'taty populyatsionnogo issledovaniya [Prevalence of hernia of the anterior abdominal wall: the results of a population study]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2016;8:61-6. Russian.

22. Паршиков В.В., Логинов В.И. Техника разделения компонентов брюшной стенки в лечении пациентов с вентральными и послеоперационными грыжами (обзор) // Современные технологии в медицине. 2016. №8(1). С. 182–194 / Parshikov VV, Loginov VI. Tekhnika razdeleniya komponentov bryushnoy stenki v lechenii patsientov s ventral'nymi i posleoperatsionnymi gryzhami (obzor) [Technique of separation of abdominal wall components in the treatment of patients with ventral and postoperative hernias (review)]. Sovremennye tekhnologii v meditsine. 2016;8(1):182-94. Russian.

23. Райляну Р.И., Подолинный Г.И. Концепция наружных брюшных грыж как формы соединительнотканной дисплазии для поиска эффективных способов хирургического лечения // Исследования и практика в медицине. 2019. Т. 6, № 4. С. 138–150 / Raylyanu RI, Podolinnyy GI. Kontseptsiya naruzhnykh bryushnykh gryzh kak formy soedinitel'notkannoy displazii dlya poiska effektivnykh sposobov khirurgicheskogo lecheniya [The concept of external abdominal hernia as a form of connective tissue dysplasia to find effective ways of surgical treatment]. Issledovaniya i praktika v meditsine. 2019;6(4):138-50. Russian.

24. Самарцев В.А., Бусырев Ю.Б. Осложнения хирургического лечения вентральных грыж. Материалы VII конференции «Актуальные вопросы герниологии», (Москва, 20-21 октября 2010 г.). М.: ИКАР, 2010. 136 с. / Samartsev VA, Busyrev YuB. Oslozhneniya khirurgicheskogo lecheniya ventral'nykh gryzh. Materialy VII konferentsii «Aktual'nye voprosy gerniologii», (Moskva, 20-21 oktyabrya 2010 g.) [Complications of surgical treatment of ventral hernias. Materials of

the VII Conference "Actual Issues of Herniology" (Moscow, October 20-21, 2010)]. Moscow: IKAR; 2010. Russian.

25. Седов В.М., Гостевский А.А. Послеоперационные вентральные грыжи. Санкт-Петербург: Человек, 2010. 162 с. / Sedov VM, Gostevskiy AA. Posleoperatsionnye ventral'nye gryzhi [Postoperative ventral hernia]. Sankt-Peterburg: Chelovek; 2010. Russian.

26. Срукова А.Х., Благовестнов Д.А. Хирургия первичных срединных грыж живота (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №1. С. 155–158 / Srukova AH, Blagovestnov DA. Khirurgiya pervichnykh sredinnykh gryzh zhivota (obzor literatury) [Surgery of Primary Median Stomach Hernias (the Review of the Literature)]. Journal of New Medical Technologies. 2011;1:155-8. Russian.

27. Шалашов С.В., Куликов Л.К., Михайлов А.Л. Сравнительный анализ ретромукулярной и ТС-пластики при срединных послеоперационных вентральных грыжах // Новости хирургии. 2018. Т. 26, №6. С. 655–662 / Shalashov SV, Kulikov LK, Mikhaylov AL. Sravnitel'nyy analiz retromuskulyarnoy i TS-plastiki pri sredinnykh posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzhakh [Comparative analysis of retromuscular and TS-plastics in median postoperative ventral hernias]. Novosti khirurgii. 2018;26(6):655-62. Russian.

28. Burcharth J, Pedersen M.S., Pommergaard H.C. The prevalence of umbilical and epigastric hernia repair: a nationwide epidemiologic study // Hernia. 2015. Vol. 19, N.5. P. 815–819 / Burcharth J, Pedersen MS, Pommergaard HC. The prevalence of umbilical and epigastric hernia repair: a nationwide epidemiologic study. Hernia. 2015;19(5):815-9.

29. Christoffersen M.W., Westen M., Assadzadeh S. The clinical effects of closure of the hernia gap after laparoscopic ventral hernia repair: protocol for a randomised controlled trial // Dan Med J. 2014. Vol. 61, N6. P. A4865 / Christoffersen MW, Westen M, Assadzadeh S. The clinical effects of closure of the hernia gap after laparoscopic ventral hernia repair: protocol for a randomised controlled trial. Dan Med J. 2014;61(6):A4865.

30. Henriksen N.A., Montgomery A., Kaufmann R. European and Americas Hernia Societies (EHS and AHS). Guidelines for treatment of umbilical and epigastric hernias from the European Hernia Society and Americas Hernia Society // Br J Surg. 2020;107(3):171-90.

31. Köhler G., Mayer F., Wundsam H. Changes in the Surgical Management of Parastomal Hernias Over 15 Years: Results of 135 Cases // World J Surg. 2015. Vol. 39, N 11. P. 2795–2804 / Köhler G, Mayer F, Wundsam H. Changes in the Surgical Management of Parastomal Hernias Over 15 Years: Results of 135 Cases. World J Surg. 2015;39(11):2795-804.

32. Sazhin A., Zolotukhin I., Seliverstov E. Prevalence and risk factors for abdominal wall hernia in the general Russian population // Hernia. 2019. Vol. 23, N 6. P. 1237–1242 / Sazhin A, Zolotukhin I, Seliverstov E. Prevalence and risk factors for abdominal wall hernia in the general Russian population. Hernia. 2019;23(6):1237-242.

33. Vorst A.L., Kaoutzanis C., Carbonell A.M., Franz M.G. Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair // World J Gastrointest Surg. 2015. Vol. 7, N 11. P. 293–305 / Vorst AL, Kaoutzanis C, Carbonell AM, Franz MG. Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair. World J Gastrointest Surg. 2015;7(11):293-305.

Библиографическая ссылка:

Казакова В.В., Ярцев П.А., Благовестнов Д.А., Кирсанов И.И., Драйер М. Персонализированный подход в лечении пациентов со срединными грыжами живота // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 42–46. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-42-46. EDN BPYSTS.

Bibliographic reference:

Kazakova VV, Yartsev PA, Blagovestnov DA, Kirsanov II, Drajer M. Personalizirovanny podkhod v lechenii patsientov so sredinnyimi gryzhami zhivota [Personalized approach in the treatment of patients with median abdominal hernias]. Journal of New Medical Technologies. 2022;3:42-46. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-42-46. EDN BPYSTS. Russian.

УДК: 159.9:613 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-47-50 EDN DERCURU



**ВЛИЯНИЕ УНИВЕРСИТЕТСКОЙ СРЕДЫ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ СТУДЕНТОВ-ЮНОШЕЙ ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ В ПЕРИОД
ИХ АДАПТАЦИИ К УЧЕБЕ**

В.М. ГАНУЗИН, Л.И. МОЗЖУХИНА, О.В. КИСЕЛЬНИКОВА, Г.С. МАСКОВА

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия, e-mail: vganuzin@rambler.ru

Аннотация. В статье рассматриваются вопросы качества жизни и формирования приверженности здоровому образу жизни студентов первого курса в периоде адаптации их к обучению в ВУЗе. **Цель исследования** – определение качества жизни и приверженности здоровому образу жизни студентов первого курса. **Материалы и методы исследования.** Проведен социологический опрос среди 178 юношей в возрасте 17-19 лет, обучающихся в университете. **Результаты и их обсуждение.** При оценке качества жизни было выявлено, что 5,6% юношей в период адаптации жаловались на возникновение состояния страха, 33,1% – нарушения сна, 25,8% – появление тревожности и отрицательных переживаний. К наиболее значимым факторам используемым студентами для поддержания здорового образа жизни, были отнесены следующие: личная гигиена, отказ от вредных привычек, двигательная активность, занятие спортом, аэробикой и фитнесом, безопасное поведение, пребывание на свежем воздухе, употребление витаминов. **Заключение.** Проведенное нами исследование позволило выявить основные факторы риска потери здоровья современной молодежи и приоритетные направления по формированию приверженности здоровому образу жизни первокурсников в периоде адаптации их к обучению в университете.

Ключевые слова: качество жизни, здоровый образ жизни, студенты.

**THE INFLUENCE OF THE UNIVERSITY ENVIRONMENT ON THE QUALITY OF LIFE AND THE COMMITMENT OF
YOUNG STUDENTS TO A HEALTHY LIFESTYLE DURING THEIR ADAPTATION TO STUDY**

V.M. GANUZIN, L.I. MOZZHUKHINA, O.V. KISELNIKOVA, G.S. MASKOVA

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl, 150000, Russia, e-mail: vganuzin@rambler.ru

Abstract. The article deals with the issues of quality of life and the formation of commitment to a healthy lifestyle of first-year students in the period of their adaptation to study at the university. **The research purpose** is to determine the quality of life and commitment to a healthy lifestyle of first-year students. **Materials and research methods.** A sociological survey was conducted among 178 young men aged 17-19 years studying at the university. **Results and its discussion.** To assess the quality of life, it was revealed that 5.6% of young men during the adaptation period complained of the occurrence of a state of fear, 33.1% - sleep disorders, 25.8% - the appearance of anxiety and negative experiences. The most significant factors used by students to maintain a healthy lifestyle were the following: personal hygiene, rejection of bad habits, physical activity, sports, aerobics and fitness, safe behavior, staying outdoors, vitamin intake. **Conclusion.** Our research allowed us to identify the main risk factors for the loss of health of modern youth and priority areas for the formation of commitment to a healthy lifestyle of first-year students in the period of their adaptation to university studies.

Keywords: quality of life, healthy lifestyle, students.

Актуальность. Состояние здоровья современной молодежи, по мнению ряда авторов, во многом зависит от приверженности их *здоровому образу жизни* (ЗОЖ) [8,16]. В свою очередь, ЗОЖ является профилактической мерой по предотвращению возникновения многих функциональных отклонений и хронических заболеваний, которые быстро прогрессируют под воздействием различных экологических, психолого-педагогических, социально-экономических и профессионально-производственных факторов внешней среды [2,3,5,6].

От приверженности ЗОЖ современной молодежи очень часто зависит и качество их жизни. Поэтому здоровый образ жизни тесно связан с тем или иным *качеством жизни* (КЖ) молодого человека [4,9-12].

Работ по изучению ЗОЖ и КЖ в период адаптации к обучению в вузе студентов-медиков, по

нашему мнению, в научной литературе очень мало. При этом, переход бывших школьников к самостоятельной жизни и вовлечение их в университетскую образовательную среду требует от них немало психических и физических усилий.

Важность данной работы состоит в том, что КЖ и приверженность ЗОЖ мы изучали после первого месяца обучения студентов-первокурсников, т.е. в период их адаптации к новой, по сравнению со школой, образовательной среде и в новом коллективе сверстников-однокурсников. Проведенное исследование позволило нам оценить факторы риска, влияющие на адаптацию студентов и успешность их обучения в университете.

Целью работы явилась оценка ЗОЖ и КЖ студентов-первокурсников в периоде адаптации их к обучению в университете.

Материалы и методы исследования. Нами было проведено анкетирование 178 студентов-первокурсников 17-19 летнего возраста, в периоде их адаптации к обучению в вузе. КЖ проводилась с помощью опросника *PedsQL™4.0* (правообладатель *Mapi Research Institute* дал разрешение 19.11.2018) [4,14].

Оценка образа жизни (ОЖ) проводилась с помощью анкеты «Структура здорового образа жизни студенческой молодежи» [1].

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы *StatSoft Statistica v.7.0*. Сравнение групп проводили по критерию Фишера, достоверность различия принимали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При оценке КЖ студентов нами получены следующие данные (табл. 1).

Таблица 1

Показатели тревожности и коммуникативных взаимоотношений, %

Показатели тревожности и отрицательных переживаний, %		Показатели Коммуникативных взаимоотношений, %	
Страхи	5,6	Трудности общения со сверстниками	3,2
Нарушение сна	33,1	Трудности общения со студентами	9,7
Тревожность	25,8	Трудности общения с преподавателями	3,2
Раздражительность	22,5	Трудности в подготовке домашних заданий	8,0

Из данных табл. 1 видно, что из показателей тревожности и раздражительности у студентов преобладают над другими показателями (48,3%), что свойственно для периода адаптации к новым условиям жизни и обучения. У трети студентов имелись нарушения сна, а у 5,6% возникали страхи, что, по нашему мнению, так же было связано с изменениями привычного образа жизни, сменой учебной нагрузки и новыми взаимоотношениями с вузовскими преподавателями. К этому заключению мы пришли, т.к. 100% студентов отрицали оскорбления и обзывания в свой адрес со стороны сокурсников и преподавателей. В тоже время, трудности в общении с преподавателем на занятиях имели 3,2% студентов, а 8,0% из них имели трудности при выполнении домашних заданий. Все первокурсники пропуск занятий связали с плохим самочувствием и возникшими заболеваниями.

Проведенное нами исследование показало, что только 79,3% первокурсников были полностью уверены в правильном выборе своей будущей профессии. Поэтому 20,7%, которые были не уверены в правильности выбранной профессии врача, столкнулись с определенными этическими трудностями, которые могли привести к тревожности, раздражительности и страхам перед будущим. Эти данные наводят на мысль о недостаточной или запоздалой (перед окончанием обучения) работе школьных психологов и врачей-педиатров по профессиональной ориентации

и врачебной профессиональной консультации с выпускниками общеобразовательных школ [5,7].

При оценке показателей ЗОЖ студентов нами получены следующие данные (табл. 2).

Таблица 2

Показатели коммуникативных взаимоотношений студентов (%)

№	Показатели	%	
1.	Ваши увлечения в свободное от учебы время?		
	Литература	35,2	
	Музыка	53,7	
	Техника	5,5	
	Компьютер	25,9	
2.	Влияют ли положительные эмоции на укрепление Вашего здоровья?		
		Да	87,0
		Нет	5,6
	Затрудняюсь ответить	7,4	
3.	Устраивают ли Вас отношения между преподавателями и студентами?		
	В основном, устраивают	60,6	
	В чем-то устраивают, в чем-то нет	39,4	
	Во многом не устраивают	0	

Из данных табл. 2 видно, что в свободное от учебы время студенты увлекаются музыкой, литературой, проводят время за компьютером, что вызывает у них положительные эмоции и способствует укреплению здоровья. При взаимоотношениях студентов с преподавателями нами был получен ответ, что только 60,6% эти взаимоотношения устраивают. А 39,4% эти взаимоотношения не полностью устраивают. Это наводит на мысль, что в данной группе надо дополнительно проводить исследование по выявлению факторов, не устраивающих студентов при взаимоотношениях с преподавателями и оценивать их обоснованность.

Самыми вредными привычками, влияющими на состояние здоровья среди современной молодежи, являются курение, употребление алкоголя и *психоактивных веществ* (ПАВ) [13-15]. Анализ анкетных данных показал, что 20,4% опрошенных курят (табл. 3). При этом 98,1% из студентов знают, что курение вредно влияет на состояние здоровья и 98,2% считают «пассивное курение» также вредным.

При обсуждении применения алкоголя студентами нами выявлено, что примерно треть опрошенных употребляли один из видов алкогольной продукции. В то же время, большинство из респондентов считает, что употребление алкоголя опасно для здоровья. А об опасности употребления ПАВ знает 98%. На вопрос «Является ли наркомания одной из причин заболевания СПИДом» 81,5% студентов дали положительный ответ. А 92,8% связывают возникновение заболевания половым путем, 72,8% – с обменом шприцами и иглами, которые уже использовались носителями ВИЧ-инфекции.

Таблица 3

Литература / References

Отношение студентов к вредным привычкам, влияющим на здоровье (%)

№	Показатели	%
1.	Куриете ли Вы?	
	Да	20,4
	Нет	79,6
2.	Знаете ли Вы, как влияет курение на состояние здоровья?	
	Вредно для здоровья	98,1
	Затрудняюсь ответить	1,9
3.	Вредно ли курение для окружающих некурящих – «пассивное курение»?	
	Вредно	98,2
	Не вредно	1,8
4.	Стоит ли отказаться от курения, чтобы быть здоровым?	
	Да	96,4
	Нет	1,8
	Не знаю	1,8
5.	Употребляли ли Вы когда-нибудь водку, вино, пиво?	
	Да	37,1
	Нет	62,9
6.	Опасно ли употребление спиртных напитков для Вашего здоровья?	
	Да	87,0
	Нет	9,3
	Не знаю	3,7

Ранние половые связи среди молодежи часто приводят к нарушению их психического и физического здоровья. При этом создаются непредвиденные стрессовые ситуации как среди самих несовершеннолетних, так и их родителей. Поэтому, очень важно при привитии навыков ЗОЖ уделять внимание профилактике ранних половых связей и знакомству со способами безопасного секса. Наши исследования показали, что о начале половой жизни с 15 лет считают возможным 5,4%, с 17 лет – 16,7%, после 18 лет – 61,6%. А о средствах и способах безопасного секса осведомлено 76,7% студентов.

Рациональное питание является основой ЗОЖ. В наших исследованиях 94,6% студентов считают, что рациональное питание является составной частью здорового образа жизни.

К поддержанию здорового образа жизни студенты относят отказ от вредных привычек, личную гигиену, употребление витаминов, здоровое питание, безопасное поведение, вакцинацию двигательную активность на свежем воздухе. Но при этом только 16,7% занимаются физкультурой и спортом, режим дня соблюдают 22,2%, а утреннюю зарядку делают 20,4%. Сведения о здоровом образе жизни студенты, в основном, узнают из интернета (87,1%).

Заключение. Таким образом, несмотря на то, что значимость соблюдения основных принципов ЗОЖ признается большинством студентов для формирования и поддержания КЖ, низкой остается выполнение этих принципов в повседневной жизни, что требует внесения в вузовские программы для студентов начальных курсов циклов по здоровьесберегающим технологиям.

1. Анкета «Структура здорового образа жизни студенческой молодежи». Центр методического обеспечения воспитательной работы и изучения ориентации студентов на здоровый образ жизни. <https://gigabaza.ru/doc/133147.html> (дата обращения: 02.04.2022) / Anketa «Struktura zdorovogo obraza zhizni studencheskoj molodezhi». Centr metodicheskogo obespecheniya vospitatel'noj raboty i izucheniya orientacii studentov na zdorovyj obraz zhizni. <https://gigabaza.ru/doc/133147.html> (data obrashheniya: 02.04.2022). Russian.

2. Войтович Т.Н., Чистый А.Г., Бобровникий В.И. Метод оценки психосоциального статуса детей с муковисцидозом. Минск. 2013 / Vojtovich TN, Chistyj AG, Bobrovnichij VI. Metod ocenki psichosocial'nogo statusa detej s mukoviscidozom [Method for assessing the psychosocial status of children with cystic fibrosis]. Minsk; 2013.

3. Ганузин В.М. Общие представления о метеотропных реакциях, диатезах и идентичности их клинических проявлений // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. 2017. Т. 5, № 1(15) [Электронный ресурс]. URL: <http://medpsy.ru/climp>. (дата обращения: 04.04.2022) / Ganuzin VM. Obshhie predstavleniya o meteotropny'x reakciyax, diatezax i identichnosti ix klinicheskix proyavlenij [General ideas about meteorotropic reactions, diathesis and the identity of their clinical manifestations]. Klinicheskaya i medicinskaya psixologiya: issledovaniya, obuchenie, praktika: e'lektron. nauch. zhurn. 2017;5(1(15)) [cited 2022 Apr 04]. Russian. Available from: <http://medpsy.ru/climp>.

4. Ганузин В.М., Черная Н.Л. Школа без педагогического насилия – необходимое условие сохранения здоровья обучающихся // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2013. №2. С. 38–40 / Ganuzin VM, Chernaya NL. Shkola bez pedagogicheskogo nasiliya – neobxodimoe uslovie soxraneniya zdorov'ya obuchayushhixsya [A school without pedagogical violence is a necessary condition for maintaining the health of students]. Voprosy` shkol'noj i universitetskoj mediciny` i zdorov'ya. 2013;2:38-40. Russian.

5. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Лисицин А.О., Гудкова Е.Ю. Надежность, валидность и чувствительность русских версий опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8, №1. С. 30–41 / Denisova RV, Alekseeva EI, Al'bizckij VYu, Vinyarskaya IV, Valieva SI, Bzarova TM, Lisicin AO, Gudkova EYu. Nadezhnost', validnost' i chuvstvitel'nost' russkix versij oprosnikov PedsQL Generic Core Scale i PedsQL Rheumatology Module [Reliability, validity and sensitivity of Russian versions of PedsQL Generic Core Scale and PedsQL Rheumatology Module questionnaires]. Voprosy` sovremennoj pediatrii. 2009;8(1):30-41. Russian.

6. Кисельникова О.В., Спивак Е.М., Пухова Т.Г. Распространенность, структура и особенности клинических проявлений заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в зоне экологического неблагополучия. Монография. Ярославль: ООО "Филигрань", 2021. 100 с. / Kiselnikova OV, Spivak EM, Pukhova TG. Prevalence, structure and features of clinical manifestations of diseases of the urinary system in children living in the zone of ecological trouble. Monograph [Prevalence, structure and features of clinical manifestations of diseases of the urinary system in children living in the zone of ecological disadvantage. Monograph]. Yaroslavl: LLC "Filigran"; 2021. Russian.

7. Маскова Г.С., Ганузин В.М. Врачебная профессиональная консультация подростков с артериальной гипертензией как фактор профилактики сердечно-сосудистых нарушений у взрослых // Практическая медицина. 2017. №10. С. 67–70 / Maskova GS, Ganuzin VM. Vrachebnaya professional'naya konsul'taciya podrostkov s arterial'noj gipertenziej kak faktor profilaktiki serdечно-sosudisty'x narushenij u vzrosly'x [Medical professional consultation of adolescents with arterial hypertension as a factor in the prevention of cardiovascular disorders in adults]. Prakticheskaya medicina. 2017;10:67-70. Russian.

8. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Ганузин В.М., Царева И.Н. Тактика медико-социального сопровождения детей с ожирением и артериальной гипертензией с учетом оценки полиморфизма генов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16. № 5. С. 67b–68a / Maskova GS, Chernaya NL, Ganuzin VM, Czareva IN. Taktika mediko-social'nogo soprovozhdeniya detej s ozhireniem i arterial'noj gipertenziej s uchetom ocenki polimorfizma genov [Tactics of medical and social support for children with obesity and arterial hypertension, taking into account the assessment of gene polymorphism]. Kardiovaskul'yarnaya terapiya i profilaktika. 2017;16(S):67b-68a. Russian.

9. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. 320 с./ Novik AA, Ionova TI. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v medicine. 2-e izdanie. Pod red. akad. RAMN Yu.L. Shevchenko [A guide to the study of quality of life in medicine. 2nd edition. Ed. Acad. RAMS Yu.L. Shevchenko.]. Moscow: ZAO «OLMA Media Grupp»; 2007. Russian.
10. Осяк С.А., Соколова Е.В., Чистов Р.С., Яковлева Е.Н. Факторы, влияющие на здоровый образ жизни студентов // Научное обозрение. Педагогические науки. 2015. № 2. С. 202–203 / Osyak SA, Sokolova EV, Chistov RS, Yakovleva EN. Faktory, vliyayushhie na zdorovyj obraz zhizni studentov [Factors affecting the healthy lifestyle of students]. Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki. 2015;2:202-3. Russian.
11. Пермяков О.М. Проблема формирования здорового образа жизни студентов в процессе обучения. Проблемы качества физкультурно-оздоровительной и здоровьесберегающей деятельности образовательных организаций: сборник статей 6-й Международной научно-практической конференции. Екатеринбург, 2016. С. 108–111 / Permyakov OM. Problema formirovaniya zdorovogo obraza zhizni studentov v processe obucheniya. Problemy kachestva fizkul'turno-ozdorovitel'noj i zdorov'esberegayushhej deyatel'nosti obrazovatel'nyx organizacij: sbornik statej 6-j Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii [The problem of forming a healthy lifestyle of students in the learning process. Problems of quality of physical culture and health-saving activities of educational organizations: a collection of articles of the 6th International Scientific and Practical Conference]. Ekaterinburg; 2016. Russian.
12. Талызов С.Н. Основы здорового образа жизни студента // Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. 2016. Т. 3, №1. С. 16–21 / Taly'zov SN. Osnovy zdorovogo obraza zhizni studenta [Basics of a healthy lifestyle for a student]. Fizicheskaya kul'tura. Sport. Turizm. Dvigatel'naya rekreaciya. 2016;3(1):16-21. Russian.
13. Фоменков А.Ю., Слюнченко В.М., Филин Н.С., Лебедев К.А., Семёнова В.Н. Образ жизни студентов Новосибирска // Молодой ученый. 2018. Т. 51. С. 73–76 / Fomenkov AYU, Slyunchenko VM, Filin NS, Lebedev KA, Semyonova VN. Obraz zhizni studentov Novosibirsk [Lifestyle of Novosibirsk students]. Molodoy uchenyj. 2018;51:73-6. Russian.
14. Arnarsson A., Kristofersson G.K., Bjarnason T. Adolescent alcohol and cannabis use in Iceland 1995-2015 // Drug Alcohol Rev. 2018. Vol. 37, Suppl 1. P. S49–S57. DOI: 10.1111/dar.12587 / Arnarsson A, Kristofersson GK, Bjarnason T. Adolescent alcohol and cannabis use in Iceland 1995-2015. Drug Alcohol Rev. 2018;37(1):S49-57. DOI: 10.1111/dar.12587.
15. Cerdá M., Sarvet A.L., Wall M., Feng T., Keyes K.M., Galea S., Hasin D.S. Medical marijuana laws and adolescent use of marijuana and other substances: Alcohol, cigarettes, prescription drugs, and other illicit drugs // Drug Alcohol Depend. 2018. Vol. 183. P. 62–68. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2017.10.021 / Cerdá M, Sarvet AL, Wall M, Feng T, Keyes KM, Galea S, Hasin DS. Medical marijuana laws and adolescent use of marijuana and other substances: Alcohol, cigarettes, prescription drugs, and other illicit drugs. Drug Alcohol Depend. 2018;183:62-8. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2017.10.021.
16. Varni J.W., Seid M., Rode C.A. The PedsQL: measurement model for the Pediatric Quality of Life Inventory // Med Care. 1999. Vol. 37. P. 126–139 / Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the Pediatric Quality of Life Inventory. Med Care. 1999; 37:126-39.

Библиографическая ссылка:

Ганузин В.М., Мозжухина Л.И., Кисельникова О.В., Маскова Г.С. Влияние университетской среды на качество жизни и приверженность студентов-юношей здоровому образу жизни в период их адаптации к учебе // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 47–50. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-47-50. EDN DERCRU.

Bibliographic reference:

Ganuzin VM, Mozzhukhina LI, Kiselnikova OV, Maskova GS. Vliyanie universitetskoy sredy na kachestvo zhizni i priverzhennost' studentov-yunoshey zdorovomu obrazu zhizni v period ikh adaptatsii k uchebe [The influence of the university environment on the quality of life and the commitment of young students to a healthy lifestyle during their adaptation to study]. Journal of New Medical Technologies. 2022;3:47-50. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-47-50. EDN DERCRU. Russian.

УДК: 616.36-008.5 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-51-55 EDN BDBVBZ



ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ БЕЗ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В СТАЦИОНАР

В.Г. ИВШИН^{*,**}

^{*}ФГБОУ ВО Тульский государственный университет, Медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия, тел.: +7 (4872) 56-00-82, e-mail: hb1kafedra@mail.ru
^{**}ООО «Центр новых медицинских технологий», ул. Metallургов, д. 83а, Тула, 300031, Россия,
тел.: +7 (4872) 41-90-90, e-mail: ivshin@cnmt-tula.ru

Аннотация. *Цель исследования* – продемонстрировать возможность лечения больных с опухолевой механической желтухой без госпитализации в стационар в условиях пандемии COVID-19. *Материалы и методы исследования.* У 3-х пациентов с опухолевой механической желтухой во время пандемии COVID-19 выполнили чрескожную чреспеченочную холангиостомию, реканализацию, внутривнутрипротоковую биопсию, эндопротезирование желчных протоков в амбулаторных условиях без госпитализации в стационар. Вмешательства выполнили с помощью разработанных нами инструментов. Послеоперационное наблюдение и инфузионную терапию пациентам осуществляли на дому. У 2-х пациентов выполнили внутривнутрипротоковую фотодинамическую терапию. После нее наблюдение и осуществление светового режима осуществляли так же на дому. *Результаты и их обсуждение.* У всех пациентов желчеотводящие вмешательства выполнены успешно. Осложнений, трудностей, связанных с отказом от госпитализации, а так же неблагоприятных исходов не было. *Заключение.* Полученный первый опыт показывает принципиальную возможность выполнения у ряда больных с механической желтухой опухолевого генеза всех желчеотводящих вмешательств в амбулаторных условиях без госпитализации в стационар.

Ключевые слова: механическая желтуха, чрескожная чреспеченочная холангиостомия, ЧХС, эндопротезирование желчных протоков, внутривнутрипротоковая фотодинамическая терапия.

THE FIRST EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TUMORAL MECHANICAL JAUNDICE WITHOUT HOSPITALIZATION IN THE HOSPITAL

V.G. IVSHIN^{*,**}

^{*}Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300123, Russia, Tel.: +7 (4872) 56-00-82,
e-mail: hb1kafedra@mail.ru
^{**}Center of New Medical Technologies LLC, 300031, Tula, Metallurgov Str., 83a, tel.: +7 (4872) 41-90-90,
e-mail: ivshin@cnmt-tula.ru

Abstract. *The research purpose* is to demonstrate the possibility of treating patients with tumor obstructive jaundice without hospitalization in the context of the COVID-19 pandemic. *Materials and research methods.* During the covid-19 pandemic, 3 patients with tumor obstructive jaundice underwent percutaneous transhepatic cholangiostomy, recanalization, intraductal biopsy, bile duct arthroplasty on an outpatient basis without hospitalization. Interventions were performed using the tools we developed. Postoperative monitoring and infusion therapy for patients was carried out at home. In 2 patients, intraductal photodynamic therapy was performed. After PDT, observation and implementation of the light regime were also carried out at home. *Results and its discussion.* Bile removal interventions were successfully performed in all patients. There were no complications, difficulties associated with the refusal of hospitalization, as well as adverse outcomes. *Conclusion.* The first experience shows the fundamental possibility of performing all biliary interventions in a number of patients with obstructive jaundice of tumor genesis on an outpatient basis without hospitalization.

Keywords: obstructive jaundice, percutaneous transhepatic cholangiostomy, PTCS, bile duct replacement, intraductal photodynamic therapy.

Введение. Больные с механической желтухой (МЖ) опухолевого генеза составляют существенную и достаточно проблемную группу в хирургических и онкологических стационарах. Наличие МЖ при злокачественных опухолях панкреатодуоденальной зоны существенно отягощает состояние больных, приводя к развитию у них печеночной и почечной недостаточности, тромбгеморрагическому синдрому, холецистическим кровотечениям, гнойному холангиту, холангиогенным абсцессам печени, дисбактериозу кишечника и полиорганной недостаточности [1,3,4]. Все диагностические и лечебные мероприятия у этих больных необходимо выполнять в срочном порядке.

Сразу же после момента госпитализации больного в стационар необходимо начинать медикаментозное лечение, направленное на детоксикацию, коррекцию имеющихся нарушений органов и систем, профилактику послеоперационных осложнений. У больных с уровнем билирубинемии свыше 200 мкмоль/л необходимо обеспечить желчеотведение любым доступным способом – ретроградным эндоскопическим стентированием, антеградной чрескожной чреспеченочной стомией, наложением холецистостомы. Билиарная декомпрессия должна отвечать следующим требованиям: быть эффективной, в кратчайшие сроки устранять холемию, быть малотравматичной,

а, главное, сопровождается низким уровнем осложнений и летальности [3]. Радикальное хирургическое лечение рекомендуется после разрешения желтухи и печеночной недостаточности, при этом уровень билирубинемии, как правило, опускается менее 100 мкмоль/л [8,9].

Приказами МЗ РФ № 1147н и № 1167н [5,6] определено, что специализированная медицинская помощь (в том числе чрескожные желчеотводящие вмешательства) больным с МЖ опухолевого генеза оказываются в условиях стационара, при этом средний срок лечения составляет 18-25 дней. Однако разразившаяся в 2020 году пандемия COVID-19 породила новые риски, ранее не учитываемые при лечении описываемой группы больных. Длительное пребывание больных в стационаре делает возможным внутрибольничное заражение, а присоединение новой, смертельно опасной инфекции на фоне имеющегося злокачественного заболевания и МЖ чревато фатальными последствиями.

Ранее мы представили свой опыт лечения больных с МЖ опухолевого генеза [6], при котором чрескожную холангиостомию выполняем в условиях краткосрочного пребывания (2-3 часа) в медицинском центре, а затем пациента направляем в хирургический стационар по месту жительства. В стационаре выполняют наблюдение и инфузионную терапию. Последующие рентгенохирургические вмешательства выполняем уже после выписки из стационара исключительно амбулаторно. Такая форма организации медицинской помощи стала возможной после приобретения большого опыта выполнения чрескожных вмешательств и внедрения специально разработанных инструментов, обеспечивающих простое и надежное дренирование, реканализацию, эндопротезирование желчных протоков, внутрипротоковую биопсию и фотодинамическую терапию. К настоящему времени такую схему оказания медицинской помощи применили более чем у 700 больных с механической желтухой, проживающих в различных регионах страны. Выполненное исследование доказало возможность и безопасность транспортировки пациентов в стационар по месту жительства (в том числе на расстояния до 700 км) в ближайшие часы после выполнения ЧЧХС. Предложенная организация медицинской помощи позволила сократить пребывание больного стационаре до 6-7 дней при минимальном уровне осложнений и летальности.

Однако, понимая риск возможного внутрибольничного инфицирования, ряд пациентов категорически отказывается от госпитализации в стационар даже при такой организации медицинской помощи.

Цель исследования – продемонстрировать возможность лечения больных с опухолевой механической желтухой без госпитализации в стационар в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы исследования. У 3-х пациентов с МЖ, обусловленной злокачественными

опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны, мы выполнили все чрескожные чреспеченочные вмешательства в амбулаторных условиях без госпитализации в стационар. Во время нахождения в медицинском центре исключался контакт с другими пациентами. Всем больным выполнили чрескожную холангиостомию, реканализацию желчных протоков, внутрипротоковую биопсию, эндопротезирование желчных протоков. У 2-х пациентов выполнили внутрипротоковую фотодинамическую терапию опухоли. Вмешательства выполняли разработанными нами инструментами. После процедуры больной в течение 2-3 часов находился в медицинском центре. В это время выполняли интенсивную инфузионную терапию и наблюдение. По результатам послеоперационного наблюдения принимали окончательное решение об отказе от госпитализации в хирургический стационар и продолжении лечения на дому. В течение первой недели средний медицинский персонал центра осуществлял инфузионную терапию пациентам на дому. Дважды в день осуществляли телефонный контакт с родственниками пациента.

Результаты и их обсуждение. Все вмешательства выполнены успешно, технических трудностей и осложнений не отметили. Безупречное выполнение первого этапа лечения – чрескожной чреспеченочной холангиостомии считали обязательным условием при принятии решения об отказе от госпитализации в хирургический стационар. Транспортировка больных из медицинского центра домой ухудшения состояния ни у кого из больных не вызвала. Сложностей организационного и медицинского характера, связанных с отказом от госпитализации не было. Инфузионную терапию на дому больные перенесли хорошо. Прогрессирования признаков печеночно-почечной недостаточности после декомпрессии желчных путей не отметили. Отдаленный период протекал без особенностей. 1 больной с раком поджелудочной железы умер через 124 суток после ЧЧХС. 2 больных в настоящий момент живы.

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение. Больной Ф. 57 лет, проживающий в Брянской области, обратился в ООО «Центр новых медицинских технологий» 04.12.2021 с жалобами на желтушность кожных покровов и склер, выраженную слабость. Указанные жалобы появились за 7 дней до обращения во время пребывания в гостях у родственников в г. Туле.

Из анамнеза известно, что в октябре 2019 года больному в Брянском областном онкологическом диспансере выполнили дистальную субтотальную резекцию желудка с лимфаденэктомией в объеме D2 по поводу умеренно дифференцированной аденокарциномы желудка T4aN0M0. Потом находился на диспансерном наблюдении в БООД.

За день до поступления больному сделали МРТ органов брюшной полости, МРПХГ. Выявлено солидное образование 40×54×35 мм в области ворот печени

с опухолевой обструкцией холедоха, расширение правого долевого протока до 7,5 мм, левого долевого протока – до 9 мм, небольшое количество жидкости вокруг печени, желчного пузыря и селезенки.

При поступлении состояние средней тяжести, передвигается самостоятельно, сознание ясное, отмечается выраженное эмоциональное угнетение. Общий билирубин сыворотки крови 137,3 мкмоль/л, прямой – 98 мкмоль/л, АлАТ 105 Ед/л, СОЭ – 43 мм/час. Другие показатели коагулограммы, общего и биохимического анализа крови в пределах нормы.

Больному выполнили ультразвуковое исследование при котором выявили объемное изоэхогенное образование в гепатодуоденальной связке, расширение внутripеченочных и общего печеночного протока (рис 1). Определили техническую возможность выполнения чрескожной чреспеченочной холангиостомии. При обсуждении тактики лечения пациент и его родственники дали согласие на выполнение ЧЧХС и последующие диагностические и лечебные эндобилиарные вмешательства, однако категорически отказались от госпитализации в хирургический стационар. Учитывая небольшую отдаленность места проживания больного от медицинского центра и наличие возможности создания необходимых условий на дому, приняли совместное решение о выполнении чрескожной холангиостомии без последующей госпитализации в стационар.



Рис. 1. Ультразвуковая томограмма перед началом лечения. Расширение внутripеченочного и общего печеночного протока, наличие объемного образования в гепато-дуоденальной связке

В тот же день больному выполнили чрескожную чреспеченочную холангиостомию. При этом пункцию внутripеченочного желчного протока выполнили с помощью устройства для дренирования полостных образований – УДПО под контролем ультразвукового сканирования методом «свободной руки» с раздельной установкой иглы и датчика (рис. 2), а введение проводника и дренажа под рентгеноскопическим контролем. При введении контрастного вещества вы-

явили полный блок на уровне общего желчного протока. Одновременно выполнили реканализацию зоны окклюзии. В течение 2,5 часов больному проводили внутривенное введение дезинтоксикационных и гепатопротекторных препаратов. За время наблюдения состояние больного стабильное, что позволило отказаться от госпитализации и транспортировать его домой. Дома больному ежедневно выполняли внутривенные инфузии растворов альбумина, реамберина, муфусола, гептрала и пр. На фоне проводимого лечения отметили существенное улучшение состояния.



Рис. 2. Чреспеченочная пункция желчного протока под контролем УЗИ методом «свободной руки» с раздельной установкой иглы и датчика

06.12.21 больному выполнили фистулографию (рис. 3, рис. 4). Рабочий конец дренажа располагается в зоне окклюзии желчных протоков. Дренаж провели несколько глубже. Показаний для госпитализации больного не отметили.

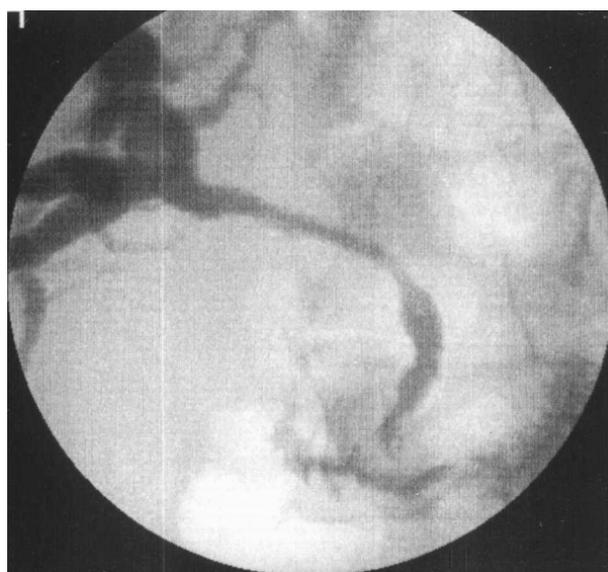


Рис. 3. Фистулограмма от 06.12.21. Рабочий конец дренажа в зоне окклюзии желчных протоков

12.12.2021 выполнили внутривидеопротоковую щипчиковую биопсию (рис. 5) – фибрированная строма с комплексами карциномы тубулярно-папиллярного строения. Учитывая локализацию и размеры опухоли, отсутствие отдаленных метастазов с целью циторедукции и замедления темпа роста опухоли решили провести локальную некротизирующую и цитокино-терапию. С этой целью с 22.12 по 26.12.2021 выполнили 5 инъекций фактора некроза опухоли (Рефнот) по 200 000 Ед, и внутривидеопротоковую фотодинамическую терапию (22.12.21). В течение недели после ФДТ больной соблюдал световой режим в домашних условиях.

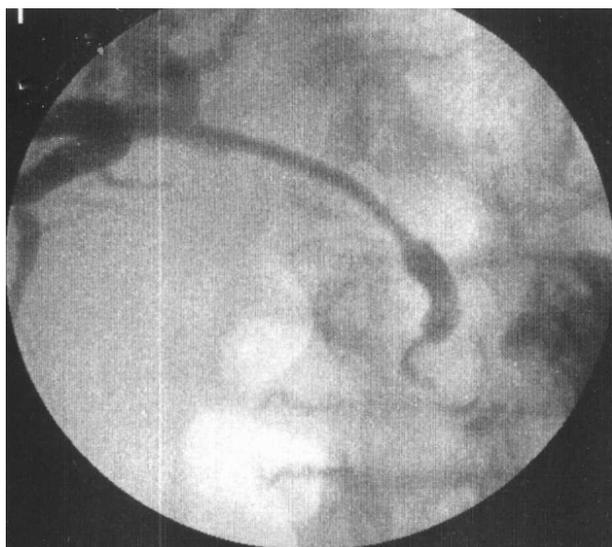


Рис. 4. Фистулограмма от 06.12.21 после коррекции положения дренажа

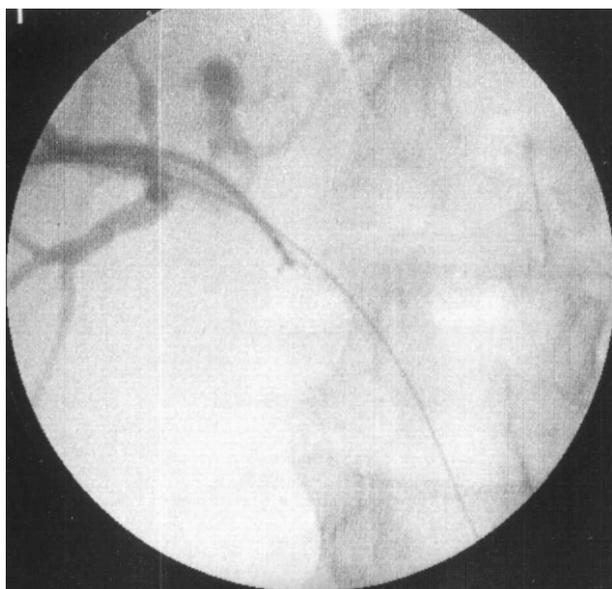


Рис. 5. Рентгенограмма во время щипчиковой биопсии из зоны окклюзии внепеченочных желчных протоков

29.12.2021 больному выполнили эндопротезирование желчных протоков (рис. 6). За время лечения

отметили существенное улучшение состояния больного: ликвидирована желтуха, прекратилась слабость, возросла физическая активность, нормализовалось эмоциональное состояние. 05.01.2021 снят кожный шов, лечение больного прекращено с рекомендацией явки к врачу-онкологу по месту жительства. Контрольная явка 05.05.2022. При УЗИ выявлены признаки нарушения проходимости эндопротеза. Эндпротез заменен амбулаторно.

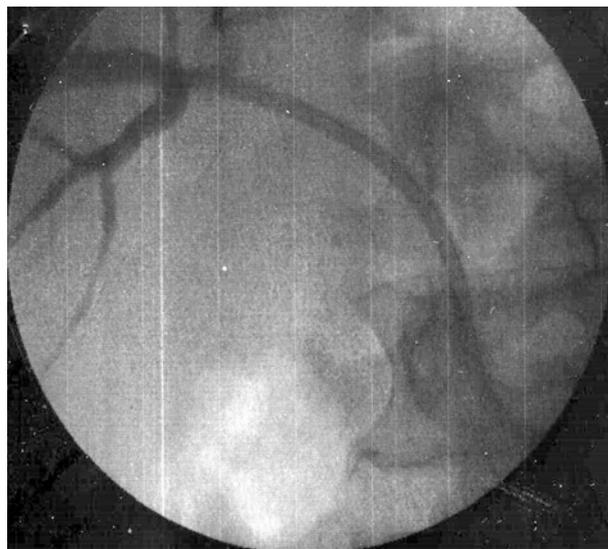


Рис. 6. Рентгенограмма тотчас после проведения эндопротеза в двенадцатиперстную кишку

Заключение. Первые клинические наблюдения свидетельствуют о принципиальной возможности выполнения у ряда больных с МЖ опухолевого генеза всех чрескожных чреспеченочных вмешательств без госпитализации в хирургический стационар. Такая форма организации медицинской помощи в условиях продолжающейся пандемии позволяет избежать контакта с другими пациентами, что снижает риск внутрибольничного инфицирования и летального исхода по причине не связанной с механической желтухой.

Литература / References

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2002. 416 с. / *Bolezni pecheni i zhelchevyvodyashchikh putey: Rukovodstvo dlya vrachey. Pod. red. V.T. Ivashkina [Diseases of the liver and biliary tract: A guide for doctors. Under. ed. by V.T. Ivashkina]. Moscow: ООО «Izdat. dom «M-Vesti»; 2002. Russian.*
2. Ившин В.Г., Малафеев И.В., Якунин А.Ю., Дьяков М.А., Абдулов С.М. Чрескожные желчеотводящие вмешательства у больных с механической желтухой в условиях дневного стационара // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №1. С. 5–13 / *Ivshin VG, Malafeev IV, Yakunin AY, D'yakov MA, Abduloev SM. Chreskoznyh zhelcheotvod-yashchie vmeshatel'stva u bol'nykh s mekha-nicheskoy zheltukhoj v uslovi-yakh dnevnogo statsionara [Percutaneous biliary interventions in patients with obstructive jaundice performed on an outpatient basis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2018;1:5-13. Russian.*
3. Клинические рекомендации «Механическая желтуха» <http://hepatoassociation.ru/wp-content/uploads/2018/02/НKP->

Механическая-желтуха.docx / Clinical guidelines "Mechanical jaundice" <http://hepatoassociation.ru/wp-content/uploads/2018/02/NKR-Mechanical-jaundice.docx>. Russian.

4. Ничитайло М.Е., Грубник В.В., Ковальчук А.Л. Минимально инвазивная хирургия патологии желчных протоков. Киев: Здоров'я, 2005. 424 с. / Nychitaylo ME, Grubnik VV, Koval'chuk AL. Minimal'no invazivnaya khirurgiya patologii zhelchnykh protokov [Minimally invasive surgery of bile duct pathology]. Kiev: Zdorov'ya; 2005. Russian.

5. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1147н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы I-III стадии (хирургическое лечение)" / Order of the Ministry of Health of Russia dated 20.12.2012 N 1147n "On approval of the standard of specialized medical care for malignant neoplasms of the pancreas I-III stage (surgical treatment)". Russian.

6. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1167н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях печени и внутрипеченочных желчных протоков I-III стадии (хирургическое лечение)" / Order of the Ministry of Health of Russia dated 20.12.2012 N 1167n "On approval of the

standard of specialized medical care for malignant neoplasms of the liver and intrahepatic bile ducts of I-III stages (surgical treatment)". Russian.

7. Руководство по хирургии желчных путей. 2-е изд. Под редакцией Гальперина Э.И., Ветшева П.С. М.: Видар М, 2009. 568 с. / Rukovodstvo po khirurgii zhelchnykh putey. 2-e izd. Pod redaktsiyey Gal'perina E.I., Vetsheva P.S. [Guidelines for Biliary Tract Surgery. 2nd ed. Edited by Galperin E.I., Vetshev P.S.]. Moscow: Vidar M; 2009. Russian.

8. Benson A.B. 3rd, D'Angelica M.I., Abbott D.E., Abrams T.A., Alberts S.R., Saenz D.A., Are C. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017 // J Natl Compr Canc Netw. 2017. Vol. 15, N5. P. 563–573 / Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Alberts SR, Saenz DA, Are C et al. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(5):563-73.

9. Valle J.W., Borbath I., Khan S.A., Huguet F., Gruenberger T., Arnold D. ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. 2016. Vol. 27, suppl 5. P. v28–v37 / Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v28-37.

Библиографическая ссылка:

Ившин В.Г. Первый опыт лечения больных с опухолевой механической желтухой без госпитализации в стационар // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 51–55. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-51-55. EDN BDBVBZ.

Bibliographic reference:

Ivshin VG. Pervyy opyt lecheniya bol'nykh s opukholevoy mekhanicheskoy zheltukhoy bez gospitalizatsii v statsionar [The first experience in the treatment of patients with tumoral mechanical jaundice without hospitalization in the hospital]. Journal of New Medical Technologies. 2022;3:51-55. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-51-55. EDN BDBVBZ. Russian.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

УДК: 616-002.1 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-56-62 EDN ROXJSC



ОЦЕНКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У КРЫС (обзор литературы)

А.М. МОРОЗОВ, С.В. ЖУКОВ, М.А. БЕЛЯК, Ю.А. ЗАМАНА, Ю.Е. МИНАКОВА

Тверской ГМУ Минздрава России, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

Аннотация. Актуальность. Воспалительные реакции являются основной причиной развития заболеваний среди населения по всему миру. Воспалительный процесс связан с активацией иммунной системы, включающей иммунные клетки и биомолекулы, являясь защитной реакцией организма на вторжение различных бактерий, вирусов и паразитов. Существенно ускорить процесс выздоровления может адекватная оценка течения воспалительного процесса на разных стадиях лечения. Поиск подходящих характеристик для эффективной борьбы с воспалительными реакциями не был легкой задачей, и поэтому было разработано множество моделей на животных (в том числе и на крысах). Кроме того, немаловажно было применение системного подхода к исследованиям, ведь неправильный отбор моделей животных может привести как к ложноположительному, так и к ложноотрицательному результатам. **Цель исследования** – проанализировать валидность различных показателей воспалительных реакций у крыс. **Материалы и методы исследования.** В настоящем исследовании был проведен обзор как отечественных, так и зарубежных источников литературы с 2016 по 2022 год касательно вопроса оценки воспалительных реакций у крыс. В ходе настоящего исследования были использованы синтетический и аналитический методы. **Результаты и их обсуждение.** Ключевым признаком воспаления и главным медиатором его острой фазы является С-реактивный белок, изучение роли которого в развитии инфекционных заболеваний приобрело особую актуальность в настоящее время. При этом особое внимание уделяется следующим цитокинам – *TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-17* и *IFN- γ* . Не менее известным показателем воспалительного процесса является лейкоцитарная формула – характеризующаяся изменением содержания нейтрофилов (сегментоядерных и молодых палочкоядерных) и лимфоцитов – клеток, характеризующих защитные свойства организма, а также лимфоцитарный индекс (соотношение лимфоцитов к нейтрофилам) и др. Однако следует отметить, что влияние остро-го асептического воспаления на изменение параметров всей системы эритронов в настоящий момент остается мало изученным. О наличии воспаления у крыс могут свидетельствовать и ферменты, в частности *аланинаминотрансфераза* и *аспартаминотрансфераза*, однако эти показатели играют значительно меньшую роль. **Заключение.** В настоящий момент известны и подробно описаны различные проявления воспалительных реакций, однако больший интерес с исследовательской точки зрения и валидность параметров оценки имеют показатели С-реактивного белка и уровень лейкоцитов в крови крыс. Несмотря на меньшую точность результатов в сравнении с другими методами, именно эти факторы являются менее экономически затратными и, в связи с этим, более распространенными.

Ключевые слова: воспаление, иммунные реакции, С-реактивный белок, крысы.

ASSESSMENT OF THE INFLAMMATORY RESPONSE IN RATS (literature review)

A.M. MOROZOV, S.V. ZHUKOV, M.A. BELYAK, Yu.A. ZAMANA, Yu.E. MINAKOVA

Tver state medical university, Sovetskaja Str., 4, Tver, 170100 Russia

Abstract. Relevance. Inflammatory reactions are a major cause of disease in populations around the world. An inflammatory process is associated with the activation of the immune system, including immune cells and biomolecules, being a protective reaction of the body to the invasion of various bacteria, viruses and parasites. An adequate assessment of the course of the inflammatory process at different stages of treatment can significantly speed up the healing process. The search of the right characteristics to effectively combat inflammatory responses has not been an easy task, and so many animal models (including rats) have been developed. In addition, it was important to apply a systematic approach to research, because the wrong selection of animal models can lead to both false positive and false negative results. **The research purpose** is to analyze and evaluate the adequacy and reliability of various indicators of inflammatory responses in rats. **Materials and research methods.** This article reviewed domestic and foreign informational sources from 2016 to 2022 on topic of the assessment of the inflammatory response in rats. During the research synthetic and analytical methods were used. **Results and its discussion.** The key sign of inflammation and the main mediator of its acute phase is C-reactive protein,

the study of the role of which in the development of infectious diseases has acquired particular relevance at the present time. At the same time, special attention is paid to the following cytokines - TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 and IFN- γ . An equally well-known indicator of the inflammatory process is the level of the leukocyte formula - to determine it in the blood, the content of neutrophils (segmentonuclear and young stab) and lymphocytes - cells characterizing the protective properties of the body, as well as the lymphocytic index (ratio of lymphocytes to neutrophils), etc. However, it should be noted that the effect of acute aseptic inflammation on changes in the parameters of the entire erythron system remains poorly understood at the moment. Enzymes, in particular alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, can also indicate the presence of inflammation in rats, but this indicator plays a much smaller role. **Conclusions.** At the moment, various manifestations of inflammatory reactions are known and described in detail, however, C-reactive protein and the level of leukocytes in the blood of rats are very popular and valid in their assessment. Despite the lower accuracy of the results compared to other methods, these factors are cheaper and, therefore, common.

Keywords: inflammation, immune reactions, C-reactive protein, rats.

Введение. Воспалительные реакции являются основной причиной развития заболеваний среди населения по всему миру. Воспалительный процесс связан с активацией иммунной системы, включающей иммунные клетки и биомолекулы. Само по себе воспаление является защитной реакцией организма на вторжение различных бактерий, вирусов и паразитов. Для острых воспалительных реакций характерны отек, покраснение, жар, боль и потеря функции пораженного органа. В то время как хронические воспалительные реакции характеризуются более существенным разрушением затронутых тканей и продолжительным восстановлением от воспалительного ответа. Неконтролируемое воспаление может привести к возникновению множества заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз, а также к различным иммунно-воспалительным заболеваниям и развитию опухолевого процесса [31]. При этом не стоит забывать, что эффективность самого лечения будет определяться не только назначением средств антибактериальной [5] и противовоспалительной терапии, но во многом и адекватной оценкой течения воспалительного процесса, поскольку, основываясь именно на этом значении, врачом назначаются те или иные медикаменты [12].

Поиск подходящих характеристик для эффективной борьбы с воспалительных реакций не был легкой задачей, и поэтому было разработано множество моделей на животных (в том числе и на крысах) в связи с экономическим преимуществом, доступностью методов, простотой в исполнении и быстрой реализацией модели [2,6,13]. Кроме того, немаловажно было применение системного подхода к исследованиям, ведь неправильный отбор моделей животных может привести как к ложноположительному, так и к ложноотрицательному результатам.

Цель исследования – оценить валидность различных показателей воспалительных реакций у крыс.

Материалы и методы исследования. В настоящем исследовании был проведен обзор как отечественных, так и зарубежных источников литературы с 2016 по 2022 год касательно вопроса оценки воспалительных реакций у крыс.

Результаты и их обсуждение. Известно, что ключевым признаком воспаления и главным медиатором его острой фазы является *C-реактивный белок*

(СРБ), изучение роли которого в развитии инфекционных заболеваний приобрело особую актуальность в настоящее время, и, несмотря на многолетнюю историю определение уровня СРБ не потеряло своей актуальности в качестве информативного анализа, отображающего присутствие в организме реакции воспаления [21]. Это свойство СРБ всего через 10 лет после его открытия приобрело прикладное значение, стало пользоваться популярностью в практической медицине [1]. Однако по своим свойствам СРБ является более функционально лабильным, чем это может показаться на первый взгляд: его содержание в крови увеличивается и при повреждении тканей, особенно при наличии инфекции, при этом в литературе не описаны случаи вовлечения в процессы, не связанные с антигенными стимулами, повреждениями или воспалениями. Необходимо отметить, что СРБ служит маркером инфекционно-воспалительного процесса и альтерации [26]. В свободном состоянии СРБ определяется в сыворотке крови, хотя также описаны его комплексные соединения с сосудистым эпителием и лейкоцитами [29]. СРБ (особенно, его пентамерная форма – пСРБ) хорошо известен в качестве диагностического маркера по мере повышения уровня плазмы в ответ на повреждение тканей и воспаления. Влияние его на лейкоцитарную формулу было исследовано при помощи внутривитальной визуализации ИРТ мышц крыс. Локализованные конформационные изменения были проанализированы путем иммуногистохимического анализа с использованием конформационных специфических антител, стабилизирующих СРБ в его пентамерной форме. Активность лейкоцитов оценивалась путем количественной оценки индукции *активных видов кислорода* с помощью изоформ СРБ *ex vivo* и *in vitro* при помощи электронно-спиновой резонансной спектроскопии. Структурно измененный СРБ индуцирует взаимодействие эндотелия с лейкоцитами и образование в них активных видов кислорода [36]. Однако не следует исключать механизмы вторичного уровня, индуцирующие биосинтез СРБ. Так, *IL-6*, который представляет собой провоспалительный цитокин, секретируемый различными клетками, регулирует реакцию острой фазы. *IL-6* синтезируется на начальных стадиях воспаления и вызывает синтез ряда белков острой фазы, включая и СРБ [30]. Следовательно, можно

предположить, что при острой соматической боли вовлечение СРБ в долорогенный процесс вторично.

Также, известно, что воспалительные и иммунные реакции как в норме, так и при патологии, представляют собой результат регуляторных взаимодействий многочисленных систем организма, связующим звеном между которыми являются *цитокины*. Оказывая и провоспалительное, и противовоспалительное действия, цитокины также обеспечивают многокомпонентные связи с нейроэндокринной системой организма. Их концентрация определяется методом протеомного мультиплексного анализа с использованием проточной иммунофлюориметрии, основанном на специфическом связывании изучаемых цитокинов с твердой фазой в форме суспензии полистироловых гранул с флуоресцентной меткой и конъюгировании с соответствующими моноклональными антицитокиновыми антителами. Оценка результата проводится при помощи проточного флуориметра, на котором границы автоматически делятся по специфическому свечению собственных меток [11]. Особое внимание уделяется следующим цитокинам – *TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-17* и *IFN- γ* [37].

Отдельный интерес представляют *дефензины* – врожденные защитные молекулы, обладающие широчайшим спектром антимикробного воздействия. Помимо всего прочего, они принимают участие в противовирусных, противогрибковых, антибактериальных, а также воспалительных и иммунных реакциях [25]. Через рецепторы клеток-продуцентов происходит биосинтез дефензинов. Раздражение возможно за счет действия цитокинов, регулирующих процесс формирования воспаления (*IL-1 β* , *IL-1 α* , *TNF- α*) и самими антигенами, а именно их специфическими детерминантами [1,24,28]. Однако существуют и другие сведения о провоспалительных цитокинах в отношении биосинтеза дефензинов. Установлено, что ЛПС под влиянием дефензина- β не вызывают активацию синтеза *IL-1 β* по сравнению с контрольными опытами, и влекут подавление синтеза *TNF- α* *in vitro* [1,34].

Не менее известным показателем воспалительного процесса является *лейкоцитарная формула* – для ее оценки в крови определяют содержание нейтрофилов (сегментоядерных и молодых палочкоядерных) и лимфоцитов – клеток, характеризующих защитные свойства организма, а также лимфоцитарный индекс (соотношение лимфоцитов к нейтрофилам) и др. [8,22]. Говоря о лейкоцитах, нельзя не упомянуть о фагоцитозе – об одном из древнейших механизмов иммунной защиты, возникшим на самых ранних этапах эволюции. Фагоцитоз включает в себя ряд событий, начиная со связывания и распознавания патогенов рецепторами, расположенными на поверхности клетки, за которыми следует образование богатых актином мембранных расширений вокруг патогена. Слияние мембранных расширений приводит к образованию фагосом, ко-

торое предшествует созреванию фагосомы в фаголизосому. Патогены внутри фаголизосомы уничтожаются за счет понижения *pH*, гидролиза и атаки радикалов. Фагоцитирующие клетки в организме человека и животных представлены двумя типами, однако независимо от типа фагоцитирующих клеток процесс фагоцитоза обязательно сопровождается респираторным взрывом. Респираторный взрыв характеризуется быстрым высвобождением *активных форм кислорода* (АФК), преимущественно из нейтрофилов, для уничтожения патогенов. В качестве ключевого защитного механизма против широкого спектра патогенных микроорганизмов оценка респираторного взрыва является распространенным заключительным исследованием в иммунологических исследованиях [15]. Фагоцитоз может стимулироваться малыми дозами катехоламинов [9], а также действием комплемента, взаимодействующего с различными иммунными рецепторами в последовательной, контекстно-зависимой манере [1,33]. При определении функциональной активности нейтрофилов используется *лизосомально катионный тест* (ЛКТ). ЛКТ лейкоцитов входит в состав основных бактерицидных компонентов лейкоцитов и играет большую роль в процессах обезвреживания микроорганизмов, расположенных внутри лейкоцитов, а также подготовке бактерий к фагоцитозу. Еще одним информативным и надежным исследованием является *тест нитросинеготетразолия* (НСТ), отражающий итоговую реакцию одной из ключевых ферментных систем, ответственных за эффекторный потенциал фагоцитов: нарушение способности к восстановлению НСТ совпадает с патологией кислородозависимых механизмов биоцидности [7]. НСТ-тест (как и ЛКТ) отражает переваривающую активность нейтрофилов [6,11], позволяет оценить их бактерицидное действие, способствует формированию активных форм кислорода, выявляет резервные микробицидные возможности фагоцитов – подмечается в статье Салимзяновой Т.Е. и соавт. [13]. Исследование Бриллиант С.А. и соавт. [3] подтверждает, что развитие асептического воспаления в крови у опытных крыс вызывает транзитное уменьшение лейкоцитарного пула и эритроцитов уже на первые сутки после введения провоцирующего воспалительный процесс компонента, при этом повышение лейкоцитарного пула и восстановление клеток красного ростка крови наблюдалось лишь на седьмой день исследования. Кроме того, для воспалительных процессов характерна повышенная активность эластазы в сыворотке крови [10], в то время как усиленная выработка коллагена, постоянное присутствие макрофагов и экспрессия *металлопротеаз генов* (*MMP-2*) (в жировых клетках) и *MMP-9* (в инородных клетках), наоборот, указывают на снижение воспалительного процесса [27]. В эксперименте Сотниченко А.С. [19] воспаление было ярко выражено, но его интенсивность снизилась за счет уменьшения количества активированных макрофагов и *T-*

лимфоцитов. При этом содержание В-лимфоцитов в инфильтрате явных изменений не претерпело, хотя в исследовании Тяпкиной Д.А. и соавт. [20] отмечалась в ходе воспалительной реакции тенденция к увеличению содержания В-лимфоцитов, а также появлению эозинофилов в инфильтрате, при снижении количества макрофагов и Т-лимфоцитов. Однако следует отметить, что влияние острого асептического воспаления на изменение параметров всей системы эритрона в настоящий момент остается мало изученным [3].

При использовании современного оборудования объем сыворотки/плазмы, необходимый при рутинных анализах крови, составляет не менее 5-30 мкл на один показатель, а для измерения 10 основных биохимических параметров обычно требуется около 400-500 мкл плазмы или сыворотки. Помимо всего прочего, для дифференциальной оценки количества ретикулоцитов и лейкоцитов требуется еще около 50 мкл для приготовления и последующего анализа мазков крови, окрашенных соответствующе. В сумме необходимо 1,0-1,2 мл цельной крови, однако с учетом возможности повторного анализа, плохого выхода сыворотки и др. обычно берут 1,5-1,8 мл крови для проведения типичного набора биохимических и гематологических тестов, исключая анализ на метгемоглобин и коагулологические исследования [17,32,38].

Хотя гемоглобиновый профиль периферической крови связан с изменением соотношения между отдельными популяциями эритроцитов, различающихся по содержанию отдельных изоформ, сдвиги в соотношении белковых фракций гемоглобина костного мозга при развитии воспаления остаются мало изученными – отмечается в статье Бриллиант С.А. и соавт. [4], в связи с этим *гемограмма* как показатель при оценке воспалительного процесса в настоящем исследовании рассматриваться не будет. Также для адекватного проведения биохимических и гематологических исследований важна техника забора биоматериала. Определяющими особенностями взятия биопроб, в частности крови у подопытных животных, являются: вероятность загрязнения биоматериала фрагментами шерсти и потребность в ограничении подвижности исследуемых за счет жесткой фиксации, а также ограничение объема пробы [17]. Тем не менее, следует подметить, что в миелограмме крыс при воспалении отмечается увеличение общей численности мегакариоцитов, миелоцитов, эритробластов и ретикулярных клеток, при этом возрастание числа последних говорит об активации эритропоэза в организме [4].

Одним из пусковых эффикторов воспаления служат *нефагоцитирующие гранулоциты (тканевые базофилы)*, которые являются источником большого количества начальных медиаторов воспалительной реакции [23]. В связи с этим нефагоцитирующие гранулоциты во многом определяют дальнейшие события в медиаторном всплеске и влияют на меж-

клеточные взаимодействия в месте повреждения организма [16].

Сравнительно редко при оценке воспалений используется *гидроэтидин (дигидроэтидин)*, применяющийся для исследования продукции супероксид-радикала. Использование дигидроэтидина позволяет судить о способности клеток к формированию активных форм кислорода в целом, что не снижает его клинической значимости при диагностике и прогнозе характера течения широкого спектра заболеваний, связанных с нарушениями фагоцитарного звена врожденного иммунитета [15,35]. Ограничения, связанные с неспецифическим формированием флуоресцирующих форм дигидроэтидина, распространяются и на его основные аналоги – гидропропидин и *MitoSOXTM Red*, в то время как его альтернативой могут служить высокоспецифические красители (соединения типа бис-(2,4-динитробензолсульфонил) флуоресцеинов), флуоресценция которых не зависит от окислительно-восстановительных реакций [15].

О наличии воспаления у крыс могут свидетельствовать и ферменты, в частности *аланинаминотрансфераза (АЛТ)* и *аспартатаминотрансфераза (АСТ)*, высвобождающиеся из цитозоля клеток при изменении проницаемости плазматической мембраны, что характерно для воспалительных процессов. Однако, изменить проницаемость плазматической мембраны могут также пониженная подача кислорода в печень, жировое перерождение, а также прямое воздействие токсинов, лекарственных препаратов или химических веществ [18], что делает этот показатель менее значимым.

Заключение. В настоящий момент известны и подробно описаны различные проявления воспалительных реакций, однако большую популярность и валидность оценки имеют показатели С-реактивного белка и уровень лейкоцитов в крови крыс. Несмотря на меньшую точность результатов в сравнении с другими методами, именно эти факторы являются наименее затратными и, в связи с этим, более распространенными.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература / References

1. Алексеев В.В. Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезу у крыс: дис. на соиск. учен. степ. док. мед. Наук. Краснодар, 2021 / Alekseev VV. Razvitie reaktcii gumoral'nykh i kletochnykh faktorov vrozhdennogo immuniteta na ostruyu somaticheskuyu bol' v ontogenezu u krysv [Development of the reaction of humoral and cellular factors of innate immunity to acute somatic pain in ontogenesis in rats] [dissertation]. Krasnodar; 2021. Russian.
2. Боршев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б., Минасян С.М., Боршев В.Ю., Семенова Н.Ю., Борщева О.В., Половинкин В.В., Родионов Г.Г., Суворов А.Н., Галагудза М.М. Моделирование синдрома системной воспалительной реакции химической индукцией травмы толстого кишечника у крыс // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22, № 1. С. 87–98. DOI: 10.15789/1563-0625-MOS-1839 / Borshchev YuYu, Burovenko IYu, Karaseva AB, Minasyan SM, Borshchev VYu, Semenova NYu, Borshcheva OV,

Polovinkin VV, Rodionov GG, Suvorov AN, Galagudza MM. Modelirovaniye sindroma sistemnoy vospalitel'noy reaksii khimicheskoy induktsiiy travmy tolstogo kishchnika u kryis [Simulation of systemic inflammatory response syndrome by chemical induction of colon injury in rats]. *Meditsin-skaya immunologiya*. 2020;22(1):87-98. DOI: 10.15789/1563-0625-MOS-1839. Russian.

3. Бриллиант С.А., Юшков Б.Г., Тюменцева Н.В. Изменение гемоглобинового профиля костного мозга и периферической крови крыс в условиях острого асептического воспаления // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13, № 2. С. 1048–1050. DOI: 10.31857/S102872210006477-9 / Brilliant SA, Yushkov BG, Tyumentseva NV. *Izmeneniye gemoglobinovogo profilya kostnogo mozga i perifericheskoy krovi kryis v usloviyakh ostrogo asepticheskogo vospaleniya* [Changes in the hemoglobin profile of bone marrow and peripheral blood of rats in conditions of acute aseptic inflammation]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2019;13(2):1048-50. DOI: 10.31857/S102872210006477-9. Russian.

4. Бриллиант С.А., Юшков Б.Г., Тюменцева Н.В. Исследование неоднородности гемоглобинового профиля костного мозга после инципирования воспалительного процесса // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2019. Т. 17, № 1. С. 18–25. DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-1-18-25 / Brilliant SA, Yushkov BG, Tyumentseva NV. *Issledovaniye neodnorodnosti gemoglobinovogo profilya kostnogo mozga posle initsirovaniya vospalitel'nogo protsesssa* [Study of the heterogeneity of the hemoglobin profile of the bone marrow after the initiation of the inflammatory process]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy aka-demicheskoy nauki*. 2019;17(1):18-25. DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-1-18-25. Russian.

5. Зарубина И.В., Мокренко Е.В., Болахан А.В., Шабанов П.Д. Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность метапрота, трекрезана и полиоксидония и их комбинаций при экспериментальном бронхолегочном воспалении у крыс // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2016. Т. 16, №1. С. 48–56 / Zarubina IV, Mokrenko EV, Bolekhan AV, Shabanov PD. *Protivo-vospalitel'naya i immunomoduliruyushchaya aktivnost' metaprotata, trekrezana i polioksidoniya i ikh kombinatsiy pri eksperimen-tal'nom bronkhologochnom vospaleni u kryis* [Anti-inflammatory and immunomodulatory activity of metaprote, trexane and polyoxidonium and their combinations in experimental bronchopulmonary inflammation in rats]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2016;16(1):48-56. Russian.

6. Изотова А.А., Морозов А.М., Некрасова И.Л., Мохов Е.М. Использование офтальмоволокна для замещения дефекта мягких тканей в эксперименте // Тверской медицинский журнал. 2016. № 3. С. 47–48 / Izotova AA, Morozov AM, Nekrasova IL, Mokhov EM. *Ispol'zovaniye oftal'movolokna dlya zameshcheniya defekta myagkikh tkaney v eksperimente* [Using ophthalmic fiber to replace a soft tissue defect in an experiment]. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal*. 2016;3:47-48. Russian.

7. Кочетова О.В., Сидорова К.А., Татарникова Н.А. Состояние метаболических процессов и фагоцитарной системы крыс в экспериментальной модели // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. 2019. Т. 3, № 239. С. 145–150. DOI: 10.31588/2413-4201-1883-239-3-145-150 / Kochetova OV, Sidorova KA, Tatarnikova NA. *Sostoyaniye metabolicheskikh protsessov i fagotsitarnoy sistemy kryis v eksperimental'noy modeli* [State of metabolic processes and phagocytic system of rats in an experimental model]. *Uchenye zapiski Kazanskoj gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N. E. Baumana*. 2019;3(239):145-50. DOI: 10.31588/2413-4201-1883-239-3-145-150. Russian.

8. Кошарный В.В., Рутгайзер В.Г., Абдул-Оглы Л.В., Магро В.И., Кумченко В.В. Изменение показателей крови у крыс после действия электромагнитного излучения // Клиническая та экспериментальная патология. 2017. Т. 16, №2. С. 28–32 / Kosharny VV, Rutgayzer VG, Abdul-Ogly LV, Magro VI, Kumchenko VV. *Izmeneniye pokazateley krovi u kryis posle deystviya elek-tromagnitnogo izlucheniya* [Changes in blood counts in rats after the action of electromagnetic radiation]. *Klinichna ta eksperimental'na patologiya*. 2017;16(2):28-32. Russian.

9. Кучер А.Н. Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни // Бюллетень сибирской медицины. 2020. № 19 (2). С. 171–181. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-2-171-181 / Kucher AN. *Neurogenno vospaleniye: biokhimicheskie markery, geneticheskij kontrol' i bolezni* [Neurogenic Inflammation: Biochemical Markers, Genetic Control, and Disease]. *Byulleten' si-*

birskoy meditsiny. 2020;19(2):171-81. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-2-171-181. Russian.

10. Левицкий А.П., Сенников О.Н., Сеникова А.М., Макаренко О.А., Селиванская И.А. Влияние микробных патогенов на уровень маркеров воспаления в периодонте крыс // Вісник морської медицини. 2017. № 1(74). С. 140–145 / Levitskiy AP, Sennikov ON, Sennikova AM, Makarenko OA, Selivanskaya IA. *Vliyanie mikrobnnykh patogenov na uroven' markerov vospaleniya v periodonte kryis* [Effect of microbial pathogens on the level of markers of inflammation in the periodontium of rats]. *Visnik mors'koї meditsini*. 2017;1(74):140-5. Russian.

11. Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Изменение цитокинового профиля сыворотки крови крыс при моделировании бронхолегочного воспаления и введении иммуномодуляторов // Сибирский медицинский журнал. 2018. № 3. С. 18–21 / Mokrenko EV, Shabanov PD. *Izmeneniye tsitokinovogo profilya syvorotki krovi kryis pri modelirovani bronkhologochno vospaleniya i vvedenii immunomodulyatorov* [Change in the cytokine profile of rat serum in the modeling of bronchopulmonary inflammation and the introduction of immunomodulators]. *Sibir-skiy meditsinskiy zhurnal*. 2018;3:18-21. Russian.

12. Морозов А.М., Жуков С.В., Беляк М.А., Минакова Ю.Е., Протченко И.Г. О возможности оценивания болевого синдрома при помощи наиболее валидизированных шкал боли (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27, № 2. С. 62–68. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16663 / Morozov AM, Zhukov SV, Belyak MA, Minakova YE, Protchenko IG. *O vozmozhnosti otsenivaniya bolevo go sindroma pri pomoshchi naibolee validizirovannykh shkal boli (obzor literatury)* [About the possibilities of evaluating a pain syndrome using the most validated pain scales]. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;2:62-8. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16663. Russian.

13. Морозов А.М., Изотова А.А. Способ замещения дефекта мягких тканей. Молодёжь и медицинская наука: материалы III межвузовской научно-практической конференции молодых учёных, Тверь, 26 ноября 2015 года. Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2015. С. 220–221 / Morozov AM, Izotova AA. *Sposob zameshcheniya defekta myagkikh tkaney. Molodezh' i meditsinskaya nauka: materialy III mezhvuzovskoy nauchno prakticheskoy konferentsii molodykh uchennykh, Tver', 26 noyabrya 2015 goda* [A method of replacing a soft tissue defect. Youth and Medical Science: Materials of the III Interuniversity Scientific and Practical Conference of Young Scientists, Tver, November 26, 2015]. *Tver': Gosudarstvennoe byudzhethnoe obrazovatel'noe uchrezhdeniye vysshego professional'nogo obrazovaniya Tverskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya Ministerstva zdravo-okhraneniya Rossiyskoy Federatsii*; 2015. Russian.

14. Салимзянова Т.Е. Переваривающая активность фагоцитов как критерий неспецифической реактивности организма // Современные научные исследования и разработки. 2017. № 7 (15). С. 525–526 / Salimzyanova TE. *Perevarivayushchaya aktivnost' fagotsitov kak kriteriy nespetsificheskoy reaktivnosti organizma* [Digesting activity of phagocytes as a criterion for nonspecific reactivity of the organism]. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i razrabotki*. 2017;7(15):525-6. Russian.

15. Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, №4. С. 327–340. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-4-327-340 / Savchenko AA, Kudryavtsev IV, Borisov AG. *Metody otsenki i rol' respiratornogo vzryva v patogeneze infektsionno-vospalitel'nykh zabolovaniy* [Methods of evaluation and the role of respiratory explosion in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases]. *Infektsiya i immunitet*. 2017;7(4):327-40. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-4-327-340. Russian.

16. Сирак А.Г., Пискарева Е.И., Магомедова О.Г., Арутюнова А.П., Неменуца Е.Г., Диденко М.О., Кочкарова З.М., Перикова М.Г. Роль нефагоцитирующих гранулоцитов периферической крови в клеточных реакциях при воспалении // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. №14. С. 238–241. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14024 / Sirak AG, Piskareva EI, Magomedova OG, Arutyunova AP, Nemenushchaya EG, Didenko MO, Kochkarova ZM, Perikova MG. *Rol' nefagotsiti-ruyushchikh granulotsitov perifericheskoy krovi v kletochnykh reaktsiyakh pri vospaleni* [The role of non-phagocytic peripheral blood granulocytes in cellular reac-

tions in inflammation]. *Meditsin-skiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2019;14:238-41. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14024. Russian.

17. Сорокина А.В., Алексеева С.В., Еремина Н.В., Дурнев А.Д. Опыт проведения клинико-лабораторных исследований в доклинической оценке безопасности лекарств (часть 1: гематологические исследования) // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019. № 9(3). С. 197–206. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-3-197-206 / Sorokina AV, Alekseeva SV, Eremina NV, Durnev AD. Opyt provedeniya kliniko-laboratornykh issledovaniy v doklinicheskoy otsenke bezopasnosti lekarstv (chast' 1: gematologicheskie issledovaniya) [Experience in conducting clinical and laboratory studies in preclinical assessment of drug safety (part 1: hematological studies)]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2019;9(3):197-206. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-3-197-206. Russian.

18. Сорокина А.В., Алексеева С.В., Еремина Н.В., Дурнев А.Д. Опыт проведения клинико-лабораторных исследований в доклинической оценке безопасности лекарств (часть 2: биохимические и патоморфологические исследования) // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019. Т. 9, № 4. С. 272–279. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-4-272-279 / Sorokina AV, Alekseeva SV, Eremina NV, Durnev AD. Opyt provedeniya kliniko-laboratornykh issledovaniy v doklinicheskoy otsenke bezopasnosti lekarstv (chast' 2: biokhimicheskie i pato-morfologicheskie issledovaniya) [Experience in conducting clinical and laboratory studies in preclinical assessment of drug safety (part 2: biochemical and pathomorphological studies)]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2019;9(4):272-9. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-4-272-279. Russian.

19. Сотниченко А.С., Мелконян К.И., Веревкин А.А. Морфологическая оценка тканевой реакции на подкожную имплантацию децеллюляризованных сердец и диафрагм // *Sciences of Europe*. 2020. № 61-1. С. 25–29. DOI: 10.24412/3162-2364-2020-61-1-25-29 / Sotnichenko AS, Melkonyan KI, Verevkin AA. Morfologicheskaya otsenka tkanevoy reaktsii na podkozhnyuyu implantatsiyu detseulyulyarizovannykh serdets i diafragm [Morphological evaluation of tissue response to subcutaneous implantation of decellularized hearts and diaphragms]. *Sciences of Europe*. 2020;61-1:25-9. DOI: 10.24412/3162-2364-2020-61-1-25-29. Russian.

20. Тяпкина Д.А., Кустодов С.В., Грабенко Е.П., Монастырьло Ю.А., Куртукова М.О., Козадаев М.Н., Попрыга Д.В. Оценка воспалительных реакций у белых крыс при субкутанной имплантации поликапролактоновых матриц, минерализованных ватеритом // *БМИК*. 2019. № 5. С. 198–199 / Tyapkina DA, Kustodov SV, Grabenko EP, Monastyrylo YuA, Kurtukova MO, Kozadaev MN, Popryga DV. Otsenka vospalitel'nykh reaktsiy u belykh krysv pri subkutanoy implantatsii polikaprolaktonovykh matrits, mineralizovannykh vateritom [Evaluation of inflammatory reactions in white rats with subcutaneous implantation of polycaprolactone matrices mineralized with waterite]. *БМИК*. 2019;5:198-9. Russian.

21. Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26. № 4138. С. 128–134. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4138 / Utkina EA, Afanas'eva OI, Pokrovskiy SN. S-reaktivnyy belok: patogeneticheskie svoystva i vozmozhnaya terapevicheskaya misha' [C-reactive protein: pathogenetic properties and possible therapeutic target]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2021;26(4138):128-34. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4138. Russian.

22. Шухтина И.Н., Петренко А.А., Успенский О.Е., Гоженко А.И. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «квертулидон» // *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. № 6. С. 619–628. DOI: 10.5281/zenodo.56756 / Shukhtina IN, Petrenko AA, Uspenskiy OE, Gozhenko AI. Razvitiye disbioza i vospaleniya v organizme krysv, poluchavshikh antihelikobakternyuyu terapiyu i ikh profilaktika antidisbioticheskim preparatom «kvertulidon» [The development of dysbiosis and inflammation in the body of rats receiving antihelicobacter therapy and their prevention with the anti-dysbiotic drug "cortulidone"]. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6:619-28. DOI: 10.5281/zenodo.56756. Russian.

23. Breedveld A., van Egmond M., Kormelink T.G., de Jong E.C. Granulocytes as modulators of dendritic cell function // *Journal of Leukocyte Biology*. 2017. Vol. 102, N4. P. 1003–1016. DOI: 10.1189/jlb.4MR0217-048RR / Breedveld A, van Egmond M, Kormelink TG, de Jong EC. Granulocytes as modulators of dendritic cell

function. *Journal of Leukocyte Biology*. 2017;102(4):1003-16. DOI: 10.1189/jlb.4MR0217-048RR.

24. Chessa C., Bodet C., Jousselin C., Wehbe M., Lévêque N., Garcia M. Antiviral and immunomodulatory properties of antimicrobial peptides produced by human keratinocytes // *Frontiers in Microbiology*. 2020. Vol. 11. P. 1155 / Chessa C, Bodet C, Jousselin C, Wehbe M, Lévêque N, Garcia M. Antiviral and immunomodulatory properties of antimicrobial peptides produced by human keratinocytes. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:1155.

25. Hancock R.E., Haney E.F., Gill E.E. The immunology of host defence peptides: beyond antimicrobial activity // *Nature Reviews Immunology*. 2016. Vol. 16. P. 321–334 / Hancock RE, Haney EF, Gill EE. The immunology of host defence peptides: beyond antimicrobial activity. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16:321-34.

26. Hart P.C., Rajab I.M., Alebraheem M., Potempa L.A. C-reactive protein and cancer-diagnostic and therapeutic insights // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 595835 / Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-reactive protein and cancer-diagnostic and therapeutic insights. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:595835.

27. Hneda D., Gomes J.R. Evaluation of the inflammatory process, collagen production, and MMP-2 and MMP-9 expressions produced by *Luffa aegyptiaca* Mill using the subcutaneous rat implanted model // *Acta Histochemica*. 2022. Vol. 124, N4. P. 151882. DOI: 10.1016/j.acthis.2022.151882 / Hneda D, Gomes JR. Evaluation of the inflammatory process, collagen production, and MMP-2 and MMP-9 expressions produced by *Luffa aegyptiaca* Mill using the subcutaneous rat implanted model. *Acta Histochemica*. 2022;124(4):151882. DOI: 10.1016/j.acthis.2022.151882.

28. Kim J., Yang Y.L., Jang S.H., Jang Y.S. Human β -defensin 2 plays a regulatory role in innate antiviral immunity and is capable of potentiating the induction of antigen-specific immunity. *Virology Journal*. 2018. Vol. 15, N1. P. 124 / Kim J, Yang YL, Jang SH, Jang YS. Human β -defensin 2 plays a regulatory role in innate antiviral immunity and is capable of potentiating the induction of antigen-specific immunity. *Virology Journal*. 2018;15(1):124.

29. Melnikov I.S., Kozlov S.G., Saburova O.S., Avtaeva Y.N., Prokofieva L.V., Gabbasov Z.A. Current position on the role of monomeric C-reactive protein in vascular pathology and atherothrombosis // *Current Pharmaceutical Design*. 2020. Vol. 26, N1. P. 37–43 / Melnikov IS, Kozlov SG, Saburova OS, Avtaeva YN, Prokofieva LV, Gabbasov ZA. Current position on the role of monomeric C-reactive protein in vascular pathology and atherothrombosis. *Current Pharmaceutical Design*. 2020;26(1):37-43.

30. Nehring S.M., Goyal A., Bansal P., Patel B. C. C-reactive protein // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2021 / Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel B. C. C-reactive protein. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2021.

31. Patil K.R., Mahajan U.B., Unger B.S., Goyal S.N., Belemkar S., Surana S.J., Ojha S., Patil C.R. Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-inflammatory Drugs: Implications for the Discovery and Development of Phytopharmaceuticals // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, N18. P. 4367. DOI: 10.3390/ijms20184367 / Patil KR, Mahajan UB, Unger BS, Goyal SN, Belemkar S, Surana SJ, Ojha S, Patil CR. Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-inflammatory Drugs: Implications for the Discovery and Development of Phytopharmaceuticals. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(18):4367. DOI: 10.3390/ijms20184367.

32. Poutout-Belissent F., Aulbach A., Tripathi N., Ramaiah L. Reducing blood volume requirements for clinical pathology testing in toxicologic studies—points to consider // *Veterinary Clinical Pathology*. 2016. Vol. 45, N4. P. 534–551. DOI: 10.1111/vcp.12429 / Poutout-Belissent F, Aulbach A, Tripathi N, Ramaiah L. Reducing blood volume requirements for clinical pathology testing in toxicologic studies—points to consider. *Veterinary Clinical Pathology*. 2016;45(4):534-51. DOI: 10.1111/vcp.12429.

33. Ricklin D., Reis E. S., Mastellos D. C., Gros P., Lambris J. D. Complement component C3 - The "Swiss Army Knife" of innate immunity and host defense // *Immunological Reviews*. 2016. Vol. 274, N1. P. 33–58 / Ricklin D, Reis ES, Mastellos DC, Gros P, Lambris JD. Complement component C3 - The "Swiss Army Knife" of innate immunity and host defense. *Immunological Reviews*. 2016;274(1):33-58.

34. Saint-Pastou Terrier C., Gasque P. Bone responses in health and infectious diseases: A focus on osteoblasts // *Journal of Infection*. 2017. Vol. 75, N4. P. 281–292 / Saint-Pastou Terrier C, Gasque P. Bone responses in health and infectious diseases: A focus on osteoblasts. *Journal of Infection*. 2017;75(4):281-92.

35. Talib J., Maghzal G.J., Cheng D., Stocker R. Detailed protocol to assess in vivo and ex vivo myeloperoxidase activity in mouse models of vascular inflammation and disease using hydroethidine // *Free Radical Biology & Medicine*. 2016. Vol. 97. P. 124–135. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.004 / Talib J, Maghzal GJ, Cheng D, Stocker R. Detailed protocol to assess in vivo and ex vivo myeloperoxidase activity in mouse models of vascular inflammation and disease using hydroethidine. *Free Radical Biology & Medicine*. 2016;97:124-35. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.004.

36. Thiele J.R., Zeller J., Kiefer J., Braig D., Kreuzaler S., Lenz Y., Potempa L.A., Grahmmer F., Huber T.B., Huber-Lang M., Bannasch H., Stark G.B., Peter K., Eisenhardt S.U. A Conformational Change in C-Reactive Protein Enhances Leukocyte Recruitment and Reactive Oxygen Species Generation in Ischemia/ Reperfusion Injury // *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9(675). P. 1–15. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00675 / Thiele JR, Zeller J, Kiefer J, Braig D, Kreuzaler S, Lenz Y, Potempa LA, Grahmmer F, Huber TB, Huber-Lang M, Bannasch H, Stark GB, Peter K, Eisenhardt SU. A Conformational Change in C-Reactive Protein Enhances Leukocyte Recruitment and Reactive Oxygen Species Generation in Ischemia/ Reperfusion Injury. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(675):1-15. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00675.

37. Trivedi M.K., Branton A., Trivedi D., Jana S. Evaluation of Inflammatory Serum Cytokines after Treatment with the Consciousness Energy Healing Based Proprietary Test Formulation on Combination of Cecal Slurry, LPS and E. Coli Induced Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in Sprague Dawley Rats // *Journal of Current Scientific Research*. 2021. Vol. 1, N3. P. 23–41. DOI: 10.14302/issn.2766-8681.jcsr-21-3885 / Trivedi MK, Branton A, Trivedi D, Jana S. Evaluation of Inflammatory Serum Cytokines after Treatment with the Consciousness Energy Healing Based Proprietary Test Formulation on Combination of Cecal Slurry, LPS and E. Coli Induced Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in Sprague Dawley Rats. *Journal of Current Scientific Research*. 2021;1(3):23-41. DOI: 10.14302/issn.2766-8681.jcsr-21-3885.

38. Zou W., Yang Y., Gu Y., Zhu P., Zhang M., Cheng Z. Repeated blood collection from tail vein of non-anesthetized rats with a vacuum blood collection system // *Journal of Visualized Experiments*. 2017. Vol. 130. P. e55852. DOI: 10.3791/55852 / Zou W, Yang Y, Gu Y, Zhu P, Zhang M, Cheng Z. Repeated blood collection from tail vein of non-anesthetized rats with a vacuum blood collection system. *Journal of Visualized Experiments*. 2017;130:e55852. DOI: 10.3791/55852.

Библиографическая ссылка:

Морозов А.М., Жуков С.В., Беляк М.А., Замана Ю.А., Минакова Ю.Е. Оценка воспалительной реакции у крыс (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №3. С. 56–62. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-56-62. EDN ROXJSC.

Bibliographic reference:

Morozov AM, Zhukov SV, Belyak MA, Zamana YuA, Minakova YuE. Otsenka vospalitel'noy reaktsii u krysy (obzor literatury) [Assessment of the inflammatory response in rats (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;3:56-62. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-56-62. EDN ROXJSC. Russian.



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ В ДЕБЮТЕ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Е.В. ГЛАДКОВА, И.А. МАМОНОВА, В.Ю. УЛЬЯНОВ

НИИТОН ФГБОУ ВО Саратовского государственного медицинского университета
им. В.И. Разумовского Минздрава России, ул. им Н.Г. Чернышевского, д. 148, г. Саратов, 410002, Россия,
e-mail: gladkova.katya@yandex.ru

Аннотация. Цель исследования – изучить особенности иммунной регуляции процессов субхондрального ремоделирования при ранних проявлениях первичного остеоартроза коленных суставов. **Материал и методы исследования.** Изучен субпопуляционный состав лимфоцитов крови, концентрация белков системы комплемента, маркеров костного метаболизма у 68 пациентов с ранними стадиями первичного гонартроза и 46 здоровых лиц в возрасте 34-50 лет. **Результаты и их обсуждение.** При ранних стадиях гонартроза выявлено повышение ($p < 0,05$) концентраций остеокальцина, телопептидов коллагена I типа, C3 белка комплемента, активности костной щелочной фосфатазы, снижение цитотоксических лимфоцитов, а также формирование отрицательных корреляционных связей между числом цитотоксических лимфоцитов и маркерами костного метаболизма. **Выводы.** Субхондральное ремоделирование при ранних стадиях первичного гонартроза характеризуется усилением костной резорбции за счет дезорганизации коллагена I типа, повышением активности остеобластоподобных клеток с усилением выработки остеокальцина и костного изофермента щелочной фосфатазы. Иммунорегуляторными особенностями субхондрального ремоделирования на ранних стадиях первичного гонартроза является активация системы комплемента по классическому пути с усилением выработки C3 белка и дисбаланс в T-клеточном цитотоксическом звене периферической крови за счет снижения лимфоцитов CD3+CD8+.

Ключевые слова: первичный остеоартроз коленного сустава, C3 и C4 белки комплемента, CD3+CD4+, CD3+CD8+, субхондральное ремоделирование.

PATHOGENETIC FEATURES OF BONE REMODELING IMMUNE REGULATION IN THE ONSET OF PRIMARY KNEE OSTEOARTHRITIS

E.V. GLADKOVA, I.A. MAMONOVA, V.YU. ULYANOV

Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "V.I. Razumovsky Saratov State Medical University", the Russian Federation Ministry of Healthcare
148, N.G. Chernyshevskogo Str., Saratov, 410002, Russia, e-mail: gladkova.katya@yandex.ru

Abstract. The research purpose was to study the features of immune subchondral remodeling regulation in early manifestations of primary knee osteoarthritis. **Material and methods.** We analyzed blood lymphocyte subpopulations, concentration of complement proteins, and bone metabolism markers in 68 patients with early stages of primary gonarthrosis as well as 46 healthy individuals aged 34-50 years. **Results and its discussion.** In the early stages of gonarthrosis we revealed the increase ($p < 0.05$) in the concentrations of osteocalcin, type I collagen telopeptides, C3 complement protein, bone alkaline phosphatase activity, the decrease in cytotoxic lymphocytes, as well as the formation of negative correlations between the number of cytotoxic lymphocytes and bone metabolism markers. **Conclusions.** Subchondral remodeling in the early stages of primary gonarthrosis features the increase in bone resorption due to the disorganization of type I collagen, as well as the activity of osteoblast-like cells with an increase in the production of osteocalcin and alkaline phosphatase bone isoenzyme. Immune regulatory aspects of subchondral remodeling in the early stages of primary gonarthrosis are the activation of the complement system by the classical pathway with C3 protein increased production and an imbalance in T-cell cytotoxic link of peripheral blood due to the decrease in CD3+CD8+ lymphocytes.

Keywords: primary knee osteoarthritis, C3 and C4 complement proteins, CD3+CD4+, CD3+CD8+, subchondral remodeling.

Актуальность. Остеоартроз (ОА) – группа распространенных социально значимых заболеваний суставов полиэтиологического генеза, охватывающая, на сегодняшний день, не менее 300 миллионов человек [6]. В последние годы парадигма основных патогенетических событий в скелетных соединительных тканях при ОА претерпела существенные изменения и постулирует субхондральное ремоделирование как первичного специфического участника формирования каскада молекулярно-клеточных событий, приводящих к последующей воспалительно-дегенеративной дезадаптации суставного хряща (СХ) [7].

У пациентов с поздними стадиями ОА установлена взаимозависимость между поддержанием хронического воспаления в суставных тканях и гиперэкспрессией факторов врожденного иммунитета, в том числе белков системы комплемента с накоплением T-терминальных компонентов в СХ [12]. Подтверждено также наличие значимых взаимосвязей между активностью иммунокомпетентных клеток с фенотипом CD14+, поступлением в синовиальную среду провоспалительных цитокинов IL6, IL8 и фактора некроза опухоли TNF α с выраженностью синовиита и структурными изменениями суставных тканей

по данным МРТ-визуализации [10]. На сегодняшний день не вызывает сомнений также участие механизмов регуляции ремоделирования СХ и модификации синовиальной среды при непосредственном участии *T*-цитотоксической популяции лимфоцитов *CD4+CD8+* при манифестных стадиях ОА [11].

Вместе с тем, ряд экспериментальных работ содержит достаточно противоречивые данные о характере корреляций в дебюте ОА между структурно-метаболическими изменениями в СХ и субхондральной кости (СК) с особенностями иммунорегуляторных механизмов [8,9]. Кроме того, недостаточно изучены отдельные аспекты взаимного влияния активности системы комплемента и *T*-клеточного звена лимфоцитов периферической крови на особенности перестройки костной ткани при начальных проявлениях первичного остеоартроза коленных суставов, что актуализирует данное направление исследований.

Цель исследования – изучение особенностей иммунной регуляции процессов субхондрального ремоделирования при ранних проявлениях ОА коленных суставов.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 68 пациентов основной группы (19 мужчин и 49 женщин) в возрасте 34–50 лет с ранними проявлениями первичного гонартроза (ГА). Диагноз был верифицирован с учетом Клинических рекомендаций по диагностике и лечению гонартроза, разработанных Ассоциациями травматологов-ортопедов России и ревматологов России, и утвержденных Минздравом России в сентябре 2021 года. В исследовании также приняли участие 46 здоровых лиц (24 женщины и 22 мужчины) без заболеваний суставов. Критериями исключения явилось наличие заболеваний, способных влиять на изучаемые лабораторные показатели, прием базисной терапии, иммуномодуляторов, антирезорбтивных препаратов, а также состояние менопаузы у женщин. Помимо сбора анамнеза, проводили определение ортопедического статуса, анкетирование с использованием опросников *KOSS*, *WOMAC*. Выраженность боли оценивали по 100-мм *визуально-аналоговой шкале* (ВАШ). Проводили стандартную цифровую рентгенографию коленных суставов в прямой и боковой проекциях. *Минеральную плотность костной ткани* (МПКТ) определяли, исходя из величины *T*-критерия, измеряемой методом *DEXA* (двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) на аппарате *GE LUNAR PRODIGY* («*General Electric*», США) в стандартных зонах.

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови оценивали методом проточной лазерной цитофлуориметрии на аппарате «*BD Facs Canto™ II*» («*BD Biosciences*», США), используя реактивы для проведения прямой флуоресценции *Multitest 6-Color TBNK Reagent* («*BD Biosciences*», США). Концентрация белков *C3* и *C4* системы комплемента была измерена в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «*Sapphire-400*» («*Tokyo Boeki*

Medisys Inc.», Япония) с применением наборов *Complement C3c FS* и *Complement C4c FS* («*DiaSys Diagnostic Systems GmbH*», Германия). С целью оценки метаболических особенностей костной ткани в сыворотке крови, полученной натощак, методом иммуноферментного анализа определяли концентрации растворимых молекул остеокальцина (*N-Mid Osteocalcin-Elisa*, «*Immunodiagnostic Systems*», Германия), телопептидов коллагена (*Serum CrossLaps-Elisa*, «*Immunodiagnostic Systems*», Германия), агрекана *PG-Elisa* («*Diasource ImmunoAssays*», Бельгия), а также оценивали активность костной фракции щелочной фосфатазы (*bone alkaline phosphatase – BAP*) («*BCM Diagnostics*», США) с помощью фотометра микропланшетного формата «*Anthos 2020*» («*Biochrom*», Великобритания).

Статистический анализ был проведен с использованием пакета программ *Statistica 10.0*. Проверку гипотезы о типе закона распределения полученных данных осуществляли на основании вычисления критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Поскольку результаты исследований не соответствовали закону нормального распределения, для сравнения исследуемых показателей между двумя группами применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха 25% и 75%. С целью выявления силы связи между параметрами вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*r*). За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У пациентов основной группы отмечали отдельные признаки повреждения суставных структур лишь при занятиях спортом или длительной ходьбе на большие расстояния. Осмотр ортопеда не обнаруживал ограничения функции в суставах, а также локальной отечности или выраженного болевого синдрома. У ряда пациентов отмечали крепитацию или щелчки при сгибании-разгибании конечностей. Рентгенологические признаки изменений со стороны костных структур либо полностью отсутствовали, либо носили сомнительный характер, что соответствовало 0–I стадиям ОА по классификации *Kellgren and Lawrence* (1957). При проведении *DXA* не отмечали изменений МПКТ, значения которого оставались в пределах $\pm 1SD$. Таким образом, примененные методы лучевой визуализации не обнаруживали значимых структурных изменений в костной ткани.

Известно, что участниками процессов ремоделирования СК при ОА являются остеокласты, мононуклеарные клетки, остеобласты и остеоциты, фенотипические особенности и активность которых в процессе прогрессирования заболевания претерпевает существенные изменения [13]. При осуществлении лабораторного обследования нами были выявлено повышение ($p < 0,001$) концентраций остеокальцина (ОК) – 24,26 (22,25; 25,89) нг/мл, *Serum CrossLaps* – 0,711 (0,573; 0,826) нг/мл, а также активности ВАР – 34,44 (30,87; 35,73) ед/л против значений в группе контроля: 20,73 (18,27; 23,08) нг/мл; 0,316 (0,251;

0,375) нг/мл и 23,48 (21,65; 25,41) ед/л соответственно. Полученные данные позволяют косвенно предположить о вовлечении в процессы патологической перестройки СК пулов остеогенного и остеобластического дифферононов, которые отличает нарушение процессов пролиферации и дифференцировки с изменением функциональной активности клеточных элементов [2]. Нельзя исключать и тот факт, что аномально высокая скорость резорбции костной ткани в группе пациентов с ГА могла быть вызвана увеличением популяции и активности остеокластов, и снижением апоптоза клеток в цикле резорбции, а избыточный синтез ОК и VAP – свидетельствовать об активизации остеобластоподобных клеток, не способных к выработке полноценного костного матрикса [1].

Согласно результатам проведенных нами изменений у пациентов с ГА происходило перераспределение субпопуляционного состава лимфоцитов крови, что нашло свое отражение в снижении ($p < 0,05$) количества цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ до уровня 355 (293,5; 376,5) клеток в мкл по сравнению с соответствующими данными в контрольной группе 936 (836; 985) клеток в мкл. Кроме того, в основной группе отмечалась тенденция к уменьшению абсолютного содержания T-хелперов с фенотипом CD3+CD4+ в среднем на 9,5%, не достигавшим уровня статистической значимости. При подведении итогов корреляционного анализа, обращало на себя внимание формирование выраженных ($p < 0,001$) отрицательных связей между содержанием T-цитотоксических клеток и ОК ($r = -0,9$); между количественными характеристиками клеток с фенотипом CD3+CD8+ и концентрацией Serum CrossLaps ($r = -0,873$). В то же время между сывороточной активностью костной щелочной фосфатазы и количеством T-лимфоцитов CD3+CD8+ в крови отмечено наличие ($p < 0,05$) отрицательной связи средней силы ($r = -0,627$).

Согласно сложившимся представлениям, поддержание персистирующего воспаления низкой интенсивности и формирование паттернов аномального ремоделирования в скелетных соединительных тканях при ОА с участием синовиоцитов, хондроцитов, клеток СК, макрофагов во многом является результатом активации механизмов врожденного иммунитета, в том числе системы комплемента [3]. Так, при изучении биопсийного материала синовиальных тканей, а также клеточных культур, полученных от пациентов с ОА, была установлена локальная экспрессия и активация факторов C3 и C4 комплемента в субхондральных клетках, костном мозге, хондроцитах, синовиоцитах, с накоплением терминальных продуктов в СХ [4]. Нами также была подтверждена выраженная активизация ($p < 0,001$) поступления в системный кровотоки C3 белка, уровень которого составил 137 (126; 144) мг/дл в основной группе против группы контроля: 94 (76; 115) мг/дл, а также повышение ($p < 0,05$) сывороточных концентраций компо-

нента системы комплемента C4: 24 (22; 28) мг/дл против 17 (14; 21) мг/дл соответственно. Таким образом, на основании данных литературы и собственных наблюдений можно выдвинуть предположение о признаках активации каскада комплемента по классическому пути в дебюте первичного ГА [5].

Обращало на себя внимание наличие ($p < 0,01$) у пациентов с ранним ГА отрицательной связи ($r = -0,814$) между количеством клеток с фенотипом CD4+CD8+ и поступлением в сыворотку крови компонента C3. В свою очередь, острофазовый белок C3, формирующий порядка 80% активности системы комплемента, демонстрировал наличие положительных ($p < 0,01$) корреляционных связей с ОК ($r = 0,79$), Serum CrossLaps ($r = 0,761$) и VAP ($r = 0,593$). В то же время, статистически значимой зависимости между количеством T-хелперов с фенотипом CD3+CD4+, а также белком C4 и структурными метаболитами костной ткани не отмечали.

На основании полученных результатов можно сделать следующее **заключение**:

1. Субхондральное ремоделирование при ранних стадиях первичного гонатроза коленных суставов характеризуется наличием разнонаправленных процессов: усилением костной резорбции за счет дезорганизации коллагена 1 типа и повышением активности остеобластоподобных клеток с усилением выработки остекальцина и костного изофермента щелочной фосфатазы.

2. Иммунорегуляторными особенностями субхондрального ремоделирования на ранних стадиях первичного гонартроза является активация системы комплемента по классическому пути с усилением выработки C3 белка и дисбаланс в T-клеточном цитотоксическом звене периферической крови за счет снижения количества клеток с фенотипом CD3+CD8+.

Конфликт интересов. Исследование выполнено в рамках НИР «Разработка цифровой персонализированной интеллектуальной системы объективизации субхондрального ремоделирования для ранней диагностики остеоартроза на основе математической модели прогнозирования прогрессирования воспалительно-дегенеративных изменений в опорных соединительных тканях», номер государственной регистрации НИОКТР 122022700115-5.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература / References

1. Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 1. С. 36–41 / Kabalyk MA. Biomarkery i uchastniki remodelirovaniya subhondralnoj kosti pri osteoartroze [Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis]. Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2017;1:36-41. Russian.
2. Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) // Гений ортопедии. 2021. № 1. С. 112–120 / Novakov VB, Novakova ON, Churnosov MI. Faktory riska i molekulyarnye osnovy ehtioopatogeneza osteoartroza kolennogo sustava obzor literatury [Risk fac-

tors and molecular entities of the etiopathogenesis of the knee osteoarthritis (literature review). *Genij ortopedii*. 2021;1:112-20. Russian.

3. Ширинский В.С., Казыгашева Е.В., Ширинский И.В. Воспаление и иммунитет: роль в патогенезе остеоартрита // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, № 1. С. 39–48 / Shirinsky VS, Kazygasheva EV, Shirinsky IV. Vospalenie i immunitet rol v patogeneze osteoartrita [Inflammation and immunity: a role of pathogenesis of osteoarthritis]. *Medicinskaya immunologiya*. 2019;21(1):39-48. Russian.

4. Assirelli E., Pulsatelli L., Dolzani P., Mariani E., Lisignoli G., Addimanda O., Meliconi R. Complement Expression and Activation in Osteoarthritis Joint Compartments // *Frontiers in Immunology*. 2020. № 11. Art. No. 2772. / Assirelli E, Pulsatelli L, Dolzani P, Mariani E, Lisignoli G, Addimanda O, Meliconi R. Complement Expression and Activation in Osteoarthritis Joint Compartments. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:2772.

5. Geyer M., Schönfeld C. Novel insights into the pathogenesis of osteoarthritis // *Current Rheumatology Reviews*. 2018. Vol. 14, № 2. P. 98–107 / Geyer M, Schönfeld C. Novel insights into the pathogenesis of osteoarthritis. *Current Rheumatology Reviews*. 2018;14(2):98-107.

6. Gladkova E.V. The role of matrix metalloproteinases in early and late gonarthrosis manifestations // *Russian Open Medical Journal*. 2020. Vol. 9, № 3. P. e0302 / Gladkova EV. The role of matrix metalloproteinases in early and late gonarthrosis manifestations. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9(3):e0302.

7. Hügle T., Geurts J. What drives osteoarthritis? – synovial versus subchondral bone pathology // *Rheumatology*. 2017. Vol. 56, № 9. P. 1461–1471 / Hügle T, Geurts J. What drives osteoarthritis? – synovial versus subchondral bone pathology. *Rheumatology*. 2017;56(9):1461-71.

8. Karsdal M.A., Bay-Jensen A.C., Lories R.J., Abramson S., Spector T., Pastoreau P., Christiansen C., Attur M., Henriksen K., Goldring S.R., Kraus V. The coupling of bone and cartilage turnover in osteoarthritis: opportunities for bone antiresorptives and anabolics as potential treatments? // *Ann Rheum Dis*. 2014. № 73. P. 336–348 / Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Lories RJ, Abramson S, Spector T, Pastoreau P, Christiansen C, Attur M, Henriksen K, Goldring SR, Kraus V.

The coupling of bone and cartilage turnover in osteoarthritis: opportunities for bone antiresorptives and anabolics as potential treatments? *Ann Rheum Dis*. 2014;73:336-48.

9. Kuyinu E.L., Narayanan G., Nair L.S., Laurencin C.T. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes // *J Orthop Surg Res*. 2016. № 11. P. 19 / Kuyinu EL, Narayanan G, Nair LS, Laurencin CT. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *J Orthop Surg Res*. 2016;11:19.

10. Rajandran S., Ma C., Tan J.R., Liu J., Wong S.B.S., Leung Y. Exploring the association of innate immunity biomarkers with MRI features in both early and late stages osteoarthritis // *Frontiers in Medicine*. 2020. Vol. 7. P. 554669 / Rajandran S, Ma C, Tan JR, Liu J, Wong SBS, Leung Y. Exploring the association of innate immunity biomarkers with MRI features in both early and late stages osteoarthritis. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:554669.

11. Sae-jung T., Sengprasert P., Apinun J., Ngarmukos S., Yuktanandana P., Tanavalee A., Reantragoon R. Functional and T cell receptor repertoire analyses of peripheral blood and infrapatellar fat pad T cells in knee osteoarthritis // *The Journal of Rheumatology*. 2019. Vol. 46, № 3. P. 309–317 / Sae-jung T, Sengprasert P, Apinun J, Ngarmukos S, Yuktanandana P, Tanavalee A, Reantragoon R. Functional and T cell receptor repertoire analyses of peripheral blood and infrapatellar fat pad T cells in knee osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2019;46(3):309-17.

12. Silawal S., Triebel J., Bertsch T., Schulze-Tanzil G. Osteoarthritis and the complement cascade // *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2018. Vol. 11. P. 1179544117751430 / Silawal S, Triebel J, Bertsch T, Schulze-Tanzil G. Osteoarthritis and the complement cascade. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2018;11:1179544117751430.

13. Zhu X., Chan Y.T., Yung P.S.H., Tuan R.S., Jiang Y. Subchondral bone remodeling: A therapeutic target for osteoarthritis // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. N 8. Art. ID 607764 / Zhu X, Chan YT, Yung PSH, Tuan RS, Jiang Y. Subchondral bone remodeling: A therapeutic target for osteoarthritis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;8:607764.

Библиографическая ссылка:

Гладкова Е.В., Мамонова И.А., Ульянов В.Ю. Патогенетические аспекты иммунной регуляции процессов ремоделирования костной ткани в дебюте первичного остеоартроза коленных суставов // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №3. С. 63–66. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-63-66. EDN YDANNG.

Bibliographic reference:

Gladkova EV, Mamonova IA, Ulyanov IA. Patogeneticheskie aspekty immunnoy regulyatsii protsessov remodelirovaniya kostnoy tkani v debyute pervichnogo osteoartroza kolennykh sustavov [Pathogenetic features of bone remodeling immune regulation in the onset of primary knee osteoarthritis]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;3:63-66. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-63-66. EDN YDANNG. Russian.

УДК: 616.728.2-77:612.821 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-67-70 EDN TQNQWE

**ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НА ФОНЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**

Н.А. ГОРЯННАЯ, Н.И. ИШЕКОВА, Л.А. ШАРЕНКОВА

*ФГОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»,
просп. Троицкий, д. 51, г. Архангельск, 163000, Россия, e-mail: nadachka@rambler.ru*

Аннотация. Цель исследования – анализ психоэмоционального состояния пациентов разного возраста после эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне проводимой реабилитации. **Материалы и методы исследования.** Всего обследовано 140 пациентов мужского и женского пола (73 женщины и 67 мужчин), средний возраст которых составил $57,0 \pm 9,0$ лет. Для анализа психоэмоциональных особенностей все пациенты были разделены на две разновозрастные группы: I группа – 84 человека (60%) в возрасте до 60 лет (средний возраст – 51,58 (48,50–56,00) лет), II группа – 56 человек (40%), в возрасте 60 лет и старше (средний возраст – 64,00 (60,00–80,00) лет, $p=0,001$). На позднем периоде реабилитации было обследовано 43 пациента (26 женщин и 17 мужчин, средний возраст $55,81 \pm 7,8$ лет). Для исследования психоэмоционального состояния был использован ряд методик: шкалы ситуативной и личностной тревожности Спилберга и шкала Цунга для самооценки депрессии. **Результаты и их обсуждение.** Анализ уровня психоэмоционального состояния показал, что на позднем периоде реабилитации, отмечалось увеличение пациентов с легким уровнем депрессии. У лиц старшей возрастной группы уровень легкой депрессии проявлялся чаще. При анализе личностной тревожности до операции и на раннем периоде реабилитации чаще наблюдали умеренный уровень, который преобладал и на позднем периоде реабилитации у пациентов до 60 лет. Особенность результатов ситуационной тревожности заключалась в преобладании умеренного уровня на позднем периоде реабилитации во всех возрастных группах.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, психоэмоциональное состояние, реабилитация.

FEATURES OF THE PSYCHOEMOTIONAL STATE IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS ON THE BACKGROUND OF REHABILITATION AFTER HIP REPLACEMENT

N.A. GORYANNAYA, N.I. ISHEKOVA, L.A. SHARENKOVA

*Federal State Educational Institution of Higher Education "Northern State Medical University",
Troitsky Ave., 51, Arkhangelsk, 163000, Russia, e-mail: nadachka@rambler.ru*

Abstract. The research purpose is to analyze the psychoemotional state of patients of different ages after hip replacement on the background of ongoing rehabilitation. **Materials and research methods.** A total of 140 male and female patients (73 women and 67 men) were examined, the average age of which was 57.0 ± 9.0 years. To analyze the psychoemotional characteristics, all patients were divided into two age groups: group I – 84 people (60%) under the age of 60 (average age – 51.58 (48.50–56.00) years, group II – 56 people (40%), aged 60 years and older (average age – 64, 00 (60.00–80.00) years, $p=0.001$). 43 patients (26 women and 17 men, average age 55.81 ± 7.8 years) were examined at the late rehabilitation period. To study the psychoemotional state, a number of techniques were used: the Spielberg situational and personal anxiety scales and the Tsung scale for self-assessment of depression. **Results and its discussion.** Analysis of the level of psychoemotional state showed that in the late period of rehabilitation, there was an increase in patients with mild depression. In the older age group, the level of mild depression was more frequent. When analyzing personal anxiety before surgery and in the early period of rehabilitation, a moderate level was more often observed, which prevailed in the late period of rehabilitation in patients under 60. The peculiarity of the results of situational anxiety was the predominance of a moderate level in the late period of rehabilitation in all age groups.

Keywords: hip replacement, psycho-emotional state, rehabilitation.

Введение. Причины возникновения дегенеративно-дистрофических поражений до сих пор точно не определены. Одной из основных причин данного заболевания является остеоартроз. Наиболее тяжелой формой остеоартроза является коксартроз – артроз тазобедренного сустава. Остеоартроз тазобедренного сустава лидирует по частоте встречаемости среди заболеваний с нарушением функции опорно-двигательного аппарата, что подтверждается исследованиями в нашей стране и за рубежом [1,3,4,7]. Нарушения функции ОДА, приводят к развитию мышечной атрофии, уменьшению движения деформированного сустава и конечности, и, как следствие, увеличению нагрузки на «здоровую» ногу.

Ограниченное двигательное функционирование из-за заболеваний ОДА является сложным жизненным обстоятельством, определяя социальное положение человека. В результате заболевания и его прогрессирования изменяется не только жизненная активность пациента, но и возникают эмоциональное трудности, такие как: напряженность, агрессия, тревожность и недоверие. Эндопротезирование тазобедренного сустава позволяет быстро устранить боль и восстановить жизнедеятельность человека, однако эмоциональная напряженность пациента затрудняет процесс восстановления после операции [2]. Психологическая составляющая – один из главных компонентов успешного реабилитационного процесса. Под

влиянием собственного страха, пациент не выполняет необходимый объем движений оперированной конечностью и щадит замещенный сустав [5,6,8,10,11].

Цель исследования – анализ психоэмоционального состояния пациентов разного возраста после эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне проводимой реабилитации.

Материалы и методы исследования. Исследование состояло из трех периодов: до операции (1 сутки поступления в стационар); ранний период реабилитации (на 10-12 день реабилитации, в зависимости от фиксации протеза); поздний период реабилитации (на 10-12 неделе реабилитации, в зависимости от фиксации протеза). Всего обследовано 140 пациентов мужского и женского пола (73 женщины и 67 мужчин), средний возраст которых составил $57,0 \pm 9,0$ лет. Для анализа психоэмоциональных особенностей все пациенты были разделены на две разновозрастные группы: I группа – 84 человека (60%) в возрасте до 60 лет (средний возраст – 51,58 (48,50-56,00) лет, II группа – 56 (40%) человек, в возрасте 60 лет и старше (средний возраст – 64, 00 (60,00-80,00) лет, $p=0,001$.

На позднем периоде реабилитации было обследовано 43 пациента (26 женщин и 17 мужчин, средний возраст $55,81 \pm 7,8$ лет).

На всех этапах исследования программа реабилитации состояла из традиционных методик: ЛФК, физиотерапии, массажа, механотерапии.

В исследование не включали пациентов с двусторонним поражением тазобедренных суставов, с соматическими заболеваниями в стадии обострения и декомпенсации.

Для исследования психоэмоционального состояния больных в динамике до операции и в процессе реабилитации использовали шкалы ситуативной и личностной тревожности Спилберга, шкалу Цунга для самооценки депрессии. Шкала тревоги Спилберга (*State-TraitAnxietyInventory – STAI*) – является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность, как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека), шкала разработана Спилбергером Ч.Д. и адаптирована Ханиным Ю.Л.

При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – низкая; 31-44 балла – умеренная; 45 и более – высокая.

Для самооценки пациентом уровня депрессии использовали шкалу У. Цунга. В тестировании учитывается 20 факторов, которые определяют четыре уровня депрессии: 25-49 – нормальное состояние, 50-59 – легкая депрессия, 60-69 – умеренная депрессия, 70 и выше – тяжелая депрессия [8,9].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программы

SPSS 18 для Windows. Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности (до и после лечения), нами использовался тест МакНемара. Различия по сравнению с исходными показателями считались статистически значимыми при: * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,001$

Результаты и их обсуждение. При анализе уровня депрессии до операции выявили, что в обеих возрастных группах больший процент пациентов не имел признаков депрессии, число которых увеличилось в раннем периоде реабилитации, но к 10-12 неделе реабилитации отмечалось снижение данного показателя и увеличение доли пациентов с признаками депрессии легкого уровня в обеих группах. У лиц старшей возрастной группы легкий уровень депрессии проявлялась чаще на позднем периоде реабилитации (табл.).

Таблица

Динамика уровня депрессии в разных возрастных группах

Показатель	Возраст	До операции	Ранний период	Поздний период	P1-2	P1-3	P2-3
Нормальный уровень	<60	64 (76,2%)	68 (80,9%)	11 (42,3%)	0,001	0,025	0,005
	≥60	38 (67,9%)	44 (78,6%)	8 (47,1%)	0,001	0,092	0,002
Легкая уровень	<60	17 (20,2%)	15 (17,9%)	15 (57,5%)	0,001	0,058	0,038
	≥60	18 (32,1%)	11 (19,6%)	9 (52,9%)	0,001	0,175	0,018
Умеренный уровень	<60	2 (2,4%)	1 (1,2%)	–	0,001	0,001	–
	≥60	–	1 (1,8%)	–	0,001	–	0,001
Высокий уровень	<60	1 (1,2%)	–	–	–	–	–
	≥60	–	–	–	–	–	–

Также в разных возрастных группах, в период проведения исследования проанализировали изменение личностной тревожности (рис. 1, 2^{*}). Основной особенностью было значимое увеличение доли пациентов с высоким уровнем личностной тревожности на позднем периоде реабилитации (10-12 недели реабилитации) в обеих возрастных группах. В старшей возрастной группе высокий уровень личностной тревожности встречался чаще и проявлялся у 52,9% человек (рис. 2).

Сравнение результатов ситуационной тревожности до операции показало, что в обеих возрастных группах чаще выявлялся высокий уровень тревожности: в группе до 60 лет у 51 (60,7%) человек и в группе 60 лет и старше – 35 (62,5%) человек. Умеренный уровень ситуационной тревожности встречался реже: в группе до 60 лет у 31 (36,9%) человек и в группе 60 лет и старше – 21 (37,5%) человек, низкий уровень тревожности наблюдался только у 2 (2,4%) человек в

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 2

группе до 60 лет. На раннем периоде реабилитации процент пациентов до 60 лет с высоким уровнем ситуационной тревожности снизился, но оставался преобладающим – 48 (57,1%) человек, и значительно увеличилось число пациентов с умеренным уровнем ситуационной тревожности до 33 (39,3%) человек ($p=0,019$). В группе пациентов 60 лет и старше на данном периоде преобладали лица с умеренным уровнем тревожности – 33 (58,9%) человек. На позднем периоде реабилитации в сравниваемых возрастных группах преобладали пациенты с умеренным уровнем ситуационной тревожности: в группе до 60 лет – 12 (46,2%) человек и в группе 60 лет и старше – 8 (47,1%) человек; значимо увеличился процент пациентов с низким уровнем тревожности: в группе до 60 лет – 7 (26,9%) человек ($p=0,001$) и в группе 60 лет и старше – 3 (17,6%) человек ($p=0,001$), однако оставался высокий процент лиц с высоким уровнем тревожности: в группе до 60 лет – 7 (26,9%) человек и в группе 60 лет и старше – 6 (35,3%) человек ($p=0,016$).

Во многом эффективность реабилитации зависит от состояния эмоциональной сферы пациента. Реакция пациентов на операционную травму и переносимость послеоперационного периода может быть различной, она зависит от физического состояния и психической настроенности больного.

Анализ уровня депрессии свидетельствовал об ее отсутствии у большинства пациентов разных возрастных групп до операции и на раннем периоде реабилитации после операции, однако на позднем периоде реабилитации значимо возрос процент пациентов с легким уровнем депрессии, который наблюдался чаще в старшей возрастной группе.

Личностная тревожность, отражающая предрасположенность человека восприятию многих ситуаций как угрожающих, обуславливает поведение человека на потенциальную опасность и может негативно влиять на протекание послеоперационной реабилитации. Оценивая ее динамику, выявили, что в разных возрастных группах до операции и на раннем периоде реабилитации в большем проценте случаев наблюдался умеренный уровень личностной тревожности, который преобладал и на позднем периоде реабилитации у пациентов до 60 лет. Однако у пациентов в возрасте 60 лет и старше на позднем периоде реабилитации стал преобладающим высокий уровень личностной тревожности.

Увеличение тревожности отмечалось по разным причинам: сохраняющийся болевой синдром, сложность передвижения, что вызывало тревогу о возможности восстановления ходьбы в будущем. Возможно, именно эти причины повлияли на показатели уровня личностной тревожности.

Ситуационная тревожность, характеризующая состояние пациента в данной конкретной обстановке, которое может быть обусловлено переживаемыми эмоциями: напряжением, беспокойством, озабоченностью.

Особенность результатов ситуационной тревожности исследования в возрастном аспекте заключалась в том, что до операции у всех пациентов преобладал высокий уровень тревожности, процент которого снизился после операции на раннем периоде реабилитации, но оставался преобладающим у пациентов в возрасте до 60 лет, в отличие от пациентов группы 60 лет и старше, у которых ситуационная тревожность снизилась и умеренный уровень стал преобладающим. На позднем периоде во всех возрастных группах уже преобладали пациенты с умеренным уровнем ситуационной тревожности, но все же оставался высокий процент лиц с высоким уровнем тревожности.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на положительную динамику в психоэмоциональном состоянии пациентов в целом к концу реабилитации, часть пациентов испытывала повышенную тревожность из-за неоправданных ожиданий после операции, надеясь на полное восстановление функции ходьбы. Это было связано с наличием осложнений на позднем периоде реабилитации и неполным восстановлением оперированной конечности, что способствовало ухудшению настроения, появлению раздражительности и неудовлетворением получаемых медицинских манипуляций. Как правило, перегруженность врачей травматологов-ортопедов и дефицит времени у персонала, кто занимается восстановительным лечением, не позволяет в полной мере заниматься реабилитацией индивидуально, с учетом личностных психологических особенностей пациента. По данным литературы, после проведения операций по замещению тазобедренного сустава, авторы рекомендуют включать в реабилитационный процесс специалистов для психолого-педагогической диагностики в разные периоды реабилитации. При выявлении повышенного уровня невротизации, негативных переживаний пациента необходимо проводить коррекцию психоэмоционального состояния для успешной полноценной реабилитации [12], что согласовывается с результатами нашего исследования. В состав мультидисциплинарной команды рекомендуем включать специалиста-психолога для психологического сопровождения пациентов в процессе реабилитации.

Литература / References

1. Агеенко А.М., Садовой М.А., Шелякина О.В., Овтин М.А. Технология ускоренной реабилитации после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2017. Т. 23, № 4. С. 146–155. / Ageenko AM, Sadovoy MA, Shelyakina OV, Ovtin MA. Tekhnologiya uskorennoj reabilitacii posle endoprotezirovaniya tazobedrennogo i kolennogo sustavov (obzor literatury) [Technology of accelerated rehabilitation after hip and knee arthroplasty (literature review)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2017;23(4):146-55. Russian.
2. Айдаров В.И., Тахавиева Ф.В., Загидуллин М.В., Тимершин Р.Р. Оптимизация реабилитационной помощи при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей // Практическая медицина. 2014. Т. 2, № 4. С. 15–18 / Aydarov VI, Takhavieva FV, Zagidullin MV, Timershin RR. Optimizaciya reabilitacionnoj pomoshchi pri endoprotezirovanii krupnyh sustavov nizhnih konechnostej [Optimization of rehabilitation care in arthroplasty of large joints of the lower extremities]. *Prakticheskaya medicina*. 2014;2(4):15-8. Russian.

3. Вороков А.А. Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов: показания к операции // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2020. № 3. С. 26–31 / Vorokov AA. Endoprotezirovaniye tazobedrennogo i kolennogo sustavov: pokazaniya k operacii [Endoprosthesis of the hip and knee joints: indications for surgery]. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya detskogo vozrasta*. 2020;3:26-31. Russian.

4. Олейникова Т.А., Пожидаева Д.Н. Мониторинг заболеваемости патологиями костно-мышечной системы и соединительной ткани в Российской Федерации // Фармаэкономика. 2019. № 12. С. 5–13 / Oleinikova TA, Pozhidaeva DN. Monitoring zabolevaemosti patologiyami kostno-myshechnoj sistemy i soedinitel'noj tkani v Rossijskoj federacii [Monitoring the incidence of pathologies of the musculoskeletal system and connective tissue in the Russian Federation]. *Farmaekonomika*. 2019;12:5-13. Russian.

5. Павлова О.Ю. Комплексная медицинская реабилитация пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2019. №4. С. 47–56 / Pavlova OY. Kompleksnaya medicinskaya reabilitaciya pacientov posle endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava v rannem posleoperacionnom periode [Comprehensive medical rehabilitation of patients after hip arthroplasty in the early postoperative period]. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya medicina*. 2019;4:47-56. Russian.

6. Пасинченко А.В. Особенности ранней реабилитации после эндопротезирования в разных возрастных группах // Смоленский медицинский альманах. 2017. №1. С. 281–284 / Pasinchenko AV. Osobennosti rannej reabilitacii posle endoprotezirovaniya v raznykh vozrastnykh gruppah [Features of early rehabilitation after arthroplasty in different age groups]. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2017;1:281-84. Russian.

7. Сухарукова О.В. Опыт комплексной физической реабилитации после эндопротезирования тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде // Научные вести. 2020. №8. С. 91–95 / Suharukova OV. Opyt kompleksnoj fizicheskoj reabilitacii posle jendoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava v rannem posleoperacionnom periode [Experience of complex physical rehabilitation after hip replacement in the early postoperative period]. *Nauchnye vesti*. 2020;8:91-5. Russian.

8. Тарасевич Е.В. Связь тревоги и депрессии с обшесоматическими заболеваниями // Психиатрия, психотерапия и клиническая

психология. 2012. № 2. С. 123–130 / Tarasevich EV. Svyaz' trevogi i depressii s obshchesomaticheskimi zabolevaniyami [Relationship of anxiety and depression with general somatic diseases]. *Psihiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya*. 2012;2:123-30. Russian.

9. Фомин А.В., Кирпиченко А.А. Тревога и депрессия у пациентов в хирургическом стационаре // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. Т. 13, № 3. С. 139–145 / Fomin AV, Kirpichenko AA. Trevoga i depressiya u pacientov v hirurgicheskom stacionare [Anxiety and depression in patients in a surgical hospital]. 2014;13(3):139-45. Russian.

10. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия). Германия: Palmarium Academic Publishing, 2012. 8-4 с. / Khadartsev AA. Ne medikamentoznye tehnologii (refleksoterapiya, girudoterapiya, fitoterapiya, fizioterapiya) [Non-medicinal technologies (reflexology, hirudotherapy, phytotherapy, physiotherapy)]. *Germanija: Palmarium Academic Publishing*; 2012. Russian.

11. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf> (дата обращения 30.09.2015). DOI: 10.12737/13378 / Khadartsev AA, Fudin NA. Psikhoeotsional'nyy stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korrektsii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and possibilities of correction (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies*. E-edition. 2015[cited 2015 Sep 30];3:[about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. DOI: 10.12737/13378.

12. Хайббулина С.З., Айдаров В.И. Методы психолого-педагогического сопровождения, реабилитации инвалидов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава // Социальная психология и коррекционная педагогика. 2008. С. 51–59 / Khaibbulina SZ, Aydarov VI. Metodi psihologo-pedagogicheskogo soprovjdeniya_reabilitacii invalidov_perenesshih totalnoe endoprotezirovaniye tazobedrennogo sustava [Methods of psychological and pedagogical support, rehabilitation of disabled people who underwent total hip arthroplasty]. *Social'naya psihologiya i korrekcionnaya pedagogika*. 2008;51-9. Russian.

Библиографическая ссылка:

Горянная Н.А., Ишекова Н.И., Шаренкова Л.А. Особенности психоэмоционального состояния у пациентов разных возрастных групп на фоне реабилитации после эндопротезирования тазобедренного сустава // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 67–70. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-67-70. EDN TQNQWE.

Bibliographic reference:

Goryannaya NA, Isheikova NI, Sharenkova LA. Osobennosti psikhoeotsional'nogo sostoyaniya u patsientov raznykh vozrastnykh grupp na fone reabilitatsii posle endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava [Features of the psychoemotional state in patients of different age groups on the background of rehabilitation after hip replacement]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;3:67-70. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-67-70. EDN TQNQWE. Russian.

УДК: 616-085: 616.72 – 003.8: 591.2 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-71-77 EDN JUVWVT

**ВЛИЯНИЕ ФАРМАКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА РАЗВИТИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОАРТРОЗА**

Р.А. ЗУБАВЛЕНКО, С.В. БЕЛОВА, А.П. ДАВЫДОВ, В.Ю. УЛЬЯНОВ

НИИТОН ФГБОУ ВО Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Минздрава России, ул. им Н.Г. Чернышевского, д. 148, г. Саратов, 410002, Россия, e-mail: 79030230027@yandex.ru

Аннотация. Величина общей воспалительной реакции, интенсивность локального синовита и степень разрушения хряща при посттравматическом остеоартрозе могут варьироваться, независимо друг от друга. Системный ответ начинается в течение нескольких дней после травмы, приводя к более высоким, чем обычно, уровням воспалительных и повреждающих биомаркеров крови, изменяясь под влиянием различных фармако-биологических препаратов. **Цель исследования** – оценить влияние фармако-биологических препаратов на механизмы патогенеза посттравматического остеоартроза, основываясь на изменении концентрации биомаркеров сыворотки крови лабораторных животных. **Материалы и методы исследования.** Эксперимент был выполнен на белых половозрелых беспородных крысах. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по уровню накопления в сыворотке крови животных гидроперекисей липидов, об активности антиоксидантной системы – по тиоловому статусу. Для оценки синтетической активности остеобластов определяли содержание остеокальцина и показателя метаболизма суставного хряща гиалуронана. **Результаты и их обсуждение.** Избыточная прооксидантная активность, вызванная интенсификацией образования активных форм кислорода и сопровождающаяся снижением активности антиоксидантной защиты у животных, была компенсирована препаратом Мексидол. Препарат Бетаметазон показал себя положительно в начале эксперимента, оказывая умеренное антиоксидантное и противовоспалительное действие, тем самым сдерживая деградацию хрящевой и костной тканей. Плазма, обогащенная тромбоцитами, позволила значительно улучшить характеристики хрящевой ткани при посттравматическом остеоартрозе, ускоряя пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток и способствуя в дальнейшем их хондрогенной дифференцировке с выраженным антиоксидантным эффектом. **Заключение.** Избыточная прооксидантная активность, была компенсирована препаратом Мексидол, однако, в течение всего эксперимента, изменения биомаркеров деградации тканей свидетельствовали о прогрессировании посттравматического остеоартроза. Применение препарата Бетаметазона оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие в случае точного расчета терапевтической дозы и частоты инъекций, при высоких дозах выявлен хондротоксичный эффект. Использование плазмы, обогащенной тромбоцитами, стало методом выбора и позволило улучшить показатели регенерации тканей, оказывая положительное действие на все звенья патогенеза.

Ключевые слова: лечение, травма, остеоартроз, лабораторные животные, биомаркеры.

IMPACT OF PHARMACOBIOLOGICAL SUBSTANCES ON POSTTRAUMATIC OSTEOARTHRISIS PROGRESSION

R.A. ZUBAVLENKO, S.V. BELOVA, A.P. DAVYDOV, V.YU. ULYANOV

Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'V.I. Razumovsky Saratov State Medical University' of the Russian Federation Ministry of Healthcare, 148, N.G. Chernyshevskogo Str., Saratov, 410002, Russia, e-mail: 79030230027@yandex.ru

Abstract. The severity of general inflammatory response, the intensity of local synovitis, and the degree of cartilage destruction in post-traumatic osteoarthritis can vary independently. The systemic response begins within days of injury and leads to higher levels of inflammatory and damaging blood biomarkers altered by various pharmacobiological agents. **The research purpose** was to assess the effect of pharmaco-biological substances on the pathogenesis mechanisms of post-traumatic osteoarthritis, based on changes in serum concentrations of biomarkers in the blood of laboratory animals. **Material and research methods.** The experiment involved mature white outbred rats. The intensity of lipid peroxidation was assessed by the serum level of accumulated lipid hydroperoxides, and the antioxidant system activity was assessed by thiol status. The contents of osteocalcin and articular cartilage metabolism marker hyaluronan were determined to assess osteoblasts synthetic activity. **Results and its discussion.** Excessive prooxidant activity caused by the intensification of reactive oxygen intermediates formation and accompanied by a decrease in antioxidant defense activity in animals, was compensated by Mexidol. Betamethasone proved to be positive at the beginning of the experiment having a moderate antioxidant and anti-inflammatory effect, and thereby inhibiting the degradation of cartilage and bone tissues. Platelet-rich plasma allowed to significantly improve cartilage tissue characteristics in post-traumatic osteoarthritis as it accelerated the proliferation of mesenchymal stem cells and further promoting their chondrogenic differentiation with a pronounced antioxidant effect. **Conclusion.** The excessive prooxidant activity was compensated by Mexidol, however throughout the entire experiment the changes in tissue degradation biomarkers indicated the progression of post-traumatic osteoarthritis. Betamethasone has an antioxidant and anti-inflammatory effect should the therapeutic dose and frequency of injections be calculated carefully as higher doses provide a chondrotoxic effect. Platelet-rich plasma was the method of choice as it improved tissue regeneration rates and had a positive effect on all pathogenesis links.

Keywords: treatment, trauma, osteoarthritis, laboratory animals, biomarkers.

Актуальность. Отличительным признаком *посттравматического остеоартроза* (ПТОА) является прогрессирующая дегенерация суставного хряща, образование остеофитов и последующее сужение суставной щели. Экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что структурная целостность суставного хряща зависит от нормального субхондрального обмена кости, функции интактных хондроцитов и обычных биомеханических нагрузок [2].

Травматическое повреждение любой из структур сустава запускает каскад фаз развития ПТОА. Ранняя фаза характеризуется апоптозом и воспалением, что сопровождается повышением уровня в сыворотке крови каспаз, провоспалительных цитокинов (*IL-1* и *IL-6*), оксида азота, активных форм кислорода, основного фактора роста фибробластов, матриксных металлопротеиназ, агрегганов и высвобождения фрагментов матрикса. Одним из последствий гиперпродукции провоспалительных цитокинов является усугубление нарушений углеводного обмена вследствие инсулинорезистентности, что иллюстрирует связь послеоперационного иммунного ответа и метаболических изменений.

Инсулинорезистентность является ключевым звеном в возникновении посттравматических нарушений углеводного обмена и связанных с этих осложнений. Первичное возникновение посттравматической инсулинорезистентности принято считать следствием комплекса нейроэндокринных изменений, характеризующих ответ на травму, при этом гипергликемия приводит к избыточному поступлению глюкозы в митохондрии, что, в свою очередь, блокирует гликолитические реакции и реакции цикла Кребса. Далее развивается промежуточная фаза, возникающая при избытке глюкозы. Парадоксальный энергодефицит приводит к усилению продукции провоспалительных цитокинов, имеющей своей целью усиление катаболизма и мобилизацию энергетических субстратов. Завершающая поздняя фаза характеризуется ограниченным восстановлением, процессами ремоделирования с образованием матрикса (активация анаболических факторов роста) [2,17]. Основные патологические процессы, приводящие к разрушению хряща, происходят в хондроцитах – чрезмерное местное высвобождение протеолитических ферментов (металлопротеиназ, разрушающих матрикс) и прогрессивное замедление репарации хряща, которые приводят к дисбалансу между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса. Кроме того, на хондральном уровне синтезируется широкий спектр биоактивных молекул: провоспалительных цитокинов *IL-1*, *-8*, *-17*, *-18* и *TNF- α* , свободных радикалов (*NO*), фактор роста (*TGF- β*), липидных медиаторов (простагландин *E2*, лейкотриен *B4*) [2].

После травмы передней крестообразной связки у крыс, которая является известным фактором риска

развития посттравматического остеоартроза, синовиоциты, хондроциты и клетки других внутрисуставных тканей начинают активно продуцировать биомаркеры в сыворотку крови. Исследование биомаркеров сыворотки крови во время действия антиоксидантов, глюкокортикостероидов и плазмы, *обогащенной тромбоцитами* (ОТП), позволяет выявить как их положительное, так и негативное действие на развитие посттравматического остеоартроза. Подавление окислительного стресса, продуцирующего активные формы кислорода, которые играют ключевую роль в развитии ПТОА, является первостепенной задачей антиоксидантов [12]. Глюкокортикостероиды, подавляя активность провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин *1- β* и *IFN- α* , снижают интенсивность локального воспаления [8,9]. Использование ОТП, представляющей собой концентрат тромбоцитов, постепенно высвобождает аутологичные факторы роста и оказывает более сильное и устойчивое влияние на пролиферацию и дифференцировку остеобластов [7].

Таким образом, ценным инструментом для оценки развития и лечения посттравматического остеоартроза являются легкодоступные сывороточные маркеры, на анализе которых и была построена наша работа.

Цель исследования – оценить влияние фармако-биологических препаратов на механизмы патогенеза посттравматического остеоартроза, основываясь на изменении концентрации биомаркеров сыворотки крови лабораторных животных.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был выполнен на белых половозрелых беспородных 156 крысах самцах массой 310 ± 30 г, полученных из вивария ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Эксперименты на животных выполняли в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных»; Федеральным законом «О защите животных от жестокого обращения» от 01.12.1999 г.; Женевской конвенцией «*International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals*» (Geneva, 1990) и Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным, а также рекомендациями Комитета по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол заседания №1 от 05.02.2019 г.).

Лабораторные животные были разделены на 5 групп: группа контроля (10 интактных крыс), группа сравнения (модель ПТОА без лечения, 56 крыс), опытные группы: № 1 (модель ПТОА с внутрисуставным введением препарата Мексидол, 30 крыс), № 2 (модель ПТОА с внутрисуставным введением препарата Бетаметазон, 30 крыс), № 3 (модель ПТОА с внутрисуставным введением ОТП, 30 крыс).

Все манипуляции проводили под общей анестезией с применением препаратов Золетил-100 («*Virbac Sante Animale*», Франция) и Ксилазин («*Interchemie*», Нидерланды). Формирование модели ПТОА проводили хирургическим путем на заднем правом сгибабельном (коленном) суставе пересечением передней крестообразной связки в межмышечковом пространстве с повреждением хряща и субхондральной кости остриём скальпеля (создавали насечки на нагружаемой суставной поверхности бедренной кости).

Крысам проводили хирургическое вмешательство с последующей внутрисуставной инъекцией различных препаратов в оперированное колено с помощью инсулинового шприца трижды через одну неделю после операции. В конце процедуры коленный сустав крысы несколько раз сгибали и разгибали для лучшего распространения введенного раствора по полости сустава [6].

Для внутрисуставного введения использовали различные фармако-биологические препараты: «Мексидол» (ООО «НПК «Фармасофт», Россия) [4]; «Бетаметазон» (ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия) [3]; ОТП получали по методу *Messora* [11].

Кровь для поведения лабораторных тестов получали интракардиально под наркозом в объеме 10 мл.

Интенсивность *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) проводили колориметрическим методом, оценивая уровень накопления *гидроперекисей липидов* (ГПЛ) в сыворотке крови животных с использованием набора *Lipid Hydroperoxide «Assey Kit»* (Cayman Chemical, США), об активности антиоксидантной системы (АОС) судили по тиоловому статусу с помощью набора «*Thiol-Status»* (*Immundiagnostic AG*, Германия). С целью оценки синтетической активности остеобластов в сыворотке крови животных методом *иммуноферментного анализа* (ИФА) на аппарате «*Anthos 2020»* (*Biochrom Ltd.*, Великобритания) проводили определение содержания *остеокальцина* (ОК) (*Rat-Mid Osteocalcin EIA*). О метаболизме суставного хряща судили по изменению содержания *гиалуронана* (ГН) в сыворотке крови, используя наборы реактивов «*Quantikine® ELISA Hyaluronan Immunoassay»* (*R&D Systems, Inc.*, США).

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программы *Statistica 10.0*. Учитывая тот факт, что распределение переменных отличалось от нормального, полученные данные проанализировали с использованием непараметрического *U*-критерия Манна-Уитни с представлением результатов в виде медианы и межквартильного размаха 25 и 75 перцентилей. Уровень критической значимости *p* принимали <0,05.

Результаты и их обсуждение. В настоящее время общепризнанно, что в развитии ПТОА важную роль играют процессы ПОЛ и АОС. Формирующаяся патология является, в значительной степени, результатом оксидантного стресса и снижения защитной

функции АОС [15], а ускорение процессов ПОЛ – одной из причин дестабилизации мембран и развития патологии [2]. На первой стадии процесса образуются *диеновые конъюгаты жирных кислот* (ДК ЖК). Из образовавшихся ДК ЖК при дальнейшем воздействии на них гидроксильных радикалов образуются ГПЛ. Проведенное на 7-е сутки исследование сыворотки крови животных после моделирования ПТОА группы сравнения показало значимое повышение содержания ГПЛ до 7,55 нмоль/л по сравнению с группой контроля. Продукты ПОЛ достоверно возрастали на 14-е сутки по сравнению с группой контроля, и достигали 8,4 нмоль/л, возможно, тем самым вызывая конформационные изменения в фосфолипидах и фосфолипидном комплексе, что приводит к нарушению функций органоидов клеток структур суставов. На 21-е и 28-е сутки эксперимента отмечали постепенное достоверное снижение показателей ГПЛ по сравнению с группой контроля. Оценивая сывороточные показатели ГПЛ опытной группы № 1 в различные сроки эксперимента после введения антиоксиданта «Мексидол», отмечали постепенное снижение уровня ГПЛ. К 28-м суткам эксперимента он составил 7,35 нмоль/л против 7,65 нмоль/л группы сравнения в соответствующие сроки. Анализ изменений ГПЛ под действием глюкокортикостероида «Бетаметазон» опытной группы № 2, показал постепенное снижение уровня ГПЛ; к 28-м суткам эксперимента он составил 7,3 нмоль/л по сравнению с группой сравнения соответствующего срока. При введении ОТП отмечали незначительное снижение ГПЛ на 14-е и 21-е сутки эксперимента, а к 28-м суткам снижение уже составило 7,45 нмоль/л по сравнению с группой сравнения соответствующего срока (табл.). Таким образом, процессам ПОЛ принадлежит существенная роль в регуляции метаболизма мембранных липидов, изменении физико-химических свойств и проницаемости биологических мембран в физиологических условиях.

Окислительный стресс, возникающий в результате смещения баланса между *активными формами кислорода* (АФК) и системой антиоксидантной защиты в сторону АФК, играет важную роль в патогенезе ПТОА. Тиолы, включающие сульфгидрильную группу, составляют одну из систем защиты от неблагоприятного воздействия АФК, и являются основной мишенью АФК, окисляясь молекулами окислителей с образованием обратимых дисульфидных мостиков. Окислительно-восстановительные реакции между тиоловыми и дисульфидными структурами имеют решающее значение для поддержания динамического тиолового/дисульфидного баланса. Учитывая важность этого баланса в физиологических процессах в организме, включая апоптоз и механизмы антиоксидантной защиты, а также в стабилизации белковых структур, нами был рассмотрен показатель *Thiol-status*. В результате на 7-е сутки эксперимента у животных с моделью посттравматического остеоартроза

Таблица

Динамика содержания биомаркеров сыворотки крови экспериментальных животных с посттравматическим остеоартрозом на фоне внутрисуставного действия фармако-биологических препаратов

Показатель	Группа контроля	Группа сравнения	Группа сравнения	Опытная группа №1	Опытная группа №2	Опытная группа №3
	n=10	7 сутки n=14	14 сутки n=14	14 сутки n=10	14 сутки n=10	14 сутки n=10
ГПЛ (нмоль)	6,3 (5,7; 7,3)	7,55 (6,9; 9,7) *p=0,05	8,4 (7,4; 8,7) *p=0,04 p1=0,38	7,65 (7,1; 8,4) p=0,20 p1=0,88 p2=0,20	7,9 (7,1; 8,6) p=0,064 p1=0,83 p2=0,29	8,1 (7,5; 8,5) *p=0,01 p1=0,44 p2=0,83
Thiol-status (мкмоль/л)	112,6 (102,9; 118,6)	90,35 (85,2; 92,8) *p=0,0002	91,65 (82,2; 95,3) *p=0,00007 p1=0,78	90,6 (85,7; 92,8) *p=0,0002 p1=0,8 p2=0,81	90,6 (85,7; 92,1) *p=0,0002 p1=0,81 p2=0,83	88,7 (86,2; 92,1) *p=0,0002 p1=0,7 p2=0,57
ОК (нг/мл)	189,8 (154,9; 208,5)	209,1 (180,9; 241,6) p=0,08	218,9 (188,3; 241,6) *p=0,01 p1=0,47	193,75 (185,8; 195,9) p=0,65 p1=0,34 p2=0,08	214,95 (210,6; 220,3) *p=0,008 p1=0,9 p2=0,48	190,4 (184,6; 196,8) p=0,93 p1=0,24 *p2=0,04
ГН (нг/мл)	62,6 (58,2; 66,2)	104,75 (98,1; 118,5) *p=0,00004	105,35 (98,4; 109,5) *p=0,00002 p1=0,92	106,4 (98,4; 108,2) *p=0,00015 p1=0,95 p2=0,76	112,5 (103,4; 118,2) *p=0,0002 p1=0,42 p2=0,084	100,95 (98,7; 105,9) *p=0,0002 p1=0,42 p2=0,178
Группа сравнения	Опытная группа №1	Опытная группа №2	Опытная группа №3	Группа сравнения	Опытная группа №1	Опытная группа №2
21 сутки n=14	21 сутки n=10	21 сутки n=10	21 сутки n=10	28 сутки n=14	28 сутки n=10	28 сутки n=10
8,3 (7,4; 9,2) *p=0,009 *p1=0,03	7,6 (7,3; 8,2) *p=0,05 p1=0,86 p2=0,16	7,6 (7,2; 8,3) p=0,064 p1=0,9 p2=0,25	8,25 (7,6; 8,6) *p=0,01 p1=0,39 p2=1	7,65 (7,3; 8,2) *p=0,04 p1=0,8	7,35 (6,6; 7,4) p=0,16 p1=0,18 p2=0,08	7,3 (7,2; 8,1) p=0,11 p1=0,57 p2=0,36
92,15 (86,2; 97,3) *p=0,00009 p1=0,5	92,2 (89,3; 92,7) p=0,0006 p1=0,2 p2=0,76	92,1 (86,8; 92,7) *p=0,0002 p1=0,53 p2=0,7	87,75 (85,7; 92,1) *p=0,0003 p1=0,72 p2=0,21	90,75 (78,3; 105,8) *p=0,01 p1=0,85	94,65 (92,6; 102,1) *p=0,001 *p1=0,04 p2=0,29	86,55 (84,1; 89,5) *p=0,0002 p1=0,29 p2=0,44
217,15 (189,9; 231,6) *p=0,01 p1=0,69	192,3 (185,9; 196,3) p=0,71 p1=0,36 *p2=0,05	212,8 (204,5; 220,3) *p=0,01 p1=0,9 p2=0,48	188,5 (178,2; 193,5) p=0,87 p1=0,12 *p2=0,02	209,1 (178,2; 241,6) p=0,12 p1=0,89	193,65 (185,8; 195,9) p=0,76 p1=0,34 p2=0,34	214,65 (212,6; 220,6) *p=0,006 p1=0,9 p2=0,9
104,85 (97,1; 110,4) *p=0,00004 p1=0,73	100,25 (96,4; 106,5) *p=0,0001 p1=0,36 p2=0,37	103,5 (102,4; 114,1) *p=0,0002 p1=0,83 p2=0,93	96,75 (94,6; 98,4) *p=0,0002 *p1=0,035 *p2=0,01	102,55 (91,4; 117,2) *p=0,00004 p1=0,61	107,75 (98,4; 108,4) p=0,00015 p1=0,95 p2=0,93	113,6 (105,3; 116,2) *p=0,0002 p1=0,41 p2=0,23

Примечание: p – достоверность отличий к данным группы контроля (p<0.05); p1 – достоверность отличий к данным группы сравнения на 7 сутки (p<0.05); p2 – достоверность отличий к данным группы сравнения на соответствующий срок (p<0.05). Комментарий: в таблице отражены показатели биомаркеров сыворотки крови, полученные в результате эксперимента длительностью 28 суток. В первые сутки из эксперимента было выведено 10 крыс – сформирована контрольная группа и произведено моделирование посттравматического остеоартроза у остальных животных. На 7-е сутки из эксперимента выведены 14 крыс с моделью посттравматического остеоартроза – группа сравнения, сформированы 3 опытные группы (внутрисуставно введены различные препараты). На 14-е сутки из эксперимента выведены 14 крыс с моделью посттравматического остеоартроза – группа сравнения, 10 крыс – опытная группа № 1, 10 крыс – опытная группа № 2, 10 крыс – опытная группа № 3 (внутрисуставно введены препараты оставшимся животным опытных групп). На 21-е сутки из эксперимента выведены 14 крыс – группа сравнения, 10 крыс – опытная группа № 1, 10 крыс – опытная группа № 2, 10 крыс – опытная группа № 3 (внутрисуставно введены препараты оставшимся животным опытных групп). На 28-е сутки из эксперимента выведены 14 крыс – группа сравнения, 10 крыс – опытная группа № 1, 10 крыс – опытная группа № 2, 10 крыс – опытная группа № 3

выявлено значимое снижение показателей Thiol-status по сравнению с группой контроля – 90,35 мкмоль/л. Выявленное значимое снижение по сравнению с группой контроля сохранялось в течение всего эксперимента без существенной динамики. Оценивая показатели опытной группы № 1 после введения антиоксиданта «Мексидол», активность антиоксидантной системы умеренно возрастала к 28-ым суткам эксперимента. Отмечено значимое повышение Thiol-status до 94,65 мкмоль/л по сравнению с группой контроля и группой сравнения на 7-е сутки эксперимента. Под действием «Бетаметазона» в опытной группе № 2 активность антиоксидантной системы показала себя несостоятельной, и к 28-м суткам эксперимента было выявлено значимое снижение показателей Thiol-status до 86,55 мкмоль/л по сравнению с группой контроля (табл.).

В субхондральной кости при ПТОА выделяют два типа клеточных структур: остеобласты и остеобластоподобные клетки. Второй тип клеток, в отличие от нормальных, не может формировать полноценный костный матрикс, который способен вырабатывать большое количество остеокальцина и костного изофермента – щелочной фосфатазы. В нашем эксперименте в результате негативных изменений в ремоделировании субхондральной кости на 7-е сутки в группе сравнения выявлено повышение показателей ОК до 209,1 нг/мл по сравнению с группой контроля. Далее в этой же группе про-

слеживали достоверное повышение ОК на 14-е сутки до 218,9 нг/мл по сравнению с группой контроля, а к 28-м суткам эксперимента показатель ОК снизился до уровня 7-ых суток и составил 209,1 нг/мл. Оценивая показатели ОК опытной группы № 1 в различные сроки эксперимента после введения антиоксиданта «Мексидол», явных изменений выявлено не было. Анализ изменений ОК под действием глюкокортикоидов «Бетаметазон» в опытной группе № 2 после трехкратного внутрисуставного введения с интервалом в 1 неделю показал в течение всего периода значимое повышение показателя по сравнению с группой контроля и на 28-е сутки эксперимента, который составил 214,65 нг/мл, что, возможно, связано с пагубным действием многократных гормональных инъекций на субхондральную костную ткань. При введении ОТП отмечали снижение показателя ОК в течение всего эксперимента, которое к 28-м суткам достигло 184,4 нг/мл по сравнению с группой сравнения, что, возможно, связано с запуском каскада процессов регенерации костной ткани (табл.).

ГН в основном продуцируется фибробластами и другими специализированными клетками соединительной ткани. Он играет структурную роль в соединительнотканном матриксе и участвует в различных межклеточных взаимодействиях. ГН присутствует в высокой концентрации в синовиальной жидкости и отвечает за нормальное сохранение воды сустава. Через лимфатическую систему ГН синовиальной жидкости может переходить в плазму [13]. На 7-е сутки после моделирования ПТОА выявлено значимое повышение ГН по сравнению с группой контроля, которое составило 104,75 нг/мл, что подтверждает наличие деструкции хрящевой ткани на ранних сроках после травмы. Далее в этой же группе прослеживался достоверно повышенный уровень ГН до конца эксперимента по сравнению с группой контроля, что доказывает неспособность хряща самостоятельно восстанавливаться. Оценивая уровень ГН сыворотки крови животных опытной группы № 1, выраженных изменений выявлено не было, что, возможно, связано с неспособностью препарата «Мексидол» стимулировать регенерацию хрящевой ткани. Анализ изменений ГН под действием глюкокортикоидов «Бетаметазон» в течение всего эксперимента показал значимое повышение уровня ГН до 113,6 нг/мл на 28-е сутки по сравнению с группой контроля, что превысило показатель ГН группы сравнения в тот же срок на 9,7%. При введении ОТП содержание ГН в сыворотке крови значимо повышено во все сроки по сравнению с группой контроля, однако прослеживается положительная динамика в виде снижения ГН с 100,95 нг/мл на 14-е сутки эксперимента до 94,5 нг/мл на 28-е сутки, тем самым выявлено, что продукты формирования плазменного сгустка и тромбоцитарный фактор роста обеспечивают процессы регенерации хрящевой ткани (табл.).

Основной причиной развития ПТОА является разрыв передней крестообразной связки, которая, в свою очередь, отвечает за стабилизацию коленного сустава, поэтому мы использовали экспериментальную хирургическую модель с пересечением крестообразной связки в межмышцелковом пространстве у крыс. Нестабильность в суставе приводила к постоянно рецидивирующему воспалению, что подтверждено клинически (отеком и повышением локальной температуры сустава), и запуску каскада развития ПТОА; данный способ моделирования подробно описала Е.И. Щелкунова и соавт., 2019 г. [5]. Воспаление структур сустава, по данным авторов, играет важную роль в прогрессировании дегенеративных изменений. Для подтверждения формирования модели ПТОА на 7-е сутки после пересечения передней крестообразной связки нами было выявлено повышение ГПЛ и снижение *Thiol-status*, что служило подтверждением формирования первых признаков напряженности в редокс-буферной системе клеток в условиях избыточного потребления антиоксидантов, направляемых на поддержание восстановительной среды, и снижением уровня как свободных SH-групп, так и связанных с белками [10]. Оценивая метаболизм хрящевой и субхондральной кости, выявлено значимое повышение ГН по сравнению с группой контроля, и незначительное повышение ОК, что указывает на выраженную деструкцию хряща с выбросом большой концентрации ГН с синовиальной жидкостью и повышением его уровня в сыворотке крови.

Избыточная прооксидантная активность, вызванная интенсификацией образования активных форм кислорода и сопровождающаяся снижением активности антиоксидантной защиты у животных, была компенсирована препаратом Мексидол, однако в течение всего эксперимента изменения биомаркеров дегенерации хрящевой и костной тканей, свидетельствовали о прогрессировании ПТОА, что схоже с литературными данными [4].

В контексте ПТОА кортикостероиды подавляют дегенерацию матрикса путем прямого ингибирования усиленных катаболических процессов (таких, как повышенная экспрессия матриксной металлопротеиназы), и косвенно – через множественные противовоспалительные эффекты, препятствующие фенотипическим изменениям хондроцитов, вызванным воспалением [14]. Существуют исследования у различных видов животных, подтверждающие хондропротективное действие кортикостероидов в контексте ПТОА как следствие уменьшения структурного повреждения сустава с восстановлением снижения потерь протеогликана [16]. В нашем исследовании препарат Бетаметазон показал себя положительно на 14-е и 21-е сутки эксперимента, оказывая умеренно антиоксидантное и противовоспалительное действие, тем самым сдерживая дегенерацию хрящевой и костной тканей, однако к 28-ым суткам эксперимента мы выявили, что внутри-

суставные многократные инъекции глюкокортикостероидов оказывают негативное влияние на хрящевую и костную ткань, что подтверждено повышением ГН и ОК. В нормальном здоровом хряще, где ремоделирование матрикса сбалансировано, антианаболические эффекты кортикостероидов могут приводить к хондротоксичности [9].

Проведённое исследование, основанное на данных биомаркеров деградации хрящевой и костной ткани, показало, что внутрисуставное введение ОТП позволяет значительно улучшить характеристики хрящевой ткани при ПТОА. Наши данные соотносятся с результатами исследования *P.R. Amable, et al.* (2013) [7], которые показали, что ОТП ускоряет пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток и в дальнейшем способствует их хондрогенной дифференцировке. Повышение ГПЛ и снижение *Thiol-status* в нашем эксперименте послужило подтверждением формирования изменений в редокс-буферной системе клеток в условиях избыточного потребления антиоксидантов при внутрисуставном введении ОТП, что позволяет говорить о ее противовоспалительном эффекте, и также соотносится с результатами исследований других авторов [16].

Выводы. Ключевой задачей изучения ПТОА является поиск маркеров ранних стадий заболевания. Вполне предсказуемо, что целью маркирования в дебюте патогенеза остеоартроза становится хрящевая субхондральная костная ткань. Исследования в этой области позволили нам наметить пути терапевтических интервенций.

Избыточная прооксидантная активность, была компенсирована препаратом Мексидол, однако в течение всего эксперимента изменения биомаркеров деградации хрящевой и костной тканей свидетельствовали о прогрессировании ПТОА.

Применение препарата Бетаметазон является эффективным и безопасным в случае точного расчета терапевтической дозы и соблюдения частоты инъекций: частота введения должна быть однократной, т.к. далее прослеживается хондротоксическое действие. Использование плазмы, обогащенной тромбоцитами, позволило улучшить биомеханические показатели регенерации хрящевой и костной тканей.

Информация о финансировании и конфликте интересов. Исследование выполнено в рамках проекта № SSMU-2021-002 «Комплексное исследование патологических механизмов развития патологических процессов в скелетных тканях у животных с экспериментальной моделью посттравматического остеоартроза «ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России». Авторы демонстрируют отсутствие явных и промежуточных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература / References

1. Белова С.В., Гладкова Е.В., Зубавленко Р.А., Ульянов В.Ю. Системные проявления первичного остеоартроза коленных суставов у пациентов на ранней стадии его развития // Вестник медицинского

института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2021. № 2 (50). С. 71–78 / Belova SV, Gladkova EV, Zubavlenko RA, Ulyanov VYu. Systemnyye proyavleniya pervichnogo osteoartroza kolennykh sustavov u patsientov na ranney stadii ego razvitiya [Systemic manifestations of primary osteoarthritis of the knee joints in patients at an early stage of its development]. Bulletin of the Medical Institute Reaviz: rehabilitation, doctor and health. 2021;2(50);71-8. Russian.

2. Захватов А.Н., Беляев А.Н., Кузнецов С.И., Аткина Н.А. Коррекция нарушений метаболизма суставного хряща и морфологическая оценка эффективности внутрисуставной озонотерапии при экспериментальном посттравматическом артрите // Вестник Мордовского Университета. 2016. Т. 23, № 3. С. 359–369 / Zхватov AN, Belyaev AN, Kuznetsov SI, Atkina NA. Korrektsiya narusheniy metabolizma sustavnogo khryashcha i morfologicheskaya otsenka effektivnosti vnutrisustavnoy ozonoterapii pri eksperimental'nom posttravmaticheskom artrite [Correction of metabolic disorders of articular cartilage and morphological assessment of the effectiveness of intra-articular ozone therapy in experimental post-traumatic arthritis]. Bulletin of the Mordovian University. 2016;23(3):359-69. Russian.

3. Нуриахметов А.Н., Ахтямов И.Ф., Цыплаков Д.Э., Абдуллах А.М., Нуриахметова Т.Ю. Дозозависимое влияние бетаметазона на суставной хрящ (экспериментальное исследование) // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 1. С. 80–86 / Nuriakhmetov AN, Akhtyamov IF, Tsyplakov DE, Abdullah AM, Nuriakhmetova TY. Dozozavisimoe vliyaniye betametazona na sustavnuyu khryashch (eksperimental'noe issledovanie) [Dose-dependent effect of betamethasone on articular cartilage (experimental study)]. Genij Ortopedii. 2021;27(1):80-6. Russian.

4. Шутова М.И., Козлов С.А., Захватов А.Н. Применение мексидола для коррекции обмена коллагена и морфологических внутрисуставных изменений при травматических повреждениях коленного сустава в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация 2-112. URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2013-1/4461.pdf> (дата обращения: 30.09.2013) / Shutova MI, Kozlov SA, Grabatov AN. Primeneniye meksidola dlya korrektsii obmena kollagena i morfologicheskikh vnutrisustavnykh izmeneniy pri travmaticheskikh povrezhdeniyakh kolennogo sustava v eksperimente [The use of mexidol for the correction of collagen metabolism and morphological intra-articular changes in traumatic injuries of the knee joint in an experiment]. New Medical Technologies, e-edition. 2013 [cited 2013 Sep 30];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2013-1/4461.pdf>

5. Шелкунова Е.И., Воропаева А.А., Русова Т.В., Штопис И.С. Применение экспериментального моделирования при изучении патогенеза остеоартроза (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. Т. 39, № 2. С. 27–39 / Shchelkunova EI, Voropaeva AA, Rusova TV, Shtopis IC. Primeneniye eksperimental'nogo modelirovaniya pri izuchenii patogeneza osteoartroza (obzor literatury) [The application of experimental modeling to the study of the osteoarthritis pathogenesis (review)]. Siberian Scientific Medical Journal. 2019;39(2):27-39. Russian.

6. Almasry S.M., Soliman H.M., El-Tarhouny S.A., Algaidi S.A., Ragab E.M. Platelet rich plasma enhances the immunohistochemical expression of platelet derived growth factor and vascular endothelial growth factor in the synovium of the meniscectomized rat models of osteoarthritis // Ann Anat. 2015. № 197. P. 38–49 / Almasry SM, Soliman HM, El-Tarhouny SA, Algaidi SA, Ragab EM. Platelet rich plasma enhances the immunohistochemical expression of platelet derived growth factor and vascular endothelial growth factor in the synovium of the meniscectomized rat models of osteoarthritis. Ann Anat. 2015;197:38-49.

7. Amable P.R., Carias R.B., Teixeira M.V., da Cruz Pacheco I., Corrêa do Amaral R.J., Granjeiro J.M., Borojevic R. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors // Stem Cell Res Ther. 2013. Vol. 4, № 3. Art. no. 67 / Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJ, Granjeiro JM, Borojevic R. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. Stem Cell Res Ther. 2013;4(3):67.

8. Grodzinsky A.J., Wang Y., Kakar S., Vrahas M.S., Evans C.H. Intra-articular dexamethasone to inhibit the development of post-traumatic osteoarthritis // J Orthop Res. 2017. Vol. 35, № 3. P. 406–411 / Grodzinsky AJ, Wang Y, Kakar S, Vrahas MS, Evans CH. Intra-articular dexamethasone to inhibit the development of post-traumatic osteoarthritis. J Orthop Res. 2017;35(3):406-11.

9. Huebner K.D., Shrive N.G., Frank C.B. Dexamethasone inhibits

inflammation and cartilage damage in a new model of post-traumatic osteoarthritis // *J Orthop Res*. 2014. Vol. 32, № 4. P. 566–572 / Huebner KD, Shrive NG, Frank CB. Dexamethasone inhibits inflammation and cartilage damage in a new model of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2014;32(4):566-72.

10. Lajeunesse D., Massicotte F., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander // *Modern Rheumatology*. 2003. № 13. P. 7–14 / Lajeunesse D, Massicotte F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander. *Modern Rheumatology*. 2003;13:7-14.

11. Messori M., Nagata M., Furlaneto F., Dornelles R., Bomfim S., Deliberador T., Garcia V., Bosco A. A standardized research protocol for platelet-rich plasma (PRP) preparation in rats // *RSBO*. 2011. № 8. P. 299–304 / Messori M, Nagata M, Furlaneto F, Dornelles R, Bomfim S, Deliberador T, Garcia V, Bosco A. A standardized research protocol for platelet-rich plasma (PRP) preparation in rats. *RSBO*. 2011;8:299-304.

12. Rees M.D., Hawkins C.L., Davies M.J. Hypochlorite and superoxide radicals can act synergistically to induce fragmentation of hyaluronan and chondroitin sulphates // *Biochem J*. 2004. Vol. 381, Pt. 1. P. 175–184 / Rees MD, Hawkins CL, Davies MJ. Hypochlorite and superoxide radicals can act synergistically to induce fragmentation of hyaluronan and chondroitin sulphates. *Biochem J*. 2004;381(1):175-84.

13. Shimura Y., Kurosawa H., Kaneko H., Nojiri H., Iwase Y., Kaneko K., Ishijima M. Serum hyaluronan levels are associated

with disability for activity of daily living in patients with knee osteoarthritis regardless of the radiographic severity of the disease // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018. № 26. P. 354–355 / Shimura Y, Kurosawa H, Kaneko H, Nojiri H, Iwase Y, Kaneko K, Ishijima M. Serum hyaluronan levels are associated with disability for activity of daily living in patients with knee osteoarthritis regardless of the radiographic severity of the disease. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26:354-55.

14. Sun F., Zhang Y., Li Q. Therapeutic mechanisms of ibuprofen, prednisone and betamethasone in osteoarthritis // *Mol. Med. Rep*. 2017. Vol. 15, № 2. P. 981–987 / Sun F, Zhang Y, Li Q. Therapeutic mechanisms of ibuprofen, prednisone and betamethasone in osteoarthritis. *Mol. Med. Rep*. 2017;15(2):981-87.

15. Swärd P., Frobell R., Englund M., Ross H., Struglics A. Cartilage and bone markers and inflammatory cytokines are increased in synovial fluid in the acute phase of knee injury (hemarthrosis) a cross-sectional analysis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2012. Vol. 20, № 11. P. 1302–1308 / Swärd P, Frobell R, Englund M, Ross H, Struglics A. Cartilage and bone markers and inflammatory cytokines are increased in synovial fluid in the acute phase of knee injury (hemarthrosis) a cross-sectional analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1302-08.

16. Wernecke C., Braun H.J., Dragoo J.L. The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage: A Systematic Review // *Orthop. J. Sports Med*. 2015. Vol. 3, № 5. Art. № 2325 / Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage: A Systematic Review. *Orthop. J. Sports Med*; 2015;3(5):2325.

Библиографическая ссылка:

Зубавленко Р.А., Белова С.В., Давыдов А.П., Ульянов В.Ю. Влияние фармако-биологических препаратов на развитие посттравматического остеоартроза // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №3. С. 71–77. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-71-77. EDN JVUWVT.

Bibliographic reference:

Zubavlenko RA, Belova SV, Davydov AP, Ulyanov VYu. Vliyanie farmako-biologicheskikh preparatov na razvitie posttraumaticheskogo osteoartroza [Impact of pharmacobiological substances on posttraumatic osteoarthritis progression]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;3:71-77. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-71-77. EDN JVUWVT. Russian.

УДК: 611.813.3 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-78-82 EDN CTRYFZ

**РЕАКЦИЯ АСТРОЦИТАРНОЙ ГЛИИ НА ОСТРОЕ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ
У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА**

Д.А. ПОЖИЛОВ, Т.А. РУМЯНЦЕВА, Д.А. НАКИБУЛЛА, Л.С. АГАДЖАНОВА

*ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет,
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия*

Аннотация. Состояние астроцитарной глии отражает выраженность и направленность компенсаторно-приспособительных реакций центральной нервной системы. **Целью исследования** было установление особенностей реакции клеточного состава обонятельных луковичек крыс при воздействии нейротоксина (капсаицин) в инфантильном, зрелом и предстарческом возрастах. **Материалы и методы:** исследование проведено на 90 крысах-самцах линии *Wistar* контрольной и трех экспериментальных групп, объектом исследования служили обонятельные луковички. В контрольной группе устанавливались нормативные возрастные показатели численной плотности зрелых интактных нейронов и астроцитов в обонятельных луковичках крыс в возрасте от 30 до 600 суток. В эксперименте животным инфантильного (30 суток), зрелого (180 суток) и предстарческого (540 суток) возрастов вводился капсаицин в токсических дозировках (120 мг/кг). Проведена оценка клеточного состава обонятельных луковичек. Для этого на парафиновых парасагитальных срезах обонятельных луковичек оценивались численная плотность астроцитов и интактных зрелых нейронов. На микрофотографиях в 50 полях стандартной площади подсчитывали численную плотность клеток (шт./мм²). Для выявления астроцитов использовали антитела к *GFAP*, зрелых интактных нейронов – антитела к *NeuN*. **Результаты и их обсуждение.** Установлены нормативные показатели численной плотности зрелых интактных нейронов и астроцитов, установлены изменения клеточного состава обонятельной луковички в эволютивном периоде, отмечены сроки начала возрастных дегенеративных изменений. Проведено сравнение реакции клеточного состава на введение нейротоксина в инфантильном, зрелом и предстарческом возрастах, выявлены закономерности протекания реактивного глиоза и гибели нейронов. После введения капсаицина животным всех возрастных групп отмечалось снижение численной плотности зрелых интактных нейронов: в 30-суточном возрасте на 77%, в 180-суточном – на 20%, в 540-суточном – на 18%. Реактивный глиоз был выражен в разной степени: у 30-суточных животных численная плотность астроцитов возрастала в 2,2 раза по отношению к возрастной норме, с тенденцией к снижению к концу эксперимента, у 180-суточных – на 80% выше нормы, без тенденции к снижению, в у 540-суточных – на 30%. **Заключение:** установлено, что в инфантильном возрасте реакция на введение нейротоксина выражена значительно и имеет тенденцию к снижению и восстановлению клеточного состава. В зрелом возрасте реакция менее выражена, что говорит о повышении устойчивости к нейротоксическому воздействию, однако реакция не имеет тенденцию к снижению, что говорит о меньшем компенсаторном потенциале. В предстарческом возрасте введение токсина усугубляет возрастные дегенеративные изменения, имеет необратимый характер. Полученные данные могут быть использованы в фундаментальных и прикладных исследованиях.

Ключевые слова: нейрогенез, стволовые ниши, обонятельная луковичка, нейротоксический процесс, капсаицин, возрастная морфология, нейроморфология, глиа, астроциты.

RESPONSE OF ASTROCYTIC GLIA TO ACUTE NEUROTOXIC EFFECT IN RATS OF DIFFERENT AGES

D.A. POZHILOV, T.A. RUMYANTSEVA, D.A. NAKIBULLA, L.S. AGADZHANOVA

Yaroslavl State Medical University, Revolutsionnaya Str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract. The state of astrocytic glia reflects the severity and direction of compensatory-adaptive reactions of the central nervous system. **The research purpose** was to establish the age-related characteristics of rats' olfactory bulb reaction after the influence of a neurotoxin (capsaicin) in infantile, mature and presenile ages. **Materials and research methods:** the study was carried out on 90 male *Wistar* rats. The control and three experimental groups were formed. The olfactory bulbs were selected as the object of the study. In the control group we established normative age indices of the numerical density of mature intact neurons and astrocytes in the olfactory bulbs of rats aged from 30 to 600 days. In the experiment, animals of infantile (30 days), mature (180 days) and presenile (540 days) ages were injected with capsaicin in toxic doses (120 mg/kg). We studied the cellular composition of the olfactory bulbs. The numerical density of astrocytes and intact mature neurons was estimated on paraffin parasagittal sections of olfactory bulbs. The numerical density of cells (pcs/mm²) was calculated on microphotographs in 50 fields of a standard area. Anti-GFAP antibodies were used to detect astrocytes and antibodies to NeuN were used to detect mature intact neurons. **Results of the study:** normative indicators of the numerical density of mature intact neurons and astrocytes and changes in the cellular composition of the olfactory bulb in the evolutionary period were established. Time of the onset of age-related degenerative changes was noted. A comparison was made of the reaction of the cellular composition to the administration of neurotoxin in infantile, mature and presenile ages. Regularities in the course of reactive gliosis and neuronal death were revealed. We compared the cellular reaction to the administration of neurotoxin in infantile, mature and presenile ages, and revealed the general patterns of reactive gliosis and neuronal death. After injecting of capsaicin we noted a decrease in the number density of mature intact neurons in all age groups: at 30-day-old rats by 77%, at 180-day-old rats by 20%, at 540-day-old rats by 18%. Reactive gliosis was expressed to varying degrees: in 30-day-old animals, the numerical density of astrocytes increased by 2.2 times in relation to the age norm with a tendency to decrease by the end of the experiment, in 180-day-old animals it was 80% higher than the

norm without a tendency to decrease, in 540-day-olds - by 30%. **Conclusion:** it has been established that in infantile age the reaction to the administration of neurotoxin is significantly pronounced and tends to decrease and restore the cellular composition. In adulthood the reaction is less pronounced which indicates an increase in resistance to neurotoxic effects but the reaction does not tend to decrease which indicates a lower compensatory potential. In presenile age the introduction of toxin exacerbates age-related degenerative changes. This effect is irreversible. The obtained data can be used in fundamental and applied research.

Keywords: neurogenesis, stem niches, olfactory bulb, neurotoxic process, capsaicin, age morphology, neuromorphology, glia, astrocytes.

Введение. Астроциты являются ключевыми клеточными партнерами нейронов центральной нервной системы, они реагируют практически на все патологические отклонения в гомеостазе головного мозга значительными морфологическими и молекулярными изменениями.

Процесс развития подчиняется ряду закономерностей, наиболее важной из них является этапность. В основе разделения на этапы лежат количественные и качественные морфофункциональные отличия [4]. Эти отличия проявляются и в гетеросенситивности – различной чувствительности (восприимчивости) развивающихся систем к внешним воздействиям на отдельных этапах онтогенеза, причем каждая система характеризуется различной адаптивностью [8,9,15]. Обонятельная луковица, кроме центра обонятельного анализатора, является местом окончания рострального миграционного потока, следующего из субвентрикулярной стволовой ниши [7,8,14,15]. В процессе продвижения по потоку прогениторные клетки определяются в направлении дифференцировки, становясь нейронами или астроцитами [12-14]. Направленность процесса постнатального нейрогенеза определяется возрастом, что позволяет предполагать морфологические различия компенсаторных реакций.

Цель исследования – установить возрастные особенности реакции клеточного состава обонятельных луковиц крыс при воздействии нейротоксина (капсаицин) в инфантильном, зрелом и предстарческом возрастах.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 90 крысах-самцах линии *Wistar*. Животные были разделены на контрольную и три экспериментальные группы. Первая группа (эксперимент 1) получала капсаицин в 30-суточном возрасте, вторая группа (эксперимент 2) получала капсаицин на 180 сутки жизни, третья (эксперимент 3) – на 540 сутки жизни. Материал забирали на 15, 30, 45, 60 сутки после введения. Капсаицин вводился трёхкратно в смеси 10% ТВИН-80, 10% этанола и 80% физиологического раствора [5] с интервалом в сутки, подкожно в дозировке 30, 30 и 60 мг/кг соответственно. Контрольная группа представлена ложнолеченными животными, возраст от 30 до 600 суток, которым вводили смесь без капсаицина. Животных выводили из эксперимента передозировкой уретана (300 мг/кг) в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР.

Объектом исследования служили правые *обонятельные луковицы* (ОЛ) с частью лобной доли головного мозга. Изготавливались парасагиттальные парафинные срезы толщиной 7 мкм.

Критериями нейродегенеративного процесса считали уменьшение толщины слоёв ОЛ (на 30-40% и 23-28% и 12% в группах «эксперимент 1», «эксперимент 2» и «эксперимент 3» соответственно), снижение количества митральных клеток (на 30%, 35% и 8%) и повышение доли дистрофически изменённых клеток (до 30%, 20% и 27%), выявленные при окраске по Нисслию [9,10]. Для иммуногистохимического исследования использовали 2 маркера. *Кислый фибриллярный белок астроцитов (GFAP)*, который в ЦНС выявляется в зрелых астроцитах и в их предшественниках [6,12,13]. После токсического воздействия экспрессия *GFAP* отражает как изменения численной плотности астроцитов (реактивный глиоз), так и проявления компенсаторных реакций в виде утолщения и укорочения отростков [6,11]. Белок *NeuN* выявляется в перинуклеарной цитоплазме только зрелых интактных нейронов, снижение численной плотности *NeuN+* нейронов после токсического воздействия может свидетельствовать как о гибели клеток, так и о временном угнетении их функциональной активности [1,3]. Нейрональные предшественники *NeuN* не экспрессируют [3,7,9,15]. Маркеры выявляли с помощью первичных поликлональных кроличьих антител к *NeuN* (*ab177487*, UK, разведение 1:500), *GFAP* (*ab16997*, UK, разведение 1:200), вторичные антитела (*Goat anti Rabbit IgG ab97051*, UK, разведение 1:1000). Детекцию пероксидазы производили диаминобензидиновым хромогеном *DAB Substrate Kit (ab64238)*. Часть срезов докрашивали гематоксилином Майера.

Микроскопировали при помощи светового микроскопа *Optica DM-20 (Italy 2015)* со встроенной камерой. На каждом срезе в 50 полях зрения оценивались численная плотность зрелых нейронов (*NeuN+*) и численная плотность распределения астроцитов (*GFAP+*) (шт/мм²). Для анализа использовали данные гранулярного слоя, т.к. изменения плотности клеток в нём наиболее показательны в силу его однородности. Использовались методы описательной статистики (для каждого слоя в каждом возрасте вычисляли среднюю численную плотность клеток \bar{x} и стандартное отклонение σ). Для определения достоверности различий средних значений использовали дисперсионный анализ (при нормальном распределении вычисляли *t*-критерий Стьюдента, при отличном от нормального – непараметрический критерий Уилкоксона) [2]. Критическое значение $p=0,05$.

Результаты и их обсуждение. *NeuN*, являясь ядерным маркером, выявляется в ядрах интактных зрелых нейронов.

В контрольной группе в гранулярном слое плотность *NeuN*⁺ клеток возрастает с 30 по 90 сутки с на 95% ($p < 0,05$), в зрелом возрасте достоверно не изменяется, с 240 по 600 сутки снижается на 22% (табл. 1). В ростральном потоке *NeuN* позитивностью во все сроки наблюдения обладают лишь одиночные нейроны.

Таблица 1

Численная плотность *NeuN*⁺ клеток в гранулярном слое обонятельной луковицы на мм²

Возраст (срок эксп.), сут.	Контроль	Эксперимент 1
30 (0)	4819±457,7	4819±457,7
45 (15)	5338±187,5	2478±134,8*°
60 (30)	6238±197,7*	2048±78,3*°
75 (45)	6571±284,2	2321±201,3°
90 (60)	9445±442,2*	2158±94,7°
	Контроль	Эксперимент 2
180 (0)	10883±875,6	10883±875,6
195 (15)	11034±534,1	8956±187,2*°
210 (30)	10459±671,3	8241±278,2*°
225 (45)	10607±512,5	8403±291,3°
240 (60)	10307±745,2	8367±193,7°
	Контроль	Эксперимент 3
540 (0)	9490±211,3*	9490±211,3*
555 (15)	9528±521,8	9131±452,1*°
570 (30)	8354±365,3*	8211±292,5*°
585 (45)	8672±247,8	7905±260,8°
600 (60)	8081±316,4*	7812±200,7°

Примечание: * – достоверно различается по отношению к предыдущему сроку; ° – достоверно различается по отношению к контрольной группе

После введения капсаицина 30-суточным животным численная плотность *NeuN*⁺ нейронов в сравнении с контрольной группой снижается во всех слоях обонятельной луковицы (табл. 1, рис. Б^{*)}). Пик токсического повреждения приходится на 15 и 30 сутки, когда в гранулярном слое плотность снижается на 54% и 67%, и достоверно не изменяется до 60 суток эксперимента. К окончанию наблюдения показатель на 77% ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$ для соседних сроков).

При введении капсаицина 180-суточным животным плотность *NeuN*⁺ клеток в гранулярном слое к 15 суткам эксперимента снижается на 18%, к 30 суткам эксперимента на 20% ($p < 0,05$ для соседних сроков) и достоверно не изменяется до 60 суток эксперимента (табл. 1). На протяжении всего наблюдения показатель падает на 23%.

При введении капсаицина 540-суточным животным отмечалось снижение численной плотности *NeuN*⁺ на протяжении от 1 до 60 суток эксперимента на 18%. (минимальная плотность – на 45 сутки, на 8% ниже возрастной нормы) ($p < 0,05$), без тенденции к восстановлению. Введение нейротоксина усугубляло

присущее этому возрасту и в норме снижение показателя плотности интактных нейронов.

В группах «эксперимент 1 и 2» снижение плотности интактных нейронов происходит в течение первых двух недель после введения капсаицина, в группе «эксперимент 3» – на пятой неделе. Гибель части популяции нейронов луковицы вызывает устойчивые нарушения возрастной динамики экспрессии маркера в интернейронах гранулярного слоя, что является подтверждением развития длительного нейродистрофического процесса в ОЛ, особенно выраженного при введении токсина инфантильным животным.

Маркер *GFAP* выявляется в цитоплазме и в отростках астроцитов. При проведении ИГХ реакции астроциты в обонятельной луковице визуализируются как клетки округлой или полигональной формы со светлым ядром и с 3-5 извитыми ветвящимися отростками (рис.).

В контрольной группе в ростральном потоке астроциты расположены на всем его протяжении, их отростки направлены по ходу движения нейрональных предшественников. Наблюдается фазное изменение численной плотности астроцитов: она снижается с 30 по 60 сутки с 39%, возрастает к 180 суткам на 93% ($p < 0,05$), достоверно не изменяется до 240 суток.

В гранулярном слое ОЛ астроциты располагаются между группами нейронов, их отростки проникают как внутрь таких групп, так и ветвятся в пространстве между ними. Численная плотность астроцитов с 30 по 60 сутки снижается 60%, достоверно не изменяется до 90 и к 180 суткам вновь возрастает на 31% ($p < 0,05$), достоверно не изменяясь до 240 суток. Морфологические различия могут свидетельствовать о преобладании в ростральном потоке фиброзных астроцитов, а в луковице – протоплазматических [12].

В контрольной группе предстарческого возраста (540 суток) плотность астроцитов возрастает ещё на 39% в гранулярном слое и на 25% в ростральном потоке по сравнению с показателем на 240 сутки. Особенно выраженный возрастной глиоз наблюдается с 570 по 600 сутки, в 1,44 раза.

После введения капсаицина 30-суточным животным размеры тел клеток и интенсивность экспрессии не изменяются, отростки становятся короче и толще. В ростральном потоке численная плотность возрастает к 30 суткам эксперимента на 70%, к 60 суткам снижается, оставаясь при этом в 3 раза выше возрастной нормы ($p < 0,01$). В гранулярном слое ОЛ плотность астроцитов к 30 суткам эксперимента повышается на 24% ($p < 0,01$) и до конца наблюдения достоверно не изменяется, в 2 раза превышая контроль.

После введения капсаицина 180-суточным крысам плотность *GFAP*-позитивных клеток в ростральном потоке возрастает к 30 суткам эксперимента на 80%, к 60 суткам снижается, оставаясь на 15% выше возрастной нормы ($p < 0,05$). В гранулярном слое ОЛ

*Рисунки данной статьи представлены на обложке 4

плотность астроцитов к 30 суткам эксперимента повышается на 78% ($p < 0,05$) и достоверно не изменяется до 60 суток.

После введения капсаицина 540-суточным животным в ростральном потоке в течение 30 суток плотность астроцитов возрастает на 23% и сохраняется без значимых изменений до конца наблюдения. В гранулярном слое за 30 суток плотность возрастает на 38% и в дальнейшем продолжает прирастать, опережая показатели контроля, не имеет тенденции к снижению.

Во всех экспериментальных группах плотность GFAP+ клеток максимально увеличивается к 30 суткам эксперимента (табл. 2), что соответствует длительности острой фазы реактивного глиоза (4-5 недель), когда астроциты выступают, в том числе, и в роли макрофагов. Реактивный глиоз в гранулярном слое является следствием гибели нейронов, чувствительных к прямому воздействию капсаицина. К 60 суткам численная плотность астроцитов снижается. В ростральном потоке возрастание плотности астроцитов, по-видимому, вызвано миграцией новообразованных прогениторов и дифференцировкой их в астроциты при движении к месту повреждения. Реакция глии на введения нейротоксина носит фазный характер и завершается в целом через два месяца после воздействия.

Таблица 2

Численная плотность астроцитов в слоях обонятельной луковицы на мм²

Возраст (срок эксп., сут.)	Гранулярный слой		Ростральная струя	
	Контроль	Эксперимент 1	Контроль	Эксперимент 1
30 (0)	224±21,3	224±21,3	422±42,5	422±42,5
45 (15)	156±12,1*	265±24°	345±22,3*	567±36,4**
60 (30)	133±36,8*	296±29,5°	168±16,9°	721±65,7**
75 (45)	146±15,7	301±22,6°	174±27	693±46,2°
90 (60)	132±30,5	283±30,5°	182±6,8	563±51,1**
	Контроль	Эксперимент 2	Контроль	Эксперимент 2
180 (0)	173±16,6	173±16,6	325±31,4*	325±31,4*
195 (15)	178±17,5	245±13,7**	316±25,8	523±10,2**
210 (30)	170±12,1	307±24,8**	310±28,1	589±46,6**
225 (45)	182±11,2	310±17,4°	321±11,4	563±34,9°
240 (60)	189±24,5	284±35,1°	418±23,9*	482±21,1**
	Контроль	Эксперимент 3	Контроль	Эксперимент 3
540 (0)	263±21,7	263±21,7	521±42,6	521±42,6
555 (15)	251±28,9	333±22,6**	510±34,2	567±47,5
570 (30)	278±22,4	363±29,5°	572±38,9	642±49,2**
585 (45)	351±21,8*	391±31,5°	551±22,7	604±31,5**
600 (60)	401±22,7*	452±39,7°	590±51,4	631±27,6**

Примечание: * – достоверно различается по отношению к предыдущему сроку; ° – достоверно различается по отношению к контрольной группе

По сравнению с контролем, глиоз в гранулярном слое ОЛ у 30-суточных животных к окончанию эксперимента более выражен, чем в эксперименте на 180 и 540-суточных животных (повышение плотности астроцитов в 2,2 раза у молодых животных против повышения в 1,8 раза у крыс зрелого возраста и в 1,3 раза

в предстарческом возрасте). Затухание реактивного глиоза при воздействии в зрелом возрасте менее выражено, чем в эксперименте 1, в предстарческом - отсутствует. Повышение плотности астроцитов в ростральном потоке максимально в эксперименте на 30-суточных животных.

Снижение численной плотности NeuN+ клеток после введения капсаицина свидетельствует о его генерализованном нейротоксическом эффекте, данный тезис получает всё большее признание в последние годы [9]. Разница в относительных значениях между группами «эксперимент 1», «эксперимент 2» и «эксперимент 3» свидетельствует о более высокой чувствительности нейронов инфантильных крыс к токсину. В этом возрасте токсин не просто резко снижает плотность интактных нейронов, но и необратимо влияет на возрастную динамику этого параметра. У 180 суточных крыс нейроны обонятельной луковицы более устойчивы к подобным воздействиям, а у 540 суточных крыс токсин усугубляет течение возрастных дегенеративных процессов, нарушая их направленности.

Динамика численной плотности астроцитов в слоях ОЛ при введении капсаицина однотипна и синхронизирована с показателем относительной плотности интактных нейронов. Плотность клеток максимально увеличивается к 30 суткам эксперимента, что соответствует длительности острой фазы реактивного глиоза (4-5 недель). Предполагаемая функция реактивного глиоза: фагоцитоз погибших зрелых клеток, фагоцитоз избыточных мигрирующих нейробластов и обеспечение миграции. Эти показатели вместе с данными о выработке астроцитами факторов подавления апоптоза говорит об их положительной роли в адаптации и компенсации после нейротоксического воздействия [12]. К концу эксперимента (60 сутки) плотность астроцитов в инфантильном возрасте практически возвращается к уровню контрольной группы, а в зрелом – остаётся на высоком уровне. Это может свидетельствовать о роли астроцитов в формировании рубцовой ткани на поздних стадиях реактивного глиоза [11].

Компенсаторные реакции глиоцитов осуществляются двумя путями: активацией миграции астроцитарных предшественников по ростральному потоку и пролиферацией астроцитов (глиозом) в гранулярном слое ОЛ. В эксперименте на крысах инфантильного возраста наблюдается резкая активизация глиогенеза и фазное проявление реактивного глиоза, имеющего тенденцию к затуханию. В эксперименте на зрелых животных глиогенез активизируется слабее, глиоз развивается в большей степени и является необратимым. У крыс предстарческого возраста компенсация путем глиогенеза резко ограничена и токсическое воздействие усугубляет выраженность дегенеративных изменений.

Выводы. В результате введения капсаицина

крысам в обонятельных луковицах развивается выраженный нейродистрофический процесс со снижением количества интактных зрелых нейронов.

Нейродистрофический процесс имеет свою специфику в зависимости от возраста животного, слоя обонятельной луковицы, однако, общая динамика одинакова: максимальная гибель нейронов отмечается на 15-30 сутки эксперимента.

Вследствие гибели нейронов наблюдается компенсаторная реакция астроглии, направленность которой определяется возможностью активизации глиогенеза путем миграции предшественников и пролиферации зрелых астроцитов. Именно возраст животного во многом определяет соотношение путей развития компенсаторного процесса и обратимость повреждения.

Литература / References

1. Алексеева О.С., Гусельникова В.В., Безнин Г.В., Коржевский Д.Э. Перспективы использования ядерного белка NeuN в качестве показателя функционального состояния нервных клеток у позвоночных // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2015. Т. 51, №5. С. 313–323 / Alekseeva OS, Gusel'nikova VV, Beznin GV, Korzhevskii DE. Perspektivy ispol'zovaniya yadernogo belka NeuN v kachestve pokazatelya funktsional'nogo sostoyaniya nervnykh kletok u pozvonochnykh [Prospects for the application of NeuN nuclear protein as a marker of the functional state of nerve cells in vertebrates]. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2015;51(5):357-69. Russian.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с. / Glantz S. Mediko-biologicheskaya statistika [Primer of biostatistics]. Moscow: Praktika; 1998. Russian.
3. Гусельникова В.В., Коржевский Д.Э. NeuN – нейрональный ядерный антиген и маркер дифференцировки нервных клеток // Acta Naturae. 2015. Т. 7, № 2(25). С. 46–51 / Gusel'nikova VV, Korzhevskiy DE. NeuN – neuronal'nyu yadernyy antigen i marker differentsirovki nervnykh kletok [NeuN - neuronal nuclear antigen and a differentiation marker of nerve cells]. Acta Naturae. 2015;7(25):46-51. Russian.
4. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа, 1983. 383 с. / Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zahariya EA, Zapadnyuk BV. Laboratornyye zhivotnyye. Razvedenie, sodержanie, ispol'zovanie v eksperimente [Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment]. Kiev: Vishcha shkola; 1983.
5. Знаткова О.А., Варенцов В.Е., Румянцева Т.А., Пожилов Д.А. Патент № 2674086 С1 Российской Федерации, МПК G09B 23/28, A61K 31/16, A61P 25/00. Способ моделирования нейродегенеративного заболевания у половозрелых лабораторных крыс: № 2018110503 : заявл. 23.03.2018 : опубл. 04.12.2018 / заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации / Znatkova OA, Varentsov VE, Rumyantseva TA, Pozhilov DA. G09B 23/28, A61K 31/16, A61P 25/00 Patent № 2674086 C1 Russia, Method of modeling neurodegenerative diseases in adult laboratory rodents; 2018. Russian.
6. Коржевский Д.Э., Отеллин В.А. Иммуноцитохимическое выявление астроцитов в срезах головного мозга в сочетании с окраской по Ниссля // Морфология. 2004. Т. 125, №3. С. 100–102 / Korzhevskiy DE, Otellin VA. Immunocitohimicheskoe vyavlenie astrocitov v srezah golovnogo mozga v sochetanii s okrasokoj po Nisslyu [Immunocytochemical detection of astrocytes in brain sections in combination with Nissle staining]. Morfologiya. 2004;125(3):100-2. Russian.

7. Коржевский Д.Э., Петрова Е.С., Кирик О.В., Отеллин В.А. Оценка дифференцировки нейронов в эмбриогенезе крысы с использованием иммуноцитохимического выявления даблкортина // Морфология. 2008. Т. 133, №4. С. 7–10 / Korzhevskij DE, Petrova ES, Kirik OV, Otellin VA. Ocenka differencirovki neuronov v embriogeneze krysy s ispol'zovaniem immunocitohimicheskogo vyavleniya dabl'korta [Evaluation of neuronal differentiation in rat embryogenesis using immunocytochemical detection of doublecortin]. Morfologiya. 2008;133(4):7-10. Russian.

8. Пожилов Д.А., Румянцева Т.А., Варенцов В.Е., Москаленко А.В. GFAP и DCX в обонятельных луковицах и ростром миграционном потоке у крыс разного возраста. Одноразовские морфологические чтения. Воронеж: "Научная книга", 2018. С. 213–216 / Pozhilov DA, Rumyantseva TA, Varentsov VE, Moskalenko AV. GFAP I DCX v obonyatel'nykh lukovicach i rostral'nom migracionnom potoke u krys raznogo vozrasta. Odnoralovskie morfologicheskie chteniya [GFAP and DCX in olfactory bulbs and rostral migration flow in rats of different ages. Odnoralov morphological readings]. Voronezh: "Nauchnaya kniga"; 2018. Russian.

9. Пожилов Д.А., Москаленко А.В., Накибулла Д.А. Морфофункциональные особенности нейродистрофического процесса в обонятельной луковице крыс инфантильного возраста. Современные проблемы морфологии: Материалы научной конференции, посвященной памяти академика РАН, профессора Льва Львовича Колесникова, Москва, 10 декабря 2020 года. Москва: Издательско-полиграфический центр "Научная книга", 2020. С. 182–186 / Pozhilov DA, Moskalenko AV, Nakibulla DA. Morfofunktsional'nye osobennosti nejrodistroficheskogo processa v obonyatel'noj lukoviche krys infantil'nogo vozrasta. Sovremennyye problemy morfologii : Materialy nauchnoj konferencii, posvyashchennoj pamyati akademika RAN, professora L'va L'vovicha Kolesnikova [Morphofunctional features of the neurodystrophic process in the olfactory bulb of infantile age rats. Modern problems of morphology: Materials of the scientific conference dedicated to the memory of Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor Lev Lvovich Kolesnikov, Moscow, December 10, 2020]. Moscow: "Nauchnaya kniga"; 2020. Russian.

10. Ярыгин Н.Е., Ярыгин В.Н. Патологические и приспособительные изменения нейрона. М.: Медицина, 1973. 190 с. / Yarygin NE, Yarygin VN. Patologicheskie i prisposobitel'nye izmeneniya nejrona [Pathological and adaptive changes in the neuron]. Moscow: Medicina; 1973. Russian.

11. Buffo A., Rite I., Tripathi P., Lepier A., Colak D., Horn A.-P., Mori T., Götz M. Origin and progeny of reactive gliosis: A source of multipotent cells in the injured brain // PNAS. 2008. Vol. 105, №9. P. 3581–3586 / Buffo A, Rite I, Tripathi P, Lepier A, Colak D, Horn A-P, Mori T, Götz M. Origin and progeny of reactive gliosis: A source of multipotent cells in the injured brain. PNAS. 2008;105(9):3581-6.

12. Freeman M.R. Specification and morphogenesis of astrocytes // Science. 2010. Vol. 330, №6005. P. 774–778. DOI: 10.1126/science.1190928 / Freeman MR. Specification and morphogenesis of astrocytes. Science. 2010;330(6005):774-8. DOI: 10.1126/science.1190928.

13. Hidenori Tabata. Diverse subtypes of astrocytes and their development during corticogenesis. Front. Neurosci, 2015 / Hidenori Tabata. Diverse subtypes of astrocytes and their development during corticogenesis. Front. Neurosci; 2015.

14. Lledo P.M., Valley M. Adult Olfactory Bulb Neurogenesis // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016. Vol. 8, №8. P. a018945 / Lledo PM, Valley M. Adult Olfactory Bulb Neurogenesis. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016;8(8):a018945.

15. Shetty A.K., Hattiangady B., Rao M.S., Shuai B. Deafferentation enhances neurogenesis in the young and middle aged hippocampus but not in the aged hippocampus // Hippocampus. 2011. Vol. 21, №6. P. 631–646. DOI: 10.1002/hipo.20776 / Shetty AK, Hattiangady B, Rao MS, Shuai B. Deafferentation enhances neurogenesis in the young and middle aged hippocampus but not in the aged hippocampus. Hippocampus. 2011;21(6):631-46. DOI: 10.1002/hipo.20776.

Библиографическая ссылка:

Пожилов Д.А., Румянцева Т.А., Накибулла Д.А., Агаджанова Л.С. Реакция астроцитарной глии на острое нейротоксическое воздействие у крыс разного возраста // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 78–82. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-78-82. EDN CTRYFZ.

Bibliographic reference:

Pozhilov DA, Rumyantseva TA, Nakibulla DA, Agadzhanova LS. Reaktsiya astrotsitarnoy glii na ostroe neyrotoksicheskoe vozdeystvie u krys raznogo vozrasta [Response of astrocytic glia to acute neurotoxic effect in rats of different ages]. Journal of New Medical Technologies. 2022;3:78-82. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-78-82. EDN CTRYFZ. Russian.

УДК: 575.1 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-83-90 EDN NEZJKD



ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК И КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. ТОРГУНАКОВА^{*,**}, В.И. МИНИНА^{*,**}, А.Н. ГЛУШКОВ^{*}, О.А. СОБОЛЕВА^{*,**},
Е.А. АСТАФЬЕВА^{*}, А.А. ЯКОВЛЕВА^{**}, В.Ю. БУСЛАЕВ^{*}, Я.А. САВЧЕНКО^{*,**}, М.Л. БАКАНОВА^{*}

^{*}Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт экологии человека
Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук»,
Советский пр., д. 18, г. Кемерово, 650099, Россия

^{**}Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Кемеровский государственный университет», Красная ул., д. 6, г. Кемерово, 650000, Россия,
e-mail: A.VRyzhkova@yandex.ru

Аннотация. Рак молочной железы – одно из самых распространенных злокачественных новообразований среди женщин. Согласно данным литературы, известно более 1000 различных мутаций генов, способствующих возникновению рака молочной железы. **Цель исследования** – изучение полиморфизма генов репарации ДНК и клеточного цикла в формировании предрасположенности к развитию рака молочной железы. **Материалы и методы исследования.** Для оценки взаимосвязи рака молочной железы с генами репарации и клеточного цикла ДНК, был выполнен данный систематический обзор. Поиск научных публикаций для обзора проводился в *Medline* и *PubMed*. **Результаты и обсуждение.** В данном систематическом обзоре обсуждается значимость наиболее распространенных мутаций генов *XRCC1*, *ADPRT*, *hOGG1*, *APEX1*, *XPC*, *ERCC2*, *XRCC2*, *XRCC3*, *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *NBS1*, *HER2*, *EGFR*, *TP53*, *RB1*, *CHEK2* ассоциированные с риском возникновения рака молочной железы. **Заключение.** Результаты найденных исследований подтверждают связь генов репарации и клеточного цикла ДНК с риском возникновения рака молочной железы. Это дает возможность расширить знания о представленных полиморфизмах генов предрасполагающих к развитию рака молочной железы и может быть использовано в качестве маркеров данного заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, гены репарации, мутации, гены клеточного цикла, *XRCC1*, *ADPRT*, *hOGG1*, *APEX1*, *XPC*, *ERCC2*, *XRCC2*, *XRCC3*, *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *NBS1*, *HER2*, *EGFR*, *TP53*, *RB1*, *CHEK2*.

STUDYING THE ROLE OF DNA REPAIR GENE POLYMORPHISM AND THE CELL CYCLE IN FORMATION OF PREDISPOSITION TO THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER

A.V. TORGUNAKOVA^{*,**}, V.I. MININA^{*,**}, A.N. GLUSHKOV^{*}, O.A. SOBOLEVA^{*,**}, E.A. ASTAFIEVA^{*}, A.A. YAKOVLEVA^{*},
V.Yu. BUSLAEV^{*}, Y.A. SAVCHENKO^{*,**}, M.L. BAKANOVA^{*}

^{*}Federal State Budgetary Institution of Science "Institute of Human Ecology of the Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Sovetsky Ave., 18, Kemerovo, 650099, Russia

^{**}Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Kemerovo State University",
Krasnaya St., 6, Kemerovo, 650000, Russia, e-mail: A.VRyzhkova@yandex.ru

Abstract. Breast cancer is one of the most prevalent malignant disorders in women. According to scientific literature data, there are over 1000 different gene mutations that can promote breast cancer development. **The research purpose** was to explore the role of DNA repair gene polymorphism and cell cycle in formation of predisposition to the development of breast cancer. **Materials and research methods.** To assess the relationship of breast cancer with DNA repair and cell cycle genes, this systematic review was performed. Research publications for review were searched in *Medline* and *PubMed*. **Results and its discussion.** In this systematic review the most widespread gene mutations in *XRCC1*, *ADPRT*, *hOGG1*, *APEX1*, *XPC*, *ERCC2*, *XRCC2*, *XRCC3*, *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *NBS1*, *HER2*, *EGFR*, *TP53*, *RB1*, *CHEK2* genes increasing risk to breast cancer development have been represented. **Conclusions.** The results of the found studies confirm the relationship of DNA repair genes and the cell cycle with the risk of breast cancer. This makes it expand knowledge of the presented polymorphisms of genes predisposing to the development of the breast cancer, and can be used as markers of this disease.

Keywords: breast cancer, DNA repair genes, mutations, DNA cell cycle genes, *XRCC1*, *ADPRT*, *hOGG1*, *APEX1*, *XPC*, *ERCC2*, *XRCC2*, *XRCC3*, *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *NBS1*, *HER2*, *EGFR*, *TP53*, *RB1*, *CHEK2*.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемыми распространенным онкологическим заболеванием среди женщин во всем мире. Около 1,7 млн. новых случаев РМЖ регистрируется ежегодно, главной проблемой общественного здравоохранения. Самые высокие показатели заболеваемости в США, средние значения в странах Европы и России, в странах Азии и Африки РМЖ регистрируется редко [4].

Как известно, большое количество разных генов вовлекается в развитие опухолей, которые регулируют механизмы клеточной пролиферации, репарации ДНК, клеточного старения, апоптоза и хромосомной стабильности. Важную роль в возникновении указанных выше свойств трансформированных клеток играют гены контроля клеточного цикла (КЦ) [6].

При наличии мутаций в генах, ответственных за репарацию и удаление поврежденных нитей ДНК,

происходит накопление мутантных участков ДНК, кодирующих формирование клеток с патологическим геномом. Эти клетки ускользают из-под контроля системы апоптоза, имеют тенденцию к быстрому росту и поддерживают свое существование, несмотря на их функциональную неполноценность [10].

На сегодняшний день в России, существуют панели, направленные на выявление мутаций. Такие панели используются для выявления носительства мутантных генов и оценки риска развития РМЖ. Проводится это исследование методом *секвенирования следующего поколения (NGS)* со 100-кратным покрытием. Данное исследование говорит о том, что если у женщины имеются изменения в каком – либо из 26 генов (*ATM, BARD1, BLM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, FANCM, MLH1, MRE11A, MSH6, NBN, NF1, NTHL1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, RECQL, STK11, TP53, XRCC2*) представленных в этой панели, то риск развития РМЖ у нее, в течение жизни, составляет 40-90% [7].

Молекулярно-генетические анализы стали уже неотъемлемой частью практической онкологии, мы решили показать значимость генов репарации и клеточного цикла ДНК в развитии РМЖ для того, чтобы была возможность дополнить список маркеров предрасположенности к данной онкопатологии.

Цель исследования – изучить участие генетических вариантов среди генов, отвечающих, за процессы репарации и контроля клеточного цикла в молекулах ДНК при формировании предрасположенности к развитию РМЖ.

Материалы и методы исследования. Чтобы получить более точную оценку взаимосвязи РМЖ с генами репарации и клеточного цикла ДНК был выполнен данный систематический обзор. Поиск научных публикаций для обзора проводился в *Medline* и *PubMed*. Кроме того, проводился поиск с использованием данных научной электронной библиотеки *elibrary*. Язык публикаций – русский или английский. Используемые ключевые слова для поиска: «*breast cancer*», «*DNA repair genes*», «*DNA cell cycle genes*». В результате поиска по ключевым словам соответствовали критериям включения/исключения 30 исследовательских работ (21 зарубежных и 9 отечественных авторов).

Критерии включения исследований в обзор:

- рандомизированные, контролируемые исследования и обзоры;
- исследования, в которых проводился анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов репарации ДНК;
- работы, отражающие вклад полиморфизма генов репарации и клеточного цикла ДНК: *XRCC1, ADPRT, hOGG1, APEX1, XPC, ERCC2, XRCC2, XRCC3, ATM, BRCA1, BRCA2, NBS1, HER2, EGFR, TP53, RB1, CHEK2*, в формирование риска развития РМЖ.

Критерии исключения исследований в обзор:

- исследования, которые изучали не *Homosapiens*, а другие биологические объекты;
- работы, опубликованные ранее 2010 года;
- зарубежные работы, полный текст которых был опубликован не на английском языке.

Результаты и их обсуждение. Повреждение ДНК может привести к мутациям генов, хромосомным изменениям и геномной нестабильности, которые, как известно, играют роль в иницировании рака. Соответственно, люди со сниженной способностью к репарации ДНК могут иметь повышенный риск возникновения онкологических заболеваний, в том числе и РМЖ. В последние годы было обнаружено и изучено множество полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты репарации ДНК, в связи с предрасположенностью к онкологическим заболеваниям [31].

Экцизионная репарация оснований (ЭРО), является одной из основных систем эукариот, которая необходима для точечного удаления поврежденных оснований ДНК.

XRCC1. Интегральным регулятором ЭРО считается белок, кодируемый геном *XRCC1*, который участвует в восстановлении оснований небольших повреждений, таких как окисленные или восстановленные основания, фрагментированные или аддукты и повреждения, вызванные метилирующими агентами.

Некоторые полиморфные варианты данного гена: *Arg194Trp, Arg280His, Arg399Gln*, – характеризуются изменением конформации белка *XRCC1*, снижающей сродство к многокомпонентному белковому комплексу, участвующему в процессе репарации, уменьшая тем самым активность координатора экцизионной репарации и скорость сборки всего комплекса. По мнению некоторых авторов, определенные полиморфные варианты гена *XRCC1* могут повлиять на индивидуальный риск развития злокачественных новообразований, в том числе РМЖ [9].

Полиморфизм гена *XRCC1 Arg399Gln* расположен в области, кодирующей сайт связывания *PARP*. *PARP* представляет собой семейство белков, содержащий фермент, который обнаруживает разрывы нитей ДНК. Показано, что носители аллеля *XRCC1-399 Gln*-варианта имеют более высокие уровни аддуктов ДНК.

Положительная связь между аллелем *XRCC1-399 Gln* и риском развития РМЖ, наблюдалась в ряде исследований: исследование случай контроль, 280 женщин из Южной Индии ($OR=2,14$ 95% $CI=1,29-3,58$) [13], а также в работе *Kim* с соавт., в которой приняли участие 205 пациенток с диагнозом РМЖ и 205 женщин не имеющих данной онкопатологии ($OR=3,8$ 95% $CI=1,44-10,3$) [23]. В другом исследовании случай ($n=268$) – контроль ($n=245$), женщин, проживающих в Тайване, было показано, что носители аллеля *Arg/Gln* имели повышенный риск РМЖ по сравнению с носителями аллеля *Gln/Gln* гена *XRCC1 Arg399Gln* ($OR=2,56$ 95% $CI=1,28-5,15$) [30]. Для европейской популяции, в

исследовании случай ($n=6062$) – контроль ($n=5864$) была также показана взаимосвязь между аллелем *XRCC1-399 Gln* РМЖ ($OR=1,08$ 95% $CI=0,25-1,22$) [13].

Полиморфизм *XRCC1 Arg280His* лежит между областями ДНК-полимеразы β и *PARP*. Предполагается, что вариант аллеля *280His* предполагает повышенную чувствительность к мутагенами связан с риском развития рака молочной железы [30]. Метаанализ 11,957 пациентов с РМЖ и 14,174 не имеющих онкопатологии женщин, из 38 исследований случай-контроль, в общей популяции, показал, взаимосвязь с риском возникновения РМЖ для комбинированных вариантных генотипов *His/His+Arg/His* гена *XRCC1 Arg280His* по сравнению с генотипом *Arg/Arg* ($OR=1,19$ 95% $CI=1,00-1,42$) [18].

ADPRT (адениндирифосфатрибозилтрансфераза) относится к семейству поли АДФ-рибозополимераз 1 (*poly (ADP-ribose) polymerase (PARP1)*), наряду с *XRCC1*, является ключевым белком ЭРО. Замена *ADPRT Val762Ala* связывается со снижением функциональной активности белка и повышенной предрасположенностью к развитию некоторых форм рака. По данным литературы, риск развития РМЖ у европеоидов ($n=752$), в исследовании случай-контроль, был значительно связан с генотипом *ADPRT – 762Val* ($OR=1,45$; 95% $CI=1,03-2,03$) [32].

hOGG1. Образование окисленной формы гуанина (8-гидроксигуанин – *охоG*) с высокой частотой приводит к замене *GC-AT*. У человека репарацию 8-гидроксигуанина осуществляет *оксогуанин-гликозилаза человека 1 (hOGG1)*, данный белок играет ключевую роль в сохранении целостности генома и предотвращении развития рака [35]. Ген *hOGG1* является высоко полиморфным, эпидемиологические исследования связывают *однонуклеотидные полиморфизмы (SNP)* данного гена с риском развития онкологических заболеваний, в том числе и РМЖ.

По мнению некоторых авторов полиморфный вариант гена *hOGG1 Ser326Cys* ассоциирован с раком молочной железы исследование случай-контроль ($n=205$) ($OR=2,87$) [23], (*Cys/Cys* по сравнению с *Ser/Ser*: $OR=1,157$, 95% $CI=1,013-1,321$, $p=0,011$; *Cys/Cys* против *Ser/Cys+Ser/Ser*: $OR=1,113$, 95% $CI=1,009-1,227$, $p=0,014$) метаанализ 17 исследований случай ($n=9040$) – контроль ($n=10042$) [27], ($OR=2,05$, 95% $CI=1,14-3,69$) исследование случай ($n=268$) – контроль ($n=245$), проживающих женщин в Тайване [30]. *Kashifi* и др. в своем метаанализе также показали наиболее значимые полиморфные варианты гена *hOGG1* ассоциированные с РМЖ *rs1473614070* ($OR=3,80$ 95% $CI=1,67-8,66$), *rs55846930* ($OR=14,65$ 95% $CI=1,95-109,90$), *rs1575221735* ($OR=28,85$ 95% $CI=3,87-207,7$), *rs189302500* ($OR=12,85$ 95% $CI=3,97-41,56$), *rs373826669* ($OR=16,85$ 95% $CI=2,26-125,53$), *rs1052133* ($OR=18,45$ 95% $CI=2,49-136,99$) [22].

APEX1. Как известно, *APEX1* является фермен-

том, ограничивающим скорость в процессе эксцизионной репарации оснований и ответственным за восстановление ДНК и защиту клеток от действия эндогенных и экзогенных факторов. Продукт гена *APEX1*, локализованного *14q11.2-q12*, разрезает соседнюю с AP-сайтом фосфодиэфирную связь со стороны 5' конца цепи.

По мнению *Al Mutairi* с соавт., ген *APEX1Asp148Glu* может вызывать изменения в структуре белка и связан с риском рака молочной железы [26]. При анализе ассоциаций гена *APE1Asp148Glu* в исследовании случай ($n=268$) – контроль ($n=245$), обнаружена повышенная значимость для генотипа *Glu/Glu* по сравнению с генотипом *Asp/Asp* ($OR=0,65$ 95% $CI=0,38-0,94$) для женщин азиатской популяции [30].

В когортном исследовании *Al Mutairi* и др. распределение трех генотипов *Asp/Asp*, *Asp/Glu* и *Glu/Glu* в кодоне 148 гена *APEX1* значительно отличалось между контрольной группой ($n=100$), и больными РМЖ ($n=100$) $\chi^2=9,44$, $df=2$, $p=0,0089$). Гетерозиготы *Asp/Glu* ($OR=2,20$ 95% $CI=0,99-4,87$) и гомозиготный вариант *Glu/Glu* ($OR=3,58$ 95% $CI=1,55-8,24$) показали значительно более высокий риск у больных раком молочной железы, по сравнению с контролем. Частота аллеля *Glu rs1130409* у больных раком молочной железы была выше, чем в контрольной группе ($OR=1,89$; $\chi^2=9,85$; $p=0,0017$) [26].

Рассмотрим несколько примеров *эксцизионной репарации нуклеотидов (ЭРН)*. Она включает более 30 белков, участвующих в репарации объемных химических аддуктов ДНК, пиримидиновых димеров и других повреждений.

XpC. Аллельный вариант *XpC939Gln* связывается с большинством источников со сниженной функциональной активностью фермента, также у носителей данного аллеля, обнаружена взаимосвязь с онкологическими заболеваниями в том числе и РМЖ [25].

Malik и др. сообщили о найденных ассоциациях в исследовании случай ($n=493$) – контроль ($n=387$) некоторых полиморфизмов *XPC rs2228001 – A>C* ($OR=3,8$ 95% $CI 1,9-7,6$) и *rs2733532-C > T* ($OR=2,6$ 95% $CI 1,4-5,03$), связанных с риском развития РМЖ [25]. Также в исследовании случай-контроль других авторов, полиморфизм *PAT-/+* гена *XPC* был связан с увеличением риска РМЖ ($p<0,05$), частота аллеля *XPCPAT+* у больных с РМЖ ($n=200$) была значительно выше, чем у здоровых лиц ($n=200$) ($OR=0,56$ 95% $CI 0,40-0,77$) [28]. По данным *Yang* (2012) и других частота генотипа *TT Ala499Val* ($OR= 1,575$ 95% $CI=1,104-2,245$; $P=0,012$) и генотипа *AC Lys939Gln* ($OR=1,330$ 95% $CI=1,045-1,694$; $P=0,020$) гена *XpC*, значительно увеличивают риск развития РМЖ. О повышенном риске возникновения РМЖ говорят и исследования *He, B.-Set. al.* (2016), проведенные в китайской популяции *XPC rs2228000* ($OR=1,39$ 95% $CI=1,13-1,72$, $p=0,002$).

XPD/ERCC2. *XPD* или *ERCC2* является одним из

наиболее важных генов, он располагается на хромосоме *19q13.3* и участвует в пути эксцизионной репарации нуклеотидов. Связь между полиморфизмами генов *XPDAsp312Asn (G312A)* и *Lys751Gln(A429C)* с риском РМЖ довольно широко изучается.

По данным метаанализа, проведенного *Yulan Yan* с соавт., была обнаружена значительная связь между полиморфизмом *Lys751Gln* и риском РМЖ у всех генетических моделей в общей популяции (С против А: $OR=1,10$, $95\% CI=1,04-1,17$, $P=0,002$; СС против АА: $OR=1,17$, $95\% CI=1,06-1,30$, $P=0,003$; АС против АА: $OR=1,06$, $95\% CI=1,01-1,12$, $P=0,032$; СС против АС/АА: $OR=1,17$, $95\% CI=1,04-1,32$, $P=0,009$; СС/АС против АА: $OR=1,07$, $95\% CI=1,02-1,12$, $P=0,005$) [41].

Также исследование случай (n=450) – контроль (n=430) китайской популяции *He, B.-S et. al.* 2016 показало увеличение риска РМЖ гена *ERCC2/XPDRs50872* ($OR=1,32$ $95\% CI=1,04-1,67$, $p=0,021$). При изучении женщин южной Индии *Samson, M. et.al.* 2011 результаты показали, что генотип *XPDGln/Gln* был в значительной степени связан с повышенным риском РМЖ ($OR=1,75$; $95\% CI=1,02-2,80$), особенно у пациенток в менопаузе ($OR=2,6$; $95\% CI=1,33-4,79$).

Значительно повышенный риск РМЖ у представителей европеоидной расы показал аллель *715Q* гена *XPDK715Q* ($OR=1,05$ $95\% CI=1,00-1,11$) при исследовании случай (n=11362) – контроль (n=10622), кроме того, полиморфизм гена *XPDD312N* в аналогичном исследовании случай (n=9010) – контроль (n=9873), также повлиял на предрасположенность к РМЖ ($OR=0,53$ $95\% CI=0,32-0,90$, $p=0,02$) [20].

Гетерозиготный генотип *rs238416 GA* в сочетании с генотипами *rs238416 (GA+AA)* показал значительную связь с предрасположенностью к раку молочной железы ($p<0,01$, $OR=0,29$, $95\% CI=0,15-0,54$) у представителей азиатской популяции *Wang, T. et.al.* 2014.

Гомологичная рекомбинация (ГР) – еще одна система репарации ДНК, она играет важную роль для точной репарации двуниевых разрывов, которые могут приводить к летальным повреждениям клетки. В конце S-фазы – начале G2-фазы клеточного цикла – происходит ГР, включает в себя репликацию одноцепочечных нитей ДНК с использованием интактной цепи в качестве матрицы. Как известно, ГР имеет важное значение в геномной стабильности – нарушение функциональной активности белков, участвующих в данном виде репарации, приводит к развитию разного рода онкологических заболеваний, включая РМЖ [5]. Происходит репарация двуниевых разрывов ДНК в разные периоды клеточного цикла, остановка в которых приводит к возрастанию эффективности всего процесса репарации.

XRCC2 и XRCC3. Ферменты *XRCC2* и *XRCC3* принимают участие в репарации двуниевых разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. Как известно, при репарации двуцепочечных разрывов ДНК *XRCC3* взаимодействует с *RAD51C* и *RAD51D*, дефекты в этом гене

увеличивают риск РМЖ и предрасполагают к развитию других злокачественных новообразований.

Исследование, проведенное методом случай (n=1109) – контроль (n=1177) женщин в возрасте от 40 до 70 лет, проживающих в Западной Индии *Kinjal D. et.al.* 2017, показало статистически значимое увеличение частоты встречаемости генотипа *Arg/His* гена *XRCC2 Arg188Hisrs3218536* в группе больных РМЖ ($p=0,04$). Также обнаружена взаимосвязь между полиморфизмом данного гена и риском развития РМЖ у следующих генетических моделей: *Arg/Arg* против *Arg/His* ($OR=3,2$, $95\% CI=1,09-9,36$, $p=0,03$); *Arg/Arg* против *Arg/His+His/His* ($OR=2,83$ $95\% CI=1,03-7,74$, $p=0,04$).

По результатам работы случай – контроль (n=70) *Smolarz* с соавт., были получены следующие данные: частота встречаемости генотипов *Arg/His* ($OR=0,30$ $95\% CI=1,10-0,86$, $p=0,04$) и *His/His* ($OR=6,25$ $95\% CI=2,38-16,39$, $p=0,0003$) гена *XRCC2 Arg188Hisrs3218536* у больных РМЖ статистически отличалась от здоровых носителей данного генотипа [33].

Метаанализ проведенный *He* с соавт. 2012 г. предполагает, что вариант гена *XRCC3 Thr241Met* связан с риском возникновения РМЖ ($OR=1,10$ $95\% CI=1,03-1,16$). Используя метод случай (n=156) – контроль (n=150), *Qureshi* с соавторами показали, что частоты генотипов *Thr/Met* ($OR=2,88$; $95\% CI=1,02-8,14$; $p<0,02$) и *Met/Met* ($OR=1,46$; $95\% CI=0,89-2,40$; $p<0,04$) гена *XRCC3 Thr241Met* были значительно выше в группе больных РМЖ по сравнению со здоровыми женщинами, проживающими в Пакистане. Что касается гена *XRCC2 Arg188His* в данном исследовании было выявлено увеличение частоты встречаемости генотипа *Arg/His* ($OR=1,6$; $95\% CI=0,73-3,50$; $p<0,03$) [29].

АТМ. Одним из важных репаративных белков считается АТМ, запускающий последовательный каскад фосфорилирования эффекторных белков – продуктов генов *CHEK1/2*, *TP53*, *BRCA1/2*, что вызывает остановку клеточного цикла и ведет клетку по пути репарации ДНК или по пути апоптоза.

Johnson с соавт. 2007 показали значимую ассоциацию гена *ATM rs1800057* ($OR=1,30$; $95\% CI=1,50-1,58$; $p<0,015$) с риском возникновения РМЖ в исследовании случай (n=473) – контроль (n=2463) [21]. В исследованиях других авторов *Zhang, B. et.al.* 2011 также была обнаружена взаимосвязь гена *ATM Glu1978X* ($OR=4,56$ $95\% CI=1,35-15,42$; $p=0,015$) и *ATM Pro1054Arg* ($OR=1,20$ $95\% CI=1,01-1,44$; $p=0,038$) с РМЖ. По данным литературы, для европеоидной популяции было показано, что у женщин в опытной группе (n=443) полиморфизм гена *ATM Val2424Gly* ($OR=2,8$ $95\% CI=2,2-3,7$) статистически значимо выше по сравнению с женщинами группы контроля (n=521), это говорит о том, что данный полиморфизм играет важную роль в предрасположенности к РМЖ [17]. А также, описательный обзор, проведенный *Jerzak* и других, говорит о том, что *ATM V2424G* ($OR=11,0$ 95%

$CI=1,42-85,7$; $p=0,0012$), имеет достаточно высокие значения риска возникновения РМЖ [19].

NBS1. Ген *NBS1* активирует белковые молекулы, ответственные за остановку клеточного цикла и индукцию апоптоза, регулируя, таким образом, пролиферацию клеток. Однако пенетрантность мутаций гена *NBS1* может сильно варьировать, даже если он принимает участие в одном и том же молекулярном процессе в клетке.

Метаанализ, проведенный, в исследовании случай-контроль восточноевропейских популяций, показал связь *NBS1 657del5* ($OR=2,7$ 95% $CI=1,9-3,7$) с РМЖ [17]. А также, по данным литературы, известно, что носительство мутации *657del5* в гене *NBS1* ($OR=2,63$ 95% $CI=1,7-3,93$) наблюдается преимущественно у славян и ассоциировано с промежуточным риском развития РМЖ [15].

BRCA1/2. Как известно, *BRCA1* – опухолевый супрессор, который способен связывать рецептор эстрогенов, сдерживая избыточную пролиферацию эстрогензависимых органов, в том числе и клеток молочной железы. Инактивация гена *BRCA1* объясняет, очевидно, возникновение опухолей именно молочной железы и яичника. Мутации в генах *BRCA1/2* обуславливают 20-50% наследственных форм РМЖ у женщин, в частности женщины-носительницы мутаций в этих генах обладают «фатально» увеличенным риском развития карцином молочной железы и яичников. На сегодняшний день известно порядка одной тысячи различных мутаций генов *BRCA1/2*, ассоциированных с раком молочной железы.

Анализ 22 исследований 8136 женщин, имеющих в семейной истории заболевания РМЖ, 500 из них носители патологического генотипа *BRCA*, показал, что кумулятивный риск развития РМЖ к 70 годам равен 65% у женщин с мутацией *BRCA1* и 45% с мутацией *BRCA2* [1].

В своей работе *Johnson* и др. показали ассоциации некоторых полиморфизмов гена *BRCA1 rs1799950* ($OR=1,31$ 95% $CI=1,14-1,51$; $p=0,0002$), *rs4986850* ($OR=1,73$ 95% $CI=1,04-2,68$; $p=0,017$) и *rs2227945* ($OR=1,21$ 95% $CI=1,04-1,40$; $p=0,014$) в общей популяции для женщин с РМЖ ($n=47522$) и здоровых лиц ($n=50475$), связанных с риском развития данного заболевания [21]. В одном из исследований проведенных *Baretta et. al.* 2016 с соавторами, выявили, что носители мутаций *BRCA1/2* представляют более высокий риск смертности от РМЖ ($OR=1,82$ 95% $CI=1,05-3,16$), в отличие от лиц не имеющих данной мутации.

Гены контроля клеточного цикла играют в развитии и возникновении трансформированных клеток одну из важнейших ролей. Данную систему принято условно подразделять на два семейства. Первое семейство, так называемые «протоонкогены» – обеспечивают стимуляцию клеточных делений. Второе семейство «антионкогены» или «супрессоры опухолевого роста» – подавляют клеточные деления.

К протоонкогенам относятся гены сигнальной трансдукции, запускающие клеточный цикл [6].

HER2 кодируется протоонкогеном *ERBB2*, в структуре которого могут развиваться соматические мутации, при образования опухоли. *HER2* – трансмембранный рецептор, располагается на хромосоме *17p12*, выполняет такие функции как: стимуляция пролиферации, стимуляция миграции, стимуляция инвазивной раковой опухоли, т.е. генетическая амплификация *HER2* – важный фактор в развитии опухоли [40].

По данным метаанализа, проведенного *Thanh* с соавт. при исследовании женщин с РМЖ ($n=11749$), и здоровых доноров ($n=8105$) общей популяции, была показана взаимосвязь гена *HER2 Ile655Val* с риском возникновения РМЖ. А также носители генотипа *Val (Ile/Val u Val/Val)* гена *HER2 Ile655Val* доминантной модели ($OR=1,21$ 95% $CI=1,06-1,38$) имели повышенный риск РМЖ [36].

Полиморфизм гена *ERBB2 655* был значительно связан с РМЖ в популяциях во всем мире ($OR=1,12$ 95% $CI=1,01-1,24$) и в популяциях европеоидов ($OR=1,14$ 95% $CI=1,00-1,31$) по данным работы, проведенной *Wang* с соавт. [37].

EGFR. Ген *EGFR* располагается на хромосоме *7p11.2*, кодирует трансмембранный рецептор эпидермального фактора роста. Активация данного гена стимулирует опухолевую прогрессию путем усиления пролиферации, метастазирования, ангиогенеза и ингибирования апоптоза. По данным литературы известно, что мутации в гене *EGFR* связывают с трижды негативным раком молочной железы [8].

Связь между полиморфизмами гена *EGFR (rs11770531 TT: OR=0,56 95% CI=0,37-0,84)*; (*rs2293348AA: OR=1,20 95% CI=1,04-1,38*) и предрасположенностью к РМЖ была обнаружена в работе *Connor* с соавт. в исследовании белых женщин случай ($n=1177$) – контроль ($n=1335$) [14].

Антионкогены, или супрессоры опухолевого роста обеспечивают запрет на разрастание клеток с разными генетическими мутациями. Антионкогены делятся на две группы: первая «гены-хранители клеточного цикла», например *TP53, Rb* и др. [6].

TP53 расположен на хромосоме *17p13.1*, кодирует белок *p53*. Функция – обеспечение стабильности генома и генетической однородности клеток в целостном организме. Мутации данного гена встречаются при различных злокачественных новообразованиях [2].

Анализ частот генотипов гена *TP53rs1042522* в группе больных РМЖ ($n=96$) и здоровых лиц ($n=96$) в возрасте до 40 лет показал статистически значимые отличия для *CG* ($OR=0,4$ 95% $CI=0,10-0,90$; $p=0,0027$) в исследовании проведенным *Taskinc* соавт., что говорит о повышенном риске возникновения РМЖ у носителей данного генотипа [35]. Метаанализ проведенный *Dakite* с соавт., в котором была оценена

21 публикация с 7841 случаями и 8876 контрольными случаями, показал связь между риском возникновения РМЖ и *TP53 p.Arg72Pro* для доминирующей модели ($OR=1,09$ 95% $CI=1,02-1,16$; $p=0,01$) и аддитивной модели ($OR=1,09$ 95% $CI=1,01-1,17$; $p=0,003$) [16].

RB1. Ген *RB1* локализован на хромосоме *13q14.1.*, кодирует одноименный белок *RB1*. Функция – контроль транскрипции генов, ответственных за клеточное деление. Отсутствие или нарушение деятельности белка *RB1* приводит к сбою регуляции пролиферации, что может привести к опухолевой трансформации клеток [2].

В работе случай ($n=4474$) – контроль ($n=4560$) *Lesueur* с соавт. были получены следующие результаты: выявлена значимость гена *RB1 rs2854344* ($OR=0,82$ 95% $CI=0,41-1,47$; $p=0,007$) и *RB1 rs198580* ($OR=1,40$ 95% $CI=0,31-6,24$; $p=0,018$) с риском РМЖ [24].

«Гены-смотрители стабильности генома» – вторая группа генов антионкогенов. Их функция – контроль и проведение сигнала от поврежденной ДНК к каким-либо эффекторным белкам, запускающим механизмы репарации [6].

CHEK2 участвует в репарации ДНК, остановке клеточного цикла или апоптозе в ответ на повреждение ДНК. Мутации гена *CHEK2* связаны с широким спектром раковых заболеваний, включая и РМЖ. Мутации в гене *CHEK2* увеличивают риск развития РМЖ в 2-3 раза и в 4-5 раз при наличии семейного онкологического анамнеза, что говорит о том, что пенетрантность *CHEK2* мутаций в семьях высокого риска модифицируется другими генетическими нарушениями и/или факторами внешней среды [12].

Метаанализ, проведенный *Easton* с соавт., показывает в восточно-европейских популяциях, связь между полиморфизмом гена *CHEK2 Ile175Thr* ($OR=3,00$ 95% $CI=2,6-3,5$) и РМЖ [17]. *CHEK2 Arg117Gly rs28909982* был связан с развитием РМЖ ($OR=2,03$ 95% $CI=1,10-3,73$; $p=0,003$) у выборки, состоящей из 44 случаев РМЖ и 18 контрольных случаев, все женщины европейского происхождения *Kim, K.-Y. et. al.* 2013.

Для европейской популяции в выборке, состоящей из 158 случаев РМЖ и 142 здоровых лиц, была обнаружена ассоциация между полиморфизмом гена *CHEK2 Arg180Cys rs77130927* ($OR=1,34$ 95% $CI=1,06-1,70$; $p=0,016$) и РМЖ. Также была выявлена взаимосвязь, между *CHEK2 Arg346Cys* ($OR=3,39$ 95% $CI=0,68-16,9$; $p=0,017$) и РМЖ у европеоидов [34]. Исследование женщин из Республики Башкортостан *Bermisheva, M.A. et. al.* 2014, 977 случаев РМЖ и 1069 контрольных случаев, показало доказательства того, что полиморфный вариант гена *CHEK2 del5395* ($OR=13,28$ 95% $CI=1,72-102,33$; $p=0,003$) был связан с РМЖ.

Закключение. В связи с вышеизложенным, можно сказать, что изучение предрасполагающих к развитию данной онкопатологии генов репарации и клеточного цикла ДНК, является приоритетным направлением в исследовании патогенеза РМЖ.

Согласно литературным данным, точная генетическая идентификация формы рака молочной железы с последующей персонифицированной терапией способна снизить смертность пациентов на 90% [3].

Это позволяет рассматривать генетическое тестирование как один из важнейших инструментов для повышения эффективности профилактики и формирования групп риска РМЖ.

Исследование выполнено по государственному заданию (Проект 0286-2022-0008)

Литература / References

1. Будик Ю.А., Крохина О.В., Соболевский В.А., Любченко Л.Н. Генетически обусловленный рак молочной железы: особенности, хирургическая профилактика // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2012. Т. 23, №2 / Budik YuA, Krokhnina OV, Sobolevskiy VA, Lyubchenko LN. Geneticheski obuslovlennyy rak molochnoy zhelezy: osobennosti, khirurgicheskaya profilaktika [Genetically determined breast cancer: features, surgical prophylaxis]. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN. 2012;23(2). Russian.
2. Гамисония А.М. Ген TP53, RB1: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия, 2019. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/TP53> / Gamisonia AM. Gen TP53, RB1: [Electronic resource]. GENOKARTA Geneticheskaya entsiklopediya; 2019. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/TP53>. Russian.
3. Гимаева П.Р., Куприянова Е.А., Габелко Д.И. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 как этиологический фактор наследственного рака молочной железы // Вестник современной клинической медицины. 2020. Т. 13, вып. 4. С. 39–43 / Gimaeva RR, Kupriyanova EA, Gabelko DI. Mutatsii v genakh BRCA1 i BRCA2 kak etiologicheskii faktor nasledstvennogo raka molochnoy zhelezy [Mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes as an etiological factor in hereditary breast cancer]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2020;13(4):39-43. Russian.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. / Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P. A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2017. Russian.
5. Кипень В.Н., Снытков Е.В., Мельнов Е.В. Роль генов XRCC1, XRCC3 и PALB2 в генезе рака молочной железы // Экологический вестник. 2015. № 1 / Kipen' VN, Snytkov EV, Mel'nov EV. Rol' genov XRCC1, XRCC3 i PALB2 v geneze raka molochnoy zhelezy [The role of XRCC1, XRCC3 and PALB2 genes in breast cancer genesis]. Ekologicheskii vestnik. 2015;1. Russian.
6. Лаптев С.А., Корженевская М.А., Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетический «портрет» рака молочной железы // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2017. Т. 24, № 2. С. 12–22 / Laptev SA, Korzhenevskaya MA, Imyanitov EN. Molekulyarno-geneticheskii «portret» raka molochnoy zhelezy [Molecular genetic "portrait" of breast cancer]. Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova. 2017;24(2):12-22. Russian.
7. Медико-генетический центр (лаборатория молекулярной патологии). [Электронный ресурс]. URL: [https://genomed.ru/MedicalGeneticsCenter\(LaboratoryofMolecularPathology\)](https://genomed.ru/MedicalGeneticsCenter(LaboratoryofMolecularPathology)). [Elektronnyi resurs]. URL: <https://genomed.ru>. Russian.
8. Меркулов В.О. Ген EGFR [Электронный ресурс]. ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия, 2019. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/EGFR> / Merkulov VO. Gen EGFR [Elektronnyi resurs]. GENOCARD Genetic Encyclopedia; 2019. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/EGFR>. Russian.
9. Ракин С.С., Дмитриева А.И., Новицкий В.В., Кузнецова И.А., Авхименко В.А. Полиморфизм генов репарации ДНК XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 339 и XPD 751 при раке желудка // Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 6. С. 35–39 / Rakitin SS, Dmitrieva AI, Novitskiy VV, Kuznetsova IA, Avkhi-menko VA. Polimorfizm genov reparatsii DNK XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 339 i XPD 751 pri rake zheludka [Polymorphism of DNA repair genes XRCC1

280, XRCC1 194, XRCC1 339 and XPD 751 in gastric cancer]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2011;6:35-9. Russian.

10. Семетейкызы А., Макимбетов Э.К., Исакова Ж.Т., Кудайбергенова И.О., Камарли З.П. Ассоциация генов XRCC1, HMMR с развитием рака молочной железы в кыргызской популяции // Злокачественные опухоли. 2018. Т. 8(4). С. 45–49 / Semeteykyzy A, Makimbetov EK, Isakova ZhT, Kudaybergenova IO, Kamarli ZP. Assotsiatsiya genov XRCC1, HMMR s razvitiem raka molochnoy zhelezy v kyrgyzskoy populatsii [Association of Genes XRCC1, HMMR with the Development of Breast Cancer in the Kyrgyz Population]. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2018;8(4):45-9. Russian.

11. Снигирева Г.П. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы // Альманах клинической медицины. 2019. № 47 (1). С. 54–65 / Snigireva GP. Algoritm molekulyarno-geneticheskogo obsledovaniya dlya vyyavleniya nasledstvennogo BRCA-assotsirovannogo raka molochnoy zhelezy [Molecular genetic examination algorithm for the detection of hereditary BRCA-associated breast cancer]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2019;47(1):54–65. Russian.

12. Ansari N., Shahrabi S., Khosravi A., Shirzad R., Rezaeean H. Prognostic Significance of CHEK2 Mutation in Progression of Breast Cancer // *Lab Med*. 2019. Vol. 50, N3. P. 36–41 / Ansari N, Shahrabi S, Khosravi A, Shirzad R, Rezaeean H. Prognostic Significance of CHEK2 Mutation in Progression of Breast Cancer. *Lab Med*. 2019;50(3):36-41.

13. Chacko P., Rajan B., Joseph T., Mathew B.S., Pillai M.R. Polymorphisms in DNA repair gene XRCC1 and increased genetic susceptibility to breast cancer // *Breast Cancer Res Treat*. 2005. Vol. 89. P. 15–21 / Chacko P, Rajan B, Joseph T, Mathew BS, Pillai MR. Polymorphisms in DNA repair gene XRCC1 and increased genetic susceptibility to breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;89:15-21.

14. Connor A.E. Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) polymorphisms and breast cancer among Hispanic and non-Hispanic white women: the Breast Cancer // *Breast Cancer Health Disparities Study*. 2013. Vol. 4, N4. P. 235–249 / Connor AE. Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) polymorphisms and breast cancer among Hispanic and non-Hispanic white women: the Breast Cancer. *Breast Cancer Health Disparities Study*. 2013;4(4):235-49.

15. Damiola F. Rare key functional domain missense substitutions in MRE11A, RAD50, and NBN contribute to breast cancer susceptibility: results from a Breast Cancer Family Registry case-control mutation-screening study // *Breast Cancer Research*. 2014. Vol. 16. P. 58 / Damiola F. Rare key functional domain missense substitutions in MRE11A, RAD50, and NBN contribute to breast cancer susceptibility: results from a Breast Cancer Family Registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer Research*. 2014;16:58.

16. Diakite B. P.Arg72Pro polymorphism of P53 and breast cancer risk: a meta-analysis of case-control studies // *BMC Med Genet*. 2020. Vol. 21, N1. P. 206 / Diakite B. P.Arg72Pro polymorphism of P53 and breast cancer risk: a meta-analysis of case-control studies. *BMC Med Genet*. 2020;21(1):206.

17. Easton D.F. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 372. P. 2243–2257 / Easton DF. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015;372:2243-57.

18. Hu Z., Ma H., Chen F., Wei Q., Shen H. XRCC1 Polymorphisms and Cancer Risk: A Meta-analysis of 38 Case-Control Studies. *Biology Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2005 / Hu Z, Ma H, Chen F, Wei Q, Shen H. XRCC1 Polymorphisms and Cancer Risk: A Meta-analysis of 38 Case-Control Studies. *Biology Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*; 2005.

19. Jerzak K.J., Mancuso T., Eisen A. Ataxia–telangiectasia gene (ATM) mutation heterozygosity in breast cancer: a narrative review // *Current Oncology*. 2018. Vol. 25, N2 / Jerzak KJ, Mancuso T, Eisen A. Ataxia–telangiectasia gene (ATM) mutation heterozygosity in breast cancer: a narrative review. *Current Oncology*. 2018;25(2).

20. Jiang Z., Li C., Xu Y., Cai S., Wang X Associations between XPD polymorphisms and risk of breast cancer: a meta-analysis // *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010. Vol. 123, N1. P. 205–212 / Jiang Z, Li C, Xu Y, Cai S, Wang X. Associations between XPD polymorphisms and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010;123(1):205-12.

21. Johnson N. Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility // *Human*

Molecular Genetics. 2007. Vol. 16, N9. P. 1051–1057 / Johnson N. Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility. *Human Molecular Genetics*. 2007;16(9):1051-7.

22. Kashif A., Mahjabeen I., Sabir M., Mehmood H., Kayani M.A. OGG1 Mutations and Risk of Female Breast Cancer: Meta-Analysis and Experimental Data *Hindawi. Corporation Disease Markers*, 2015. 16 p. / Kashif A, Mahjabeen I, Sabir M, Mehmood H, Kayani MA. OGG1 Mutations and Risk of Female Breast Cancer: Meta-Analysis and Experimental Data *Hindawi. Corporation Disease Markers*; 2015.

23. Kim S.U. XRCC1 genetic polymorphism and breast cancer risk // *Pharmacogenetics*. 2002. Vol. 12. P. 355–358 / Kim SU. XRCC1 genetic polymorphism and breast cancer risk. *Pharmacogenetics*. 2002;12:355-8.

24. Lesueur F. Single-nucleotide polymorphisms in the RB1 gene and association with breast cancer in the British population // *Br J Cancer*. 2006. Vol. 94, N12. P. 1921–1926 / Lesueur F. Single-nucleotide polymorphisms in the RB1 gene and association with breast cancer in the British population. *Br J Cancer*. 2006;94(12):1921-6.

25. Malik S.S. XPC as breast cancer susceptibility gene: evidence from genetic profiling, statistical inferences and protein structural analysis *Cancer*. 2020. Vol. 27, N6. P. 1168–1176 / Malik SS. XPC as breast cancer susceptibility gene: evidence from genetic profiling, statistical inferences and protein structural analysis *Cancer*. 2020;27(6):1168-76.

26. Mutairi F. Association of DNA Repair Gene APE1 Asp148Glu Polymorphism with Breast Cancer Risk // *Dis Markers*. 2015 / Mutairi F. Association of DNA Repair Gene APE1 Asp148Glu Polymorphism with Breast Cancer Risk. *Dis Markers*. 2015.

27. Peng Q.-L. Association between OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis // *Biology, Medicine Diagnostic Pathology*. June 2014 / Peng Q.-L. Association between OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Biology, Medicine Diagnostic Pathology*; June 2014.

28. Qazvini M.G. A33512C and Intronic Poly(AT) Insertion/Deletion (PAT-+) Polymorphisms of the XPC Gene and Their Association With the Risk of Breast Cancer // *Clin Breast Cancer*. 2020. Vol. 20, N6. P. 771–777 / Qazvini MG. A33512C and Intronic Poly(AT) Insertion/Deletion (PAT-+) Polymorphisms of the XPC Gene and Their Association With the Risk of Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(6):771-7.

29. Qureshi Z., Mahjabeen I., Baig R., Kayani M. Correlation between selected XRCC2, XRCC3 and RAD51 gene polymorphisms and primary breast cancer in women in Pakistan // *Asian Pac J Cancer*. 2014. Vol. 15, N23. P. 10225–10229 / Qureshi Z, Mahjabeen I, Baig R, Kayani M. Correlation between selected XRCC2, XRCC3 and RAD51 gene polymorphisms and primary breast cancer in women in Pakistan. *Asian Pac J Cancer*. 2014;15(23):10225-9.

30. Sangrajrang S. Polymorphisms in three base excision repair genes and breast cancer risk in Thaiwomen. *Breast Cancer Res Treat*, 2008. P. 279–288 / Sangrajrang S. Polymorphisms in three base excision repair genes and breast cancer risk in Thaiwomen. *Breast Cancer Res Treat*; 2008.

31. Shi Q., Wang L.E., Bondy M.L., Brewster A., Singletary S.E., Wei Q. Reduced DNA repair of benzo[a]pyrene diol epoxide-induced adducts and common XPD polymorphisms in breast cancer patients // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25. P. 1695–1700 / Shi Q, Wang LE, Bondy ML, Brewster A, Singletary SE, Wei Q. Reduced DNA repair of benzo[a]pyrene diol epoxide-induced adducts and common XPD polymorphisms in breast cancer patients. *Carcinogenesis*. 2004;25:1695-700.

32. Smith T.R. Polygenic model of DNA repair genetic polymorphisms in human breast cancer risk // *Carcinogenesis*. 2008. Vol. 29. P. 2132–2138 / Smith TR. Polygenic model of DNA repair genetic polymorphisms in human breast cancer risk. *Carcinogenesis*. 2008;29:2132-8.

33. Smolarz B., Makowska M., Samulak D., Michalska M.M., Mojs E., Wilezak M., Romanowicz H. Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of XRCC2 and XRCC3 homologous recombination repair genes and triple – negative breast cancer in polish women // *Clin Ezp Med*. 2015. Vol. 15. P. 151–157 / Smolarz B, Makowska M, Samulak D, Michalska MM, Mojs E, Wilezak M, Romanowicz H. Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of XRCC2 and XRCC3 homologous recombination repair genes and triple – negative breast cancer in polish women. *Clin Ezp Med*. 2015;15:151-7.

34. Southey M.C. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS // *Med Genet*. 2016. Vol. 53. P. 800–811 / Southey MC. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from

COGS. Med Genet. 2016;53:800-11.

35. Taskin I.I., Kandemir S.I., Munzuroglu O. *TP53 rs1042522* polymorphism and early-onset breast cancer // J Rec Med Sci. 2020. Vol. 25. P. 1–5 / Taskin II, Kandemir SI, Munzuroglu O. *TP53 rs1042522* polymorphism and early-onset breast cancer. J Rec Med Sci. 2020;25:1-5.

36. Thanh T.N. HER2Ile655Val Single Nucleotide Polymorphism Associated with Early-Onset Breast Cancer Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis // Asian Pac J Cancer Prev. 2021. Vol. 22, N1. P. 11–18 / Thanh TN. HER2Ile655Val Single Nucleotide Polymorphism Associated with Early-Onset Breast Cancer Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2021;22(1):11-8.

37. Wang H. Polymorphisms of ERBB2 and breast cancer risk: a meta-analysis of 26 studies involving 35,088 subjects // J Surg Oncol. 2013. Vol. 108960. P. 337–341 / Wang H. Polymorphisms of ERBB2 and breast cancer risk: a meta-analysis of 26 studies involving 35,088 subjects. J Surg Oncol. 2013;108960:337-41.

38. Weitzel J.N. Pathogenic and likely pathogenic variants in

PALB2, CHEK2, and other known breast cancer susceptibility genes among 1054 BRCA-negative Hispanics with breast cancer // Cancer. 2019. Vol. 125, N16. P. 2829–2836 / Weitzel JN. Pathogenic and likely pathogenic variants in PALB2, CHEK2, and other known breast cancer susceptibility genes among 1054 BRCA-negative Hispanics with breast cancer. Cancer. 2019;125(16):2829-836.

39. Yu S. Development and clinical application of anti-HER2 monoclonal and bispecific antibodies for cancer treatment // Exp Hematol Oncol. 2017. Vol. 6, N31 / Yu S. Development and clinical application of anti-HER2 monoclonal and bispecific antibodies for cancer treatment. Exp Hematol Oncol. 2017;6(31).

40. Yulan Y. XPD Asp312Asn and Lys751Gln polymorphisms and breast cancer susceptibility: A meta-analysis // Tumor Biol. 2014. Vol. 35. P. 1907–1915 / Yulan Y. XPD Asp312Asn and Lys751Gln polymorphisms and breast cancer susceptibility: A meta-analysis. Tumor Biol. 2014;35:1907-15.

Библиографическая ссылка:

Торгунакова А.В., Минина В.И., Глушков А.Н., Соболева О.А., Астафьева Е.А., Яковлева А.А., Буслаев В.Ю., Савченко Я.А., Баканова М.Л. Изучение полиморфизма генов репарации ДНК и клеточного цикла в формировании предрасположенности к развитию рака молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 83–90. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-83-90. EDN NEZJKD.

Bibliographic reference:

Torgunakova AV, Minina VI, Glushkov AN, Soboleva OA, Astafeva EA, Yakovleva AA, Buslaev VYu, Savchenko YA, Bakanova ML. Izuchenie polimorfizma genov reparatsii DNK i kletochного tsikla v formirovanii predraspolozhennosti k razvitiyu raka mo-lochnoy zhelezy [Studying the role of DNA repair gene polymorphism and the cell cycle in formation of predisposition to the development of breast cancer]. Journal of New Medical Technologies. 2022;3:83-90. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-83-90. EDN NEZJKD. Russian.

**ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА В КАЧЕСТВЕ МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

М.В. ЛУЩИК, А.В. МАКЕЕВА, О.Н. ОСТРОУХОВА, В.И. БОЛОТСКИХ, А.К. НАГОВИЦИН

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Актуальность. Метод фотоплетизмографии является способом изучения состояния микроциркуляторного русла. Данные, получаемые при применении данного метода, могут быть использованы для профилактики и ранней диагностики ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы. Большая чувствительность, простота использования, дешевизна в изготовлении датчиков и отсутствие абсолютных противопоказаний свидетельствует о возможности применения фотоплетизмографии в качестве скринингового метода оценки гемодинамики в микроциркуляторном русле. **Цель исследования** – проанализировать данные литературы и оценить состояние микроциркуляторного русла среди молодых людей, входящих в группу риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. **Материалы и методы исследования.** Обзор литературных данных по использованию фотоплетизмографии в медицинской практике. Проведение анкетирования среди студентов 3 курса ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Вопросы анкеты позволили выявить риски развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, варикоза. Проведение фотоплетизмографии для определения степени нарушений функции сосудов среди отобранных студентов из группы риска на аппаратно-программном комплексе «Медсканер Велнесс». **Результаты и их обсуждение.** Результаты анкетирования показали, что 24,4% всех опрошенных студентов имеют ближайших родственников с варикозом, сахарным диабетом и проблемами с сердечно-сосудистой системой. В ходе исследования методом фотоплетизмографии показано, что у 72% обследуемых из группы риска повышен индекс отражения, что указывает на повышение тонуса артериол и мелких сосудов, вязкости крови, а также косвенно свидетельствует о наличии холестериновых бляшек и атеросклероза. **Заключение.** Своевременное обследование и ранняя диагностика гемодинамики в микроциркуляторном русле позволит избежать появления и развития ряда осложнений.

Ключевые слова: фотоплетизмография, плетизмограмма, сердечно-сосудистая система, гемодинамика.

THE USE OF PHOTOPLETHYSMOGRAPHY FOR ASSESSING MICROVASCULAR BED AS A METHOD FOR DIAGNOSTIC DISEASES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

M.V. LUSHCHIK, A.V. MAKEEVA, O.N. OSTROUKHOVA, V.I. BOLOTSKIKH, A.K. NAGOVITSIN

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract. Relevance. Photoplethysmography is a way to study the microvascular bed of tissue and its state. The obtained data can be used to diagnose a number of diseases of the cardiovascular system. High sensitivity, ease of use, low cost in the manufacture of sensors and the absence of absolute contraindications define the possibility of using photoplethysmography as a screening method for assessing hemodynamics in the microvascular bed. **The research purpose** is to analyze the literature data and conduct a study among medical university students at risk of developing diseases of the cardiovascular system to assess the microcirculatory bed. **Materials and research methods.** Review of literature data on the use of photoplethysmography in medical practice. A survey was conducted among 3rd year students of VSMU named after N.N. Burdenko. The questionnaire revealed the risks of developing diseases of the cardiovascular system, diabetes mellitus, varicose veins. Photoplethysmography was carried out to determine the degree of vascular dysfunction among selected students from the risk group using the MedscannerWellness hardware and software complex. **Results and its discussion.** The results of the survey showed that 24.4% of all students have close relatives with varicose veins, diabetes mellitus and problems with the cardiovascular system. During the study by photoplethysmography, it was shown that 72.7% of the subjects at risk had an increased reflection index, which indicates an increase in the tone of arterioles and small vessels, blood viscosity, and also indirectly indicates the presence of cholesterol plaques and atherosclerosis. **Conclusion.** Timely examination and early diagnosis of hemodynamics in the microcirculatory bed will help to avoid the appearance and development of a number of complications.

Keywords: photoplethysmography, plethysmogram, cardiovascular system, hemodynamics.

Актуальность. На данный момент в медицине используется большое количество методов диагностики заболеваний сосудистого русла. Одним из самых перспективных методов является *фотоплетизмография* (ФПП). Это метод регистрации оптической плотности ткани, изменяющейся в зависимости от характеристик регионального кровообращения. За

последние 15 лет интерес к этому методу значительно возрос, а область его применения продолжает расширяться [9]. Это связано с такими преимуществами, как простота производства датчиков, легкость в использовании, неинвазивность, отсутствие абсолютных противопоказаний к применению. Кли-

нически доказана эффективность ФПГ для оценки состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, при этом метод может быть использован для длительного мониторинга их работы, что является необходимым условием динамического наблюдения за состоянием пациента. Совершенствование используемых датчиков, увеличение их чувствительности, а также развитие систем анализа полученных при ФПГ данных, позволяет использовать ее и в качестве метода ранней диагностики изменений сосудистого русла, которые могут стать маркерами развивающейся патологии задолго до появления клинических симптомов [4].

Цель исследования – проанализировать данные литературы и оценить состояние микроциркуляторного русла среди молодых людей, входящих в группу риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы исследования:

1. Обзор литературных данных по использованию ФПГ в медицинской практике.

2. Анкетирование. Проведено авторское анкетирование среди студентов 3 курса ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. В исследовании приняли участие 45 человек, из них 7 лиц мужского пола, 38 – женского пола. Возраст студентов 20 ± 2 года. Вопросы анкеты позволили выявить риски развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, варикоза.

3. Проведение фотоплетизмографии среди студентов из группы риска на аппаратно-программном комплексе «Медсканер Велнесс» для определения степени нарушений функции сосудов.

Критерии включения: информированное согласие студента на участие в исследовании, наличие факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем, нарушений в микроциркуляторном русле, выявленные в ходе анкетирования для дальнейшего обследования на «Медсканер Велнесс».

Критерии невключения: отсутствие заболеваний у анкетированных и ближайших их родственников. Все полученные данные были подвергнуты математико-статистическому анализу с использованием *t*-критерия Стьюдента с вычислением среднего значения, стандартного отклонения, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исходя из особенностей фотоплетизмографического метода, его можно использовать для расчета и оценки следующих показателей: ЧСС, АД, частоту дыхательных движений, сатурация крови, сердечный выброс. Также ФПГ может быть использована для диагностики изменений артериальных сосудов, связанных с их заболеваниями (например, атеросклерозом), EVA-синдромом (синдром раннего сосудистого старения), функцией сосудистого эндотелия, болезнями вен и вазоспастическими состояниями (синдром Рейно) [5,7]. Имея ввиду

то, что тонус сосудов находится в прямой зависимости от автономной нервной системы, возможно применение ФПГ для изучения ее влияния на организм человека (терморегуляторная функция, оценка вариабельности ЧСС и АД, ортостатическая неустойчивость, неврологические патологии). Метод ФПГ лежит в основе пульсоксиметрии - оценки процентного содержания гемоглобина, насыщенного кислородом. Зная величину сатурации крови, а также величину объемного кровотока, можно оценить адекватность перфузии тканей. Этот метод может использоваться как в условиях стационара, так и амбулаторно, в том числе – самим пациентом, что играет важную роль для быстрой оценки состояния дыхательной системы и диагностики дыхательной недостаточности, которая может сопровождать ряд заболеваний (бронхиальная астма, пневмония, в том числе коронавирусная, туберкулез легких). Доступность этого метода позволяет использовать его не только в сфере практического здравоохранения, но и в спорте (для контроля за состоянием спортсмена во время физических нагрузок), в медицинской службе гражданской обороны и в министерстве по чрезвычайным ситуациям (для оперативной оценки состояния пострадавших при чрезвычайных ситуациях), ветеринарии [4]. К основным недостаткам данного метода можно отнести то, что он становится менее точным при низких значениях сатурации. Помимо этого, очевидна потребность в наличии периферической пульсации, которая может ослабевать или полностью исчезать при некоторых оперативных вмешательствах. Состояния, сопровождающиеся окклюзией периферических сосудов (атеросклероз, синдром Такаюсу) могут быть диагностированы при помощи ФПГ, что связано с изменением характеристик пульса: его ослаблением, снижением наполнения, уменьшением скорости движения пульсовой волны [2,9,10]. В отличие от мануальной оценки пульса, часто носящей субъективный и сравнительный характер, использование ФПГ позволяет провести быструю, неинвазивную и объективную его оценку. Особенно ценным является возможность записи ФПГ сразу несколькими датчиками, расположенными на разных конечностях, так как большинство заболеваний, сопровождающихся окклюзией сосудов, поражает их асимметрично, что приводит к значительной разнице пульса на левой и правой конечности и выявляется при сравнении плетизмограмм. Этот метод может быть использован в качестве скринингового у людей, предъявляющих типичные жалобы (боль при ходьбе, перемежающаяся хромота, ощущение холода в конечности, увеличение длительности заживления ран), так как сходные жалобы могут указывать на патологию опорно-двигательного аппарата, заболевание нервной системы или затруднение венозного оттока [5]. Особый интерес представляет изучение пульса на нижних конечностях. Было описано множество различных характеристик (время подъема пульсовой волны, соотношение

ширина/высота, ее амплитуда, форма, частотные характеристики), позволяющих оценить состояние артерий. Так, было установлено, что время подъема пульсовой волны значительно коррелирует с возрастом пациента и степенью нарушения кровообращения при болезни Бюргера (время подъема тем больше, чем сильнее нарушено кровообращение). Оценка возрастных изменений пульсовой волны, проведенная в 1990 г., показала, что у пожилых пациентов несколько изменяется ее форма, что связано с уменьшением или полным исчезновением дикротического подъема. Эта информация оказалась крайне важна для составления протокола оценки плетизмограмм, так как позволяла избежать гипердиагностики [3,9]. При облитерирующих поражениях периферических артерий и при болезни Рейно ФПГ пораженной конечности или ее части выявляет значительное снижение кровотока и амплитуды объемного пульса, малую выраженность или отсутствие дикротических волн. Посегментарная ФПГ бедра и голени, а также посегментарное плетизмографическое измерение АД у больных с отсутствием пульса в дистальных артериях позволяет по степени снижения кровотока и АД установить уровень стеноза и степень окклюзии артерии.

Установлено, что начало возрастных изменений артерий приходится на период 10-20 лет. Он проявляется постепенным увеличением жесткости их стенки. Этот процесс может быть значительно ускорен различными патологическими состояниями, такими как сахарный диабет 1 типа, почечная недостаточность. Понимание изменений сосудов, связанных со старением, легли в основу концепции синдрома раннего сосудистого старения, в рамках которого рассматриваются вопросы, связанные с развитием сердечно-сосудистых патологий у пациентов моложе 45 лет [1]. Оценка жесткости сосудистой стенки является важной из-за связи этого параметра с артериальной гипертензией, гипертонической болезнью и ее осложнениями. Для оценки степени жесткости артериальной стенки был предложен расчётный параметр – индекс жесткости артерий, являющимся отношением роста пациента к расстоянию между анакротическим и дикротическим подъемами пульсовой волны; то есть характеризующий скорость прохождения пульсовой волны. Этот параметр в основном характеризует артерии эластического типа, так как ремоделирование их стенки начинается уже на начальных стадиях гипертонической болезни, а также они в меньшей степени подвержены колебаниям, связанным с изменением мышечного тонуса (в отличие от артерий мышечного типа, состояние которых характеризует индекс отражения, являющийся отношением амплитуды пульсовой волны в период дикротического подъема к амплитуде в период анакротического подъема [6]. Выраженная связь данного параметра с наличием АГ отсутствует, что, тем не менее, может быть связано с тем, что его

оценка производилась у пациентов, получающих антигипертензивную терапию.

Эндотелиальная дисфункция является важным фактором в развитии тромбоза глубоких вен и формировании у пациентов различных форм посттромботических состояний. На данный момент является актуальным поиск методов достоверной диагностики дисфункции эндотелия, так как его трансформация зачастую остается недиагностированной, что связано с недоступностью анализа биохимических показателей, характеризующих деятельность эндотелия в рутинном порядке. С учетом этого, в настоящее время развивается методика оценки показателя функции эндотелия с помощью ФПГ. В отличие от других методов, ФПГ не требует использования УЗ-аппаратуры, а оценку результатов может произвести лечащий врач без участия врача функциональной диагностики. При проведении фотоплетизмографии определяются средние значения индекса отражения на усредненной пульсовой волне. Простота оценки делает возможным использование этого метода для контроля за эффективностью терапии [6].

Для диагностики варикозного расширения и тромбоза глубоких вен конечностей с помощью ФПГ изучают различные параметры венозного кровенаполнения и кровотока, изменяя их путем окклюзии вен или смены положения тела обследуемого. Увеличение окклюзионного кровенаполнения вен и значительный венозный рефлюкс в ортостатике наблюдаются при варикозном расширении вен голени; для тромбоза вен характерно снижение объема их кровенаполнения и скорости венозного дренирования [8]. Имеется мнение, что ФПГ может заменить флебографию.

ФПГ применяют при сложных формах нарушений регионарного кровообращения для установления типа и патогенеза ангиодистоний [5]. С ее помощью были установлены патогенетические особенности нарушений сосудистого тонуса при акроцианозе, шоке, ортостатических расстройствах кровообращения. Метод одновременной регистрации орбитальной и височной плетизмограмм является наиболее адекватным бескровным методом изучения мозгового кровообращения и наиболее достоверным методом диагностики типа церебральных ангиодистоний [7]. ФПГ можно использовать для определения органического стеноза сонных артерий, который проявляется снижением амплитуды объемного пульса и кровотока на орбитальной плетизмограмме и повышением этих показателей на височной плетизмограмме пораженной стороны.

Анализ литературных данных по использованию ФПГ в медицинской практике показал актуальность использования данного метода при проведении обследований.

В связи с этим проведен опрос среди 45 студентов 3 курса ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. В качестве диа-

гностических критериев риска развития ряда заболеваний, в том числе ССС методом анкетирования изучали семейный анамнез (наличие/отсутствие у ближайших родственников ИБС, АГ, СД, варикозной болезни вен, перенесенного инсульта), особенности образа жизни, пищевые и вредные привычки, а также уровень тревожности у опрашиваемых студентов. Полученные данные представлены в табл.

Таблица

Сравнительный анализ результатов анкетирования

Оцениваемые критерии	Мужчины (всего 7 человек)		Женщины (всего 38 человек)	
	абсолютное количество	%	абсолютное количество	%
наличие у ближайших родственников заболеваний ССС	1	14,3	7	18,4
наличие у ближайших родственников СД			4	10,5
наличие у ближайших родственников варикозной болезни вен	1	14,3	9	23,7
наличие вредных привычек	2	28,6	5	13,2
неправильное питание	2	28,6	8	21,1
Повышенная тревожность	2	28,6	6	15,8

Результаты анкетирования показали, что 24,4% из принявших участие в исследовании студентов имеют ближайших родственников с варикозом, сахарным диабетом и проблемами с сердечно-сосудистой системой. Также отмечено, что повышенная тревожность, наблюдаемая у 28,6% и 15,8% опрошенных парней и девушек соответственно, преимущественно связана со страхами заболеть заболеваниями, имеющимися у ближайших родственников.

В результате анкетирования были отобраны 11 студентов из группы риска (2 мужчин и 9 женщин) для проведения исследования методом фотоплетизмографии. На рис. 1* приведена фотоплетизмограмма в норме (P1 – начало периода изгнания в систолу; P2 – момент максимального расширения сосуда; P3 – протодиастолический период; P4 – начало диастолы; P5 – конец диастолы).

Фотоплетизмограмма оценивалась по нескольким показателям, самыми информативными из которых были такие параметры, как *индекс жесткости (ИЖ)* и *индекс отражения (ИО)*. По ИЖ можно выявить изменение крупных артерий, оценить эластичность их стенок и косвенно проанализировать кальциевый обмен (чем выше жесткость, тем больше кальция в крови). ИО – показывает тонус артериол и мелких сосудов. Увеличение ИО указывает на повышенную вязкость крови, что может свидетельствовать о наличии холестериновых бляшек и атеросклероза.

В ходе исследования методом фотоплетизмографии показано, что у 72% всех обследуемых из группы риска повышен индекс отражения. Установлено, что у 2-х парней имеется риск тромбозов и атеросклероза. Данные фотоплетизмографии показывают полное отсутствие сдвигов за пределы нормы только у 3-х отобранных по результатам анкетирования девушек. У остальных 6 студенток, имеющих отклонения по параметрам фотоплетизмографии повышен ИО, что свидетельствует об увеличении тонуса артериол и мелких сосудов и косвенно указывает на наличие атеросклеротических отложений в сосудах. Установлено, что у одной обследуемой также повышен почти в 1,5 раза по сравнению с нормой ИЖ, отражающий податливость артериальной стенки к пульсовому кровенаполнению, что свидетельствует о высоких рисках заболеваний ССС. У данной студентки в анамнезе АГ I степени. Известно, что жесткость сосудов также увеличивается из-за отложений на стенках кровеносных артерий холестерина (из данных анкеты данная студентка злоупотребляет фастфудом).

У 2-х испытуемых наблюдался резкий подъем пульсовой волны, что характерно для увеличения систолического выброса и чаще наблюдается при аортальной недостаточности. У 3-х студенток также зафиксирован риск развития тромбообразования и нарушения гемодинамики, что находит отражение на фотоплетизмограмме в виде дополнительной волны «симптом петушиного гребня» (рис. 2).

Выводы. ФПГ может быть использована в качестве метода скрининг-диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанной с изменениями в гемодинамике микроциркуляторного русла, а также со структурными изменениями его составляющих. Неинвазивность, простота использования и относительная дешевизна позволяют расширить спектр применения ФПГ, и обуславливают его доступность для большинства медицинских учреждений, а также самих пациентов. Своевременное обследование и ранняя диагностика гемодинамики в микроциркуляторном русле позволит значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и избежать появления и развития ряда осложнений.

Литература / References

1. Бурко Н.В., Авдеева И.В., Олейников В.Э., Бойцов С.А. Концепция раннего сосудистого старения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15, №5. С. 742–749 / Burko NV, Avdeeva IV, Oleynikov VE, Boytsov SA. Kontseptsiya rannego sosudistogo stareniya [The concept of early vascular aging]. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2019;15(5):742-9. Russian.
2. Гарамян Б.Г., Гриневич А.А., Хадарцев А.А., Чемерис Н.К. Сравнительный анализ контурного и фазового подходов к оценке времени прохождения пульсовой волны // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 92–98. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16708 / Garamyan BG, Grinevich AA, Khadartsev AA, Chemeris NK. Sravnitel'nyy analiz konturnogo i fazovogo podkhodov k otsenke vremeni prokhozheniya pul'sovoy volny [Comparative analysis of contour and phase approaches to estimating the time of passage of the pulse wave].

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 3

Journal of New Medical Technologies. 2020;3:92-8. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16708. Russian.

3. Гриневич А.А., Гарамян Б.Г., Чемерис Н.К. Фазовый метод оценки времени прохождения пульсовой волны по сосудистому руслу человека // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 107–111. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16642 / Grinevich AA, Gharanyan BG, Chemeris NK. Fazovyy metod otsenki vremeni prokhozheniya pul'sovoy volny po sosudistomu ruslu cheloveka [Phase method for estimating the pulse transit time in the human vascular bed]. Journal of New Medical Technologies. 2020;2:107-11. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16642. Russian.

4. Дикарев В.И., Казаков Н.П., Лесничий В.В. Метод функциональной диагностики ранних стадий сосудистой патологии как фактор медико-демографической безопасности населения // Техно-технологические проблемы сервиса. 2018. Т. 43, №1. С. 31–34 / Dikarev VI, Kazakov NP, Lesnichiy VV. Metod funktsional'noy diagnostiki rannikh stadiy sosudistoy patologii kak faktor mediko-demograficheskoy bezopasnosti naseleniya [The method of functional diagnostics of the early stages of vascular pathology as a factor of medical and demographic security of the population]. Tekhniko-tehnologicheskije problemy servisa. 2018;43(1):31-4. Russian.

5. Иванов С.В., Рябиков А.Н., Малутина С.К. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны в связи с артериальной гипертензией // Сибирский научный медицинский журнал. 2008. Т. 28, №3. С. 9–12 / Ivanov SV, Ryabikov AN, Malyutina SK. Zhestkost' sosudistoy stenki i otrazhenie pul'sovoy volny v svyazi s arterial'noy hipertenziey [Stiffness of the vascular wall and reflection of the pulse wave in connection with arterial hypertension]. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal. 2008;28(3):9-12. Russian.

6. Калинин Р.К., Сучков И.А., Грязнов С.В., Пшенин А.С., Рудакова И.Н., Слепнев А.А. Компьютерная фотоплетизмография в оценке функции эндотелия // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2016. Т. 11, №1. С. 91–93 / Kalinin RK, Suchkov IA, Gryaznov SV, Pshennikov AS, Rudakova IN, Slepnev AA. Komp'yuternaya fotopletizmografiya v otsenke funk-tsii endoteliya [Computational photoplethysmography in the evaluation of endothelial function]. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo

Tsentra im. N.I. Pirogova. 2016;11(1):91-3. Russian.

7. Лебедев П.А., Грачева А.И., Лебедева Е.П., Ильченко М.Ю., Александров М.Ю. Дисфункция сосудистого эндотелия и автономной нервной системы в стратификации сердечно-сосудистого риска // CardioСоматика. 2013. №S1. С. 58 / Lebedev PA, Gracheva AI, Lebedeva EP, Il'chenko MYu, Aleksandrov MYu. Disfunktsiya sosudistogo endoteliya i avtonomnoy nervnoy sistemy v stratifikatsii serdechno-sosudistogo riska [Dysfunction of the vascular endothelium and autonomic nervous system in cardiovascular risk stratification]. CardioSomatika. 2013;S1:58. Russian.

8. Санников А.Б., Емельяненко В.М., Дроздова И.В. Обзор плетизмографических методов изучения нарушений гемодинамики у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей // Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2020. №1-2. С. 58–70 / Sannikov AB, Emel'yanenko VM, Drozdova IV. Obzor pletizmo-graficheskikh metodov izucheniya narusheniy gemodinamiki u patsi-entov s khronicheskimi zabolovaniami ven nizhnikh konechnostey [Review of plethysmographic methods for studying hemodynamic disorders in patients with chronic diseases of the veins of the lower extremities]. Stacionarzameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya. 2020;1-2:58-70. Russian.

9. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement // Physiological measurement. 2007. №28. P. R1–R39 / Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. Physiological measurement. 2007;28:R1-39.

10. Tankanag A.V., Grinevich A.A., Tikhonova I.V., Chemeris N.K. Phase synchronization of human cardiovascular oscillations using photoplethysmography and laser doppler flowmetry data. В сборнике: Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. Computations and Data Analysis: from Nanoscale Tools to Brain Functions, 2019. P. 110670I / Tankanag AV, Grinevich AA, Tikhonova IV, Chemeris NK. Phase synchronization of human cardiovascular oscillations using photoplethysmography and laser doppler flowmetry data. В сборнике: Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. Computations and Data Analysis: from Nanoscale Tools to Brain Functions; 2019.

Библиографическая ссылка:

Лушчик М.В., Макеева А.В., Остроухова О.Н., Болотских В.И., Наговицин А.К. Применение фотоплетизмографии для оценки состояния микроциркуляторного русла в качестве метода диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 91–95. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-91-95. EDN OFMTKF.

Bibliographic reference:

Lushchik MV, Makeeva AV, Ostroukhova ON, Bolotskikh VI, Nagovitsin AK. Primenenie fotopletizmografii dlya otsenki sostoyaniya mikrotsirkulyatornogo rusla v kachestve metoda diagnostiki zabolovaniy serdechno-sosudistoy sistemy [The use of photoplethysmography for assessing microvascular bed as a method for diagnostic diseases of cardiovascular system]. Journal of New Medical Technologies. 2022;3:91-95. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-91-95. EDN OFMTKF. Russian.

УДК: 61.612.1.13.134 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-96-99 EDN HYZNSQ



ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА E И МЕЛАТОНИНА НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНТРАГАСТРАЛЬНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ ХРОМА И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ

Д.Х. ОГАНЕСЯН, В.Б. БРИН, О.Т. КАБИСОВ

ФГБУН Институт биомедицинских исследований – филиал ВНИЦ РАН,
ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, 362025, Россия, e-mail: vbbrin@yandex.ru

Аннотация. Цель исследования – изучалась возможность коррекции витамином E в сочетании с мелатонином гемодинамических эффектов бихромата калия и нарушения свободно радикального окисления. **Материалы и методы исследования.** Эксперимент был поставлен на 60 крысах-самцах линии Вистар. Исследования проводились в 5 опытных группах. Витамин E и мелатонин вводились ежедневно интрагастрально через атравматичный зонд в желудок. По истечении времени эксперимента (30 дней и 60 дней) определяли основные параметры системной гемодинамики и показатели перекисного окисления липидов. Статистическая обработка проводилась с применением «t» критерия Стьюдента. **Результаты и их обсуждение.** Определение основных параметров системной гемодинамики позволило установить, что пероральное введение бихромата калия способствует повышению среднего артериального давления, что было обусловлено нарастанием удельного периферического сосудистого сопротивления. Гемодинамические эффекты хрома были выражены сильнее при длительном введении. Изолированное введение металла в течение тридцати дней привело к усилению процессов перекисного окисления липидов, что сопровождалось компенсаторной стимуляцией активности каталазы и супероксиддисмутазы. При длительном (2 месяца) изолированном введении бихромата калия отмечалось более выраженное повышение перекисного окисления липидов на фоне истощения антиоксидантной системы. Экспериментальное сочетанное введение витамина E и мелатонина на фоне интоксикации бихроматом калия ослабляет интенсивность перекисного окисления липидов и снижает выраженность гемодинамических эффектов.

Ключевые слова: бихромат калия, системная гемодинамика, перекисное окисление липидов, витамин E, мелатонин.

THE EFFECT OF VITAMIN E AND MELATONIN ON THE HEMODYNAMIC EFFECTS OF INTRAGASTRIC CHROMIUM INTAKE AND LIPID PEROXIDATION

D.KH. OGANESYAN, V.B. BRIN, O.T. KABISOV

Institute of Biomedical Research - branch of the All-Russian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
Pushkinskaya Str., 47, Vladikavkaz, 362025, Russia, e-mail: vbbrin@yandex.ru

Abstract. The purpose of the study was to study the possibility of correcting the hemodynamic effects of potassium bichromate and the violation of free radical oxidation with vitamin E in combination with melatonin. **Materials and research methods.** The experiment was carried out on 60 male Wistar rats. The studies were carried out in 5 experimental groups. Vitamin E and melatonin were administered daily intragastrically through an atraumatic probe into the stomach. At the end of the experiment (30 days and 60 days), the main parameters of systemic hemodynamics and indicators of lipid peroxidation were determined. Statistical processing was carried out using Student's "t" test. **Results and its discussion.** Determination of the main parameters of systemic hemodynamics made it possible to establish that oral administration of potassium dichromate contributes to an increase in mean arterial pressure, which was due to an increase in specific peripheral vascular resistance. The hemodynamic effects of chromium were more pronounced with long-term administration. The isolated introduction of the metal for thirty days led to an increase in the processes of lipid peroxidation, which was accompanied by compensatory stimulation of the activity of catalase and superoxide dismutase. With prolonged (2 months) isolated administration of potassium bichromate, a more pronounced increase in lipid peroxidation was noted against the background of depletion of the antioxidant system. Experimental combined administration of vitamin E and melatonin against the background of intoxication with potassium dichromate weakens the intensity of lipid peroxidation and reduces the severity of hemodynamic effects.

Keywords: potassium bichromate, systemic hemodynamics, lipid peroxidation, vitamin E, melatonin.

Введение. Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами является часто встречающимся явлением. Ряд причин приводит к такой ситуации: развитие неблагоприятного и неуправляемого процесса на техническом объекте из-за нарушения правил утилизации продуктов переработки тяжелых металлов, автомобильный транспорт и прочие. Соединения хрома, попадают в воду, почву, растения и животные организмы, а через них к человеку, способствуя развитию множества острых и хронических заболеваний [2].

Положительное действие хрома на метаболизм определяется его концентрацией в организме, избыток поступления вызывает общую интоксикацию, угрожающую здоровью человека. Эти токсические эффекты обусловлены быстрым проникновением хрома в клеточные мембраны и его последующим взаимодействием с белками и нуклеиновыми кислотами в клетках [10].

Металл является биологически важным микроэлементом для человека, играет важную роль в под-

держании правильного углеводного, липидного и белкового метаболизма через механизм, связанный с инсулином. Трехвалентный хром катализирует действие инсулина, путем усиления поглощения глюкозы клетками и дальнейший внутриклеточный обмен [3].

Соединения хрома могут попадать в организм в основном ингаляционно, при попадании на кожу и перорально, они аккумулируются в печени, почках, сердце, крови и эндокринных железах. Продолжительное воздействие хрома может привести к дерматиту, воспалению легочной ткани, застойным явлениям и отекам, желудочно-кишечным язвам, опухолям и повреждению тканей [1,11].

Сердце является одной из тканей-мишеней хронического воздействия тяжелых металлов в том числе и хрома [9]. Известно, что повышенное поступление хрома, вызывает нарушение сердечной деятельности у лабораторных животных путем воздействия на цитозольные регуляторные белки группы сестринов (*Sesn2*) [12]. Кроме того, возникновение сердечно-сосудистых нарушений чаще всего тесно связано с дисфункцией митохондрий кардиомиоцитов, основная причина нарушений связана с окислительным стрессом и активацией процесса воспаления на фоне снижения активности *аденозинтрифосфатазы* (АТФазы), а также необратимой модификацией белка с образованием маркеров окислительного повреждения – карбонильного белка [13].

Известно, что токсическое действие хрома связано со стимуляцией свободнорадикальных процессов, а также образованием промежуточных продуктов при восстановлении шестивалентного хрома, которые обладают высокой реакционной способностью [7]. Эти реакционноспособные промежуточные соединения хрома способны генерировать *активные формы кислорода* (АФК) [6], которые вызывают окисление макромолекул белков и липидов с повреждением органов и систем, проявляя нейро-, гепато-, нефро-, кардио-, гено- и иммунотоксичность, канцерогенность [5,8].

Мелатонин является основным продуктом шишковидной железы и считается активным антиоксидантом, он стимулирует синтез многих антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу и глутатион, аналогичными эффектами обладает и витамин *E* [4]. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства мелатонина могут быть применены для предотвращения ишемически-реперфузионного повреждения и защиты от гибели кардиомиоцитов [6].

Цель исследования – опираясь на данные литературы о том, что хром индуцирует окисление белка в органах животных, включая сердце, и тем самым реализует свой кардиотоксический эффект было принято решение применить витамин *E* и *мелатонин* с целью коррекции свободно радикального окисления.

Материалы и методы исследования. Работа была выполнена на 60 половозрелых крысах-самцах

линии Вистар со средней массой 268 г±15 г. Эксперименты проводились в 5 опытных группах животных: 1-ая группа – контрольная; 2-ая группа – животные с изолированным *внутрижелудочным* (в/ж) введением бихромата калия в дозе 5 мг/кг (суточная доза), (животные выведены с эксперимента через 30 дней); 3-ая группа – животные с изолированным в/ж введением бихромата калия в дозе 5 мг/кг (суточная доза), (животные выведены с эксперимента через 60 дней); 4-ая группа животные с комбинированным введением бихромата калия, витамина *E* и мелатонина (препарат «МЕЛАКСЕН» в дозировке 10 мг/кг), (животные выведены с эксперимента через 30 дней); 5-ая группа животные с комбинированным введением бихромата калия, витамина *E* и *мелатонина* (животные выведены с эксперимента через 60 дней);

В течении первого месяца (30 дней) курсовая доза вводимого бихромата калия на каждого животного составила 150 мг/кг, второго месяца (60 дней) – 300 мг/кг. Животные находились на стандартном пищевом рационе, имели свободный доступ к воде и пище, поддерживался естественный световой режим. Исследование проводили в весенний период года. При выполнении экспериментов руководствовались 11-ой статьёй Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1985 г.) (пересмотр 2008 год) и правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199). Все исследования проводились под золотильным наркозом (5 мг на 100 г веса).

По истечении времени эксперимента (30 дней и 60 дней) определяли артериальное давление – прямым способом путём катетеризации бедренной артерии. Катетер заполнялся 10% раствором гепарина и подключался к электроманометру «ДДА» монитора МХ-04. Для измерения минутного объёма крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор МТ-54М. Физиологический раствор фиксируемой комнатной температуры объёмом 0,2 мл вводился в правое предсердие через катетеризованную правую яремную вену. Кривые терморазведения регистрировались на самописце ЭПП-5. Рассчитывались *среднее артериальное давление* (САД), *сердечный индекс* (СИ), *ударный индекс* (УИ) и *удельное периферическое сосудистое сопротивление* (УПСС). *Частота сердечных сокращений* (ЧСС) определялась с помощью монитора МХ-04.

Для оценки процессов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) определяли концентрацию в крови гидроперекисей (плазма) и малонового диальдегида (в эритроцитах) по методу, основанному на его взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой. Также было исследовано состояние *антиоксидантной системы* (АОС), для чего была определена активность

каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах. Принцип метода основан на способности аутоокисления адреналина с ранее появляющимися продуктами свободнорадикального окисления.

Статистическая обработка результатов, учитывая количество выборок и нормальное распределение рядов сравнения, установленное с помощью критерия Шапиро-Уилка ($W_{\phi} \gg Wm$), проводилась с применением «t» критерия Стьюдента с использованием программы *Statistica 10*. О наличии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (p) меньшем 0,05.

Результаты и их обсуждение. Определение основных параметров системной гемодинамики позволило установить (табл. 1), что изолированное пероральное введение бихромата калия в течении тридцати дней способствует повышению среднего артериального давления, что было обусловлено нарастанием удельного периферического сосудистого сопротивления по сравнению с контрольной группой животных. Под влиянием бихромата калия было отмечено изменение параметров, характеризующих насосную деятельность сердца – снижался сердечный индекс в результате уменьшения ударного индекса по сравнению с группой контроля. При этом имело место повышение частоты сердечных сокращений. Гемодинамические эффекты хрома были выражены сильнее при длительном введении в течении двух месяцев, так среднее артериальное давление возросло на 33 процента по сравнению с контролем.

личающиеся от таковых при изолированном введении бихромата калия, причем они были близки к значениям, наблюдавшимся в группе контроля, при этом сердечный индекс был лишь незначительно снижен.

Анализ результатов показал, что имело место восстановление сердечного и ударного индексов. На фоне сочетания введения бихромата калия, витамина *E* и *мелаксена* отмечено снижение частоты сердечных сокращений ниже фоновых показателей.

Таким образом, сочетание витамина *E* с *мелаксеном* оказывало выраженный протективный эффект при месячной интоксикации тяжелым металлом.

Исследование параметров в группах животных, где перорально сочетано вводили бихромат калия в течении 60 дней, показало, что при введении витамина *E* и синтетического аналога гормона мелатонина наблюдались изменения показателей гемодинамики, достоверно отличающиеся от изолированного введения хрома, но цифры не приближались к значениям контроля. Таким образом эффективность профилактического действия витамина *E* и *мелаксена* при длительной интоксикации хромом была меньше, чем при 30-дневной интоксикации.

Изолированное введение металла в течении тридцати дней привело к усилению процессов ПОЛ, что сопровождалось компенсаторной стимуляцией каталазы и супероксиддисмутазы (табл. 2). При длительном (2 месяца) изолированном введении бихромата калия отмечалось более выраженное повышение продуктов ПОЛ на фоне истощения АОС, что может быть связано с ингибирующим эффектом экотоксиканта на ферментные системы.

Таблица 1

Результаты исследования гемодинамических эффектов бихромата калия при введении витамина E и мелатонина

Условия опыта	Стат. показатель	САД (мм рт. ст)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100 г)	УИ (мл/100 г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	$M \pm m$	104,2±3,7	383±9,8	53,73±1,91	0,147±0,005	1,53±0,136
Бихромат калия 1 месяц	$M \pm m$	122,2±2,6	390±5	49,82±1,41	0,126±0,005	1,99±0,016
	p	*	-	*	*	*
Бихромат калия 2 месяц	$M \pm m$	139,±2.8	404±6.6	42.50±2.08	0.103±0.006	2.65±0.106
	p	*)**)	*)**)	*)**)	*)**)	*)**)
Бихромат калия 1 месяц + Витамин E+ мелатонин.	$M \pm m$	112,2±2,9	377±4,5	49,82±1,20	0,135±0,004	1,85±0,018
	p	*)**)	**	*)**)	*	*)**)
Бихромат калия 2 месяц + Витамин E+ мелатонин.	$M \pm m$	126,3±2,21	390,5±8,37	47,64±1,03	0,127±0,002	2,05±0,071
	p	*)#)##)	-	*)#)	*)#)##)	*)#)##)

Примечание: (*) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с фоном; (**) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с Бихромат калия 1 месяц; (#) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с Бихромат калия 2 месяц; (##) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с Бихромат калия 1 месяц + Витамин E+ мелатонин

Изучение параметров в группах животных, где перорально сочетанно вводили бихромат калия в течении 30 дней, витамин *E* и синтетический аналог гормона мелатонина наблюдались изменения показателей гемодинамики, существенно достоверно от-

Сочетанное применение втмамина *E* с *мелаксеном* на фоне интоксикации бихроматом калия в течении одного месяца заметно снижало концентрацию продуктов перекисного окисления, что сопровождалось значительной стимуляцией защитных ферментов. Вышеуказанное сочетание вводимых веществ давало выраженный протективный эффект, что приводило к уменьшению токсического действия тяжелого металла и проявлялось снижением содержания малонового диальдегида и гидроперекисей при усилении активности каталазы и СОД. При двухмесячном применении данной комбинации препаратов также отмечался регресс уровня продуктов ПОЛ на фоне еще более выраженной активации АОС.

Таким образом, витамин *E* в сочетании с *мелаксеном* привели к серьезному снижению явления окислительного стресса, уменьшая содержание продуктов липопероксидации и повышая активность ферментов антиоксидантной защиты.

Таблица 2

Результаты исследования перекисного окисления липидов при введении бихромата калия (изолированно и сочетано) на фоне введения витамина E и мелатонина

	Стат. показатель	МДА	ГП	Каталаза	СОД
Контроль	<i>M±m</i>	26,15±0,27	6,33±0,51	8,42±0,38	69,57±1,11
Бихромат калия 1 месяц	<i>M±m</i>	45,32±1,12	8,46±0,74	11,71±0,68	83,42±0,66
	<i>p</i>	*	*	*	*
Бихромат калия 2 месяц	<i>M±m</i>	57,13±1,35	13,07±0,93	6,35±0,52	61,96±0,65
	<i>p</i>	*)**)	*)**)	*)**)	*)**)
Бихромат калия 1 месяц + Витамин E+ мелатонин.	<i>M±m</i>	29,19±1,23	6,43±0,72	12,28±0,54	84,35±0,87
	<i>p</i>	*)**)	**	*	*
Бихромат калия 2 месяц + Витамин E+ мелатонин.	<i>M±m</i>	42,34±1,56	8,67±0,68	13,96±0,76	87,51±0,72
	<i>p</i>	*)#)##)	*)#)##)	*)#)##)	*)#)##)

Примечание: (*) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с фоном;
 (**) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с Бихромат калия 1 месяц;
 (#) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с Бихромат калия 2 месяца;
 (##) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с Бихромат калия 1 месяц +
 Витамин E+ мелатонин

Выводы:

1. Интрагастральное введение бихромата калия в течении 30 и 60 дней лабораторным животным приводит к формированию артериальной гипертензии.
2. Тридцатидневное изолированное введение лабораторным животным токсических доз бихромата калия приводит к активации перекисного окисления липидов.
3. Экспериментальное сочетанное введение витамина E, и мелатонина на фоне интоксикации бихроматом калия ослабляет интенсивность ПОЛ при его внутрижелудочном поступлении.
4. Сочетанное введение витамина E и мелатонина уменьшает выраженность гемодинамических эффектов интоксикации бихроматом калия.

Литература / References

1. Abukhadra M.R., Adlii A., Bakry B.M. Green fabrication of bentonite/chitosan@ cobalt oxide composite (BE/CH@ Co) of enhanced adsorption and advanced oxidation removal of Congo red dye and Cr (VI) from water // International journal of biological macromolecules. 2019. Vol. 126. P. 402–413 / Abukhadra MR, Adlii A, Bakry BM. Green fabrication of bentonite/chitosan@ cobalt oxide composite (BE/CH@ Co) of enhanced adsorption and advanced oxidation removal of Congo red dye and Cr (VI) from water. International journal of biological macromolecules. 2019;126:402-13.
2. Caparros-Gonzalez R.A. Childhood chromium exposure and neuropsychological development in children living in two polluted areas in southern Spain // Environ. Pollut. 2019. Vol. 2019252. P. 1550–1560 / Caparros-Gonzalez RA. Childhood chromium exposure and neuropsychological development in children living in two polluted areas in southern Spain. Environ. Pollut. 2019;2019252:1550-60.
3. Costello R.B., Dwyer J.T., Bailey R.L. Chromium supplements for

glycemic control in type 2 diabetes: limited evidence of effectiveness // Nutrition reviews. 2016. Vol. 74, № 7. P. 455–468 / Costello RB, Dwyer JT, Bailey RL. Chromium supplements for glycemic control in type 2 diabetes: limited evidence of effectiveness. Nutrition reviews. 2016;74(7):455-68.

4. Han B. Dietary melatonin attenuates chromium-induced lung injury via activating the Sirt1/Pgc-1α/Nrf2 pathway // Food & function. 2019. Vol. 10, № 9. P. 5555–5565 / Han B. Dietary melatonin attenuates chromium-induced lung injury via activating the Sirt1/Pgc-1α/Nrf2 pathway. Food & function. 2019;10(9):5555-65.

5. Kuai Q. Energy metabolism regulated by HDAC inhibitor attenuates cardiac injury in hemorrhagic rat model // Scientific reports. 2016. Vol. 6, № 1. P. 1–10 / Kuai Q. Energy metabolism regulated by HDAC inhibitor attenuates cardiac injury in hemorrhagic rat model. Scientific reports. 2016;6(1):1-10.

6. Li J. Melatonin protects against chromium (VI)-induced cardiac injury via activating the AMPK/Nrf2 pathway // Journal of Inorganic Biochemistry. 2019. Vol. 197. P. 110698 / Li J. Melatonin protects against chromium (VI)-induced cardiac injury via activating the AMPK/Nrf2 pathway. Journal of Inorganic Biochemistry. 2019;197:110698.

7. Lu J. Effects of Cr (VI) exposure on electrocardiogram, myocardial enzyme parameters, inflammatory factors, oxidative kinase, and ATPase of the heart in Chinese rural dogs // Environmental Science and Pollution Research. 2019. Vol. 26, № 29. P. 30444–30451 / Lu J. Effects of Cr (VI) exposure on electrocardiogram, myocardial enzyme parameters, inflammatory factors, oxidative kinase, and ATPase of the heart in Chinese rural dogs. Environmental Science and Pollution Research. 2019;26(29):30444-51.

8. Reddam A. mRNA-sequencing identifies liver as a potential target organ for triphenyl phosphate in embryonic zebrafish // Toxicological Sciences. 2019. Vol. 172, № 1. P. 51–62 / Reddam A. mRNA-sequencing identifies liver as a potential target organ for triphenyl phosphate in embryonic zebrafish. Toxicological Sciences. 2019;172(1):51-62.

9. Sielski J. The influence of air pollution by PM2. 5, PM10 and associated heavy metals on the parameters of out-of-hospital cardiac arrest // Science of the total Environment. 2021. Vol. 788. P. 147541 / Sielski J. The influence of air pollution by PM2. 5, PM10 and associated heavy metals on the parameters of out-of-hospital cardiac arrest. Science of the total Environment. 2021;788:147541.

10. Suljević D. Assessing hexavalent chromium tissue-specific accumulation patterns and induced physiological responses to probe chromium toxicity in Coturnix japonica quail // Chemosphere. 2021. Vol. 266. P. 129005 / Suljević D. Assessing hexavalent chromium tissue-specific accumulation patterns and induced physiological responses to probe chromium toxicity in Coturnix japonica quail. Chemosphere. 2021;266:129005.

11. Wang Y. Inflammatory injury and mitophagy induced by Cr (VI) in chicken liver // Environmental Science and Pollution Research. 2020. Vol. 27, № 18. P. 22980–22988 / Wang Y. Inflammatory injury and mitophagy induced by Cr (VI) in chicken liver. Environmental Science and Pollution Research. 2020;27(18):22980-8.

12. Yang D. Hexavalent chromium induced heart dysfunction via Sen2-mediated impairment of mitochondrial function and energy supply // Chemosphere. 2021. Vol. 264. P. 128547 / Yang D. Hexavalent chromium induced heart dysfunction via Sen2-mediated impairment of mitochondrial function and energy supply. Chemosphere. 2021;264:128547.

13. Zhunina O.A. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Vascular Disease, Tumorigenesis, and Diabetes // Frontiers in Molecular Biosciences. 2021. Vol. 8 / Zhunina OA. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Vascular Disease, Tumorigenesis, and Diabetes. Frontiers in Molecular Biosciences. 2021;8.

Библиографическая ссылка:

Оганесян Д.Х., Брин В.Б., Кабисов О.Т. Влияние витамина E и мелатонина на гемодинамические эффекты интрагастрального поступления хрома и перекисное окисление липидов // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 96–99. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-96-99. EDN HYZNSQ.

Bibliographic reference:

Oganesyan DKh, Brin VB, Kabisov OT. Vliyanie vitamina E i melatonina na gemodinamicheskie efekty intragastral'nogo postupleniya khroma i perekisnoe okislenie lipidov [The effect of vitamin E and melatonin on the hemodynamic effects of intragastric chromium intake and lipid peroxidation]. Journal of New Medical Technologies. 2022;3:96-99. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-96-99. EDN HYZNSQ. Russian.



**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ СИНДРОМЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА:
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРОВ
 β -ГИДРОКСИ- β -МЕТИЛГЛУТАРИЛ-КОА-РЕДУКТАЗЫ,**

Т.А. ДЕНИСЮК*, О.С. ЛОСИЦКАЯ**, А.Ю. ГРИГОРЬЯН*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», ул. Интернациональная, д. 33, Тамбов, 392036, Россия

Аннотация. Одним из серьезных осложнений системного воспаления, требующим фармакологической коррекции является эндотелиальная дисфункция. **Цель исследования:** изучение эндотелиопротективных эффектов статинов (аторвастатин, розувастатин, нанорозувастатин) и сочетания статинов с *L*-аргинином и дарбэпоэтином в экспериментальной модели эндотоксин-индуцированной и *L*-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции. **Материалы и методы исследования.** На модели нитро-*L*-аргинин метиловый эфир и эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции был изучен эндотелиопротективный эффект ингибиторов β -гидрокси- β -метилоглутарил-КоА-редуктазы (аторвастатина, розувастатина, нанорозувастатина) в сочетании с *L*-аргинином и дарбэпоэтином. Кроме того, изучению подлежала активность указанных препаратов в отношении биохимических маркеров воспаления. **Результаты и их обсуждение.** Самой значительной эндотелиопротективной активностью, проявляющейся снижением коэффициента эндотелиальной дисфункции обладали аторвастатин, *L*-аргинин и сочетание *L*-аргинин+нанорозувастатин. Моделирование эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции приводило к достоверному увеличению коэффициента эндотелиальной дисфункции и метаболитов *NO* на фоне повышения маркеров воспаления *C*-реактивного белка, ИЛ-6 и ФНО- α . Достоверное снижение биохимических маркеров воспаления наблюдалось при применении всех групп препаратов и было наиболее эффективным при применении статинов в комбинации с *L*-аргинином. **Заключение.** Наиболее выраженный положительный эффект на функцию эндотелия наблюдался при применении нанорозувастатина и сочетания нанорозувастатин+дарбэпоэтин. Для *L*-аргинина и его комбинации со статинами продемонстрировано наиболее эффективное влияние на биохимические маркеры воспаления.

Ключевые слова: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, эндотелиальная дисфункция, синдром системного воспалительного ответа, эндотелиопротекторы.

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME: EFFICACY OF
COMBINED THERAPY OF β -HYDROXY- β -METHYLGLUTARIL-COA-REDUCTASE INHIBITORS**

T.A. DENISYUK*, O.S. LOSITSKAYA**, A.Yu. GRIGORYAN*

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kursk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, K. Marx st., 3, Kursk, 305041, Russian Federation

**Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tambov State University named after G.R. Derzhavin", Internatsionalnaya st., 33, Tambov, 392036, Russian Federation

Abstract. One of the serious complications of systemic inflammation requiring pharmacological correction is endothelial dysfunction. **Objective:** to study the endothelial protective effects of statins (atorvastatin, rosuvastatin, nanorosuvastatin) and the combination of statins with *L*-arginine and darbepoetin in an experimental model of endotoxin-induced and *L*-NAME-induced endothelial dysfunction. **Materials and methods.** On the model of nitro-*L*-arginine methyl ester (*L*-NAME) and endotoxin-induced endothelial dysfunction, the endothelioprotective effect of β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibitors (atorvastatin, rosuvastatin, nanorosuvastatin) in combination was studied with *L*-arginine and darbepoetin. In addition, the activity of these drugs in relation to biochemical markers of inflammation was subject to study. **Results.** The most significant endothelioprotective activity, manifested by a decrease in the coefficient of endothelial dysfunction, had atorvastatin, *L*-arginine and the combination of *L*-arginine + nanorosuvastatin. Modeling of endotoxin-induced endothelial dysfunction led to a significant increase in the coefficient of endothelial dysfunction and *NO* metabolites against the background of an increase in inflammation markers *C*-reactive protein, IL-6 and TNF- α . A significant decrease in biochemical markers of inflammation was observed with the use of all groups of drugs and was most effective when using statins in combination with *L*-arginine. **Conclusion.** The most pronounced positive effect on endothelial function was observed with the use of nanorosuvastatin and the combination of nanorosuvastatin + darbepoetin. *L*-arginine and its combination with statins demonstrated the most effective effect on biochemical markers of inflammation.

Keywords: HMG-CoA reductase inhibitors, endothelial dysfunction, systemic inflammatory response syndrome, endothelioprotectors.

Введение. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) является ответом организма на флорогенный фактор и описывается молекулярной патофизиологией через каскад нейрогуморальных реакций, сформированный сложными медиаторными и цитокиновыми сетями [2]. Об активном участии эндотелия в формировании данных сетей было известно давно. Однако, исследования последних лет обнаружили, что эндотелий также является одним из наиболее уязвимых звеньев при системном воспалении. Это находит отражение в том, что пациенты, перенесшие сепсис, абдоминальные катастрофы и другую патологию, связанную с ССВО развивают в дальнейшем те или иные проявления *эндотелиальной дисфункции* (ЭД) [1,3,5]. Имеющиеся представления о молекулярных механизмах системного воспаления и данные накопленные экспериментальной и клинической медициной [10] дают основания полагать, что перспективной фармакологической группой, направленной на восстановление функции эндотелия при этой патологии, являются ингибиторы β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА)-редуктазы (статины). Обладая плеiotропными эффектами, такими как противовоспалительный, антиоксидантный и антикоагулянтный, они способны воздействовать на несколько патогенетических звеньев формирования *эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции* (ЭИЭД) и предотвратить, связанные с ней осложнения [6]. В настоящее время, имеются теоретические предпосылки считать, что в сравнении с другими представителями группы, потенциальным преимуществом обладает новый препарат – нанопартикулированный розувастатин (нанорозувастатин), представляющий собой инъекционный раствор наночастиц розувастатина в фосфолипидной оболочке размерами от 40 до 80 нм, поскольку подобная форма существенно улучшает фармакокинетические характеристики. Кроме того, тот факт, что средства, восполняющие дефицит NO, позволяют улучшить функцию эндотелия [4,8,9], дает основания полагать, что такие препараты, как L-аргинин, могут увеличить эффективность применения статинов при обозначенной патологии. Также, потенциально удачной может оказаться комбинация с препаратом дарбэпоэтин, поскольку показано, что препараты из группы эритропоэтина обладают выраженной кардиопротекторной, антиишемической и прекодиционирующей активностью [10].

Цель исследования – изучение эндотелиопротективных эффектов статинов (аторвастатин, розувастатин, нанорозувастатин) и сочетания статинов с L-аргинином и дарбэпоэтином в экспериментальной модели эндотоксин-индуцированной и *нитро-L-аргинин метиловый эфир* (L-NAME)-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на крысах-самцах породы *Wistar*

массой 200-250 г, полученные одновременно из питомника «Столбовая РАМН» (Московская обл.).

L-NAME-индуцированная эндотелиальная дисфункция моделировалась путем внутрибрюшинного введения L-NAME в дозе 25 мг/сут в течение 7 дней [7]. Для получения ЭИЭД экспериментальных животных заражали путем п/к введения 60 миллиардов микробных тел суточной культуры золотистого стафилококка (штамм 13407). Через 24 часа с целью сенсibilизации подопытных животных п/к вводили 0,1 мл стафилококкового анатоксина. В последующем ежедневно массировали место инъекции, что приводило к генерализации инфекционного процесса.

Исследуемые препараты – аторвастатин 4,3 мг/кг (Липримар®, производитель: Гедеке/Парке-Дейвис, *Pfizer, Inc.*, Германия), розувастатин 8,5 мг/кг (Крестор®, производитель *AstraZeneca UK Ltd.*, Великобритания), нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (производитель: НИБМХ им. В.Н. Ореховича, Россия) вводились внутривенно; L-аргинин 200 мг/кг (*Eurobiopharm GmbH*, Гамбург), дарбэпоэтин 500 мкг/кг (*Aranesp, Amgen Europe B.V.*, Нидерланды) – внутрибрюшинно ежедневно в течение 7 дней. Для каждой из двух моделей были выделены следующие группы животных ($n=10$): 1) интактные, 2) контрольные с моделированной патологией, 3) аторвастатин, 4) розувастатин, 5) нанорозувастатин, 6) L-аргинин, 7) L-аргинин + аторвастатин, 8) L-аргинин + розувастатин, 9) L-аргинин + нанорозувастатин, 10) дарбэпоэтин, 11) дарбэпоэтин + аторвастатин, 12) дарбэпоэтин + розувастатин, 13) дарбэпоэтин + нанорозувастатин.

Оценка коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) производилась с помощью программы «*Acqknowledge 3.8.1*» и аппарата «*Biopac*» (США). Расчёт КЭД производили, как отношение площади треугольника над кривой восстановления АД после введения нитропруссид натрия к площади треугольника над кривой восстановления АД после введения ацетилхолина. В конце осуществляли забор крови из левого желудочка для определения биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции: *Total NO*; а также воспалительных маркеров: ИЛ-6, С-реактивный белок, ФНО- α . По методу Хендриксона в клеточном лизате определяли уровень экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*).

Статистический анализ был проведен при помощи программы *Statistica v. 13.0*, которые описывали как медиану, 25 и 75 перцентили (Ме (25;75)). При сравнении показателей нескольких групп применяли *Kruskal-Wallis test*, с дальнейшим сравнением средних рангов по группам. Критический уровень значимости статистических различий принят равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Модель L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции проявила себя выраженным повышением КЭД, а также снижением суммарной концентрации

метаболизм азота и экспрессии eNOS ($p=0,004$ и $p=0,002$). Обнаружено, что самой выраженной эндотелиопротективной активностью, проявляющейся снижением КЭД обладали аторвастатин, L-аргинин и сочетание L-аргинин+нанорозувастатин. Применение дарбэпоэтина позволило добиться наиболее эффективной стабилизации биохимических маркеров функции эндотелия (табл. 1).

Таблица 1

Влияние аторвастатина, розувастатина, нанорозувастатина и их сочетания с L-аргинином и дарбэпоэтином на показатели КЭД и биохимических маркеров функции эндотелия при L-NAME-индуцированной патологии эндотелия, Me (25, 75)

L-NAME			
	КЭД (усл. ед.)	Конечные метаболиты оксида азота (NOx) (мкмоль/л)	eNOS (%)
Интактные	1,1 (1,0; 1,1)	114,1 (109,5; 116,1)	72,9 (70,2; 73,2)
L-NAME	5,4 (5,2; 5,5)*	61,2 (60,7; 63,2)*	21,4 (20,8; 21,9)*
Статины			
L-NAME+ аторвастатин 4,3 мг/кг	1,1 (0,9; 1,2)#	84,3 (81,5; 85,0)*#	35,6 (35,0; 36,8)*#
L-NAME+ розувастатин 8,5 мг/кг	2,1 (2,0; 2,3)*#	65,7 (65,1; 66,2)*#	35,1 (34,3; 36,6)*#
L-NAME+ нанорозувастатин 11,6 мг/кг	1,9 (1,8; 2,0)*#	63,6 (63,6; 70,2)*#	43,6 (43,0; 44,1)*#
L-аргинин+статины			
L-аргинин	1,5 (1,1; 1,7)#	73,2 (63,1; 74,1)*	42,1 (41,1; 46,7)*#
L-аргинин+ аторвастатин 4,3 мг/кг	1,6 (1,5; 1,6)*#	59,3 (58,1; 62,7)*	58,2 (57,2; 65,7)#
L-аргинин+ розувастатин 8,5 мг/кг	1,6 (1,5; 1,6)*#	59,2 (58,2; 63,0)*	59,7 (57,7; 68,2)#
L-аргинин+ нанорозувастатин 11,6 мг/кг	1,5 (1,5; 1,6)*#	59,3 (57,8; 62,2)*	59,0 (55,6; 67,3)#
Дарбэпоэтин+статины			
Дарбэпоэтин	1,8 (1,2; 2,1)#	90,2 (74,1; 102,5)	48,4 (30,7; 62,7)
Дарбэпоэтин+ аторвастатин 4,3 мг/кг	1,8 (1,8; 2,1)*#	99,0 (96,7; 105,1)#	58,3 (54,2; 68,8)#
Дарбэпоэтин+ розувастатин 8,5 мг/кг	1,7 (1,6; 2,0)*#	97,8 (94,1; 107,0)#	59,2 (57,3; 69,1)#
Дарбэпоэтин+ нанорозувастатин 11,6 мг/кг	1,6 (1,6; 1,9)*#	98,5 (93,4; 107,2)#	57,3 (55,4; 67,9)#

Примечание: * – достоверное различие с группой интактных животных ($p=0,042$ и менее); # – достоверное различие с группой L-NAME ($p=0,042$ и менее).

Моделирование ЭИЭД привело к достоверному увеличению КЭД и метаболитов NO с одномоментным повышением показателей маркеров воспаления ИЛ-6, С-реактивного белка и ФНО- α ($p=0,042$ и менее). Было показано, что все исследуемые препараты

способны в разной степени редуцировать проявления ЭД. Схемы с применением ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы показали наибольшую эффективность, что проявилось снижением КЭД и нормализацией исследуемых биохимических параметров (таб. 2). Наиболее выраженный эффект наблюдался у нанопартикулированной формы розувастатина. Был продемонстрирован аддитивный эффект при сочетании статинов с дарбэпоэтином, что в случае сочетания нанопартикулированный розувастатин+дарбэпоэтин приблизило параметры функции эндотелия в группе ЭИЭД к таковым у интактных животным.

Таблица 2

Влияние аторвастатина, розувастатина, нанорозувастатина и их сочетания с L-аргинином и дарбэпоэтином на показатели КЭД и биохимических маркеров функции эндотелия при ЭИЭД, Me (25, 75)

ЭИЭД			
	КЭД (усл. ед.)	NOx (мкмоль/л)	eNOS (%)
Интактные	1,1 (1,1; 1,1)	116,8 (115,1; 118,2)	5,4 (5,2; 5,5)
ЭИЭД	3,7 (3,5; 3,7)*	182,3 (177,1; 184,1)*	0,04 (0,04; 0,04)*
ЭИЭД + Статины			
Аторвастатин 4,3 мг/кг	2,1 (2,0; 2,2)*#	130,0 (128,1; 132,5)*#	2,07 (2,05; 2,10)*#
Розувастатин 8,5 мг/кг	1,7 (1,7; 2,1)*#	127,1 (126,1; 134,4)*#	3,04 (2,95; 3,07)*#
Нанорозувастатин 11,6 мг/кг	1,5 (1,4; 1,5)*#	132,1 (130,3; 138,2)*#	4,01 (3,85; 4,07)*#
ЭИЭД + L-аргинин+статины			
L-аргинин	2,1 (1,9; 2,1)*#	132,7 (131,1; 136,5)*#	2,14 (1,89; 2,21)*#
L-аргинин+ аторвастатин 4,3 мг/кг	1,5 (1,5; 1,7)*#	125,7 (124,1; 133,3)*#	4,23 (3,87; 4,32)*#
L-аргинин+ розувастатин 8,5 мг/кг	1,7 (1,7; 1,8)*#	125,5 (125,1; 130,4)*#	4,47 (4,08; 4,52)*#
L-аргинин+ нанорозувастатин 11,6 мг/кг	1,5 (1,5; 1,5)*#	123,8 (122,2; 130,1)*#	4,92 (4,81; 5,01)*#
ЭИЭД + Дарбэпоэтин+статины			
Дарбэпоэтин	1,9 (1,8; 2,1)*#	124,5 (122,3; 128,1)*#	4,19 (3,77; 4,24)*#
Дарбэпоэтин+ аторвастатин 4,3 мг/кг	1,5 (1,5; 1,6)*#	123,1 (123,0; 125,1)*#	4,59 (4,35; 4,75)*#
Дарбэпоэтин+ розувастатин 8,5 мг/кг	1,6 (1,5; 1,7)*#	121,4 (120,1; 122,1)*#	4,67 (4,55; 4,87)*#
Дарбэпоэтин+ нанорозувастатин 11,6 мг/кг	1,5 (1,5; 1,6)*#	109,5 (107,1; 110,3)*#	4,95 (4,88; 5,02)*#

Примечание: * – достоверное различие с группой интактных животных ($p=0,043$ и менее); # – достоверное различие с группой ЭИЭД ($p=0,045$ и менее).

Достоверное снижение биохимических маркеров воспаления наблюдалось при применении всех групп препаратов и было наиболее эффективным при применении статинов в комбинации с L-аргинином (рис. 1, 2, 3). Интересно,

что предупреждение системного воспалительного ответа менее выражено при монотерапии дарбэпоэтином и ингибиторами ГМГ-КоА, чем при их комбинации.

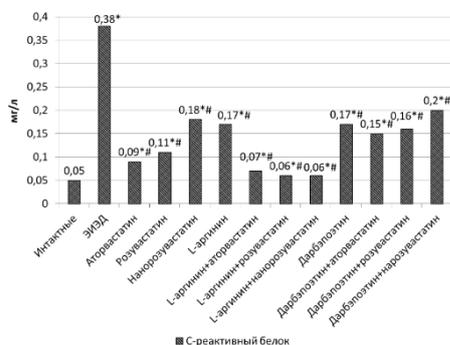


Рис. 1. Влияние аторвастатина, розувастатина, нанорозувастатина и их сочетания с L-аргинином и дарбэпоэтином на концентрацию С-реактивного белка (мг/л) в плазме крови животных

Примечание: * – достоверное различие с группой интактных животных ($p=0,044$ и менее), # – достоверное различие с группой ЭИЭД ($p=0,022$ и менее)

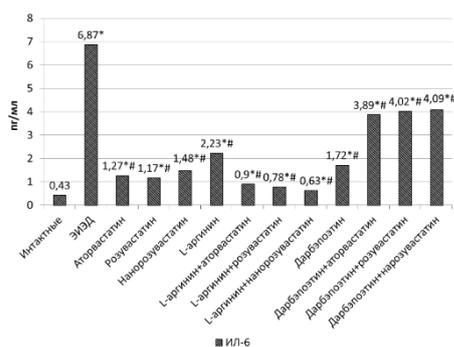


Рис. 2. Влияние аторвастатина, розувастатина, нанорозувастатина и их сочетания с L-аргинином и дарбэпоэтином на концентрацию ИЛ-6 (пг/мл) в плазме крови животных

Примечание: * – достоверное различие с группой интактных животных ($p=0,040$ и менее), # – достоверное различие с группой ЭИЭД ($p=0,033$ и менее).

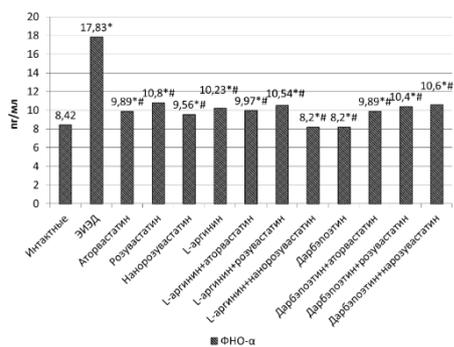


Рис. 3. Влияние аторвастатина, розувастатина, нанорозувастатина и их сочетания с L-аргинином и дарбэпоэтином на концентрацию ФНО-α (пг/мл)

Примечание: * – достоверное различие с группой интактных животных ($p=0,048$ и менее), # – достоверное различие с группой ЭИЭД ($p=0,035$ и менее)

Исходя из имеющихся сведений о механизмах действия исследуемых препаратов и результатов проведенного исследования можно обозначить гипотетический контур их фармакодинамического взаимодействия. Известно, что статины ингибируют внутриклеточные ГТФ-азы Rho (эндотелиопротективное действие) и Ras (противовоспалительное действие), а также препятствуют активации митохондриальной НАДФН-оксидазы (антиоксидантное действие). С тем обстоятельством, что дарбэпоэтин активирует Ras, по-видимому связан его антагонизм со статинами, а с наличием у него способности препятствовать активации митохондрий – синергизм. В то же время L-аргинин, увеличивающий концентрацию NO, способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов, чем обучловлен его полный синергизм со статинами по эндотелиопротекторному и противовоспалительному эффектам.

Заключение. Проведенное исследование показало, что ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы представляют собой эффективные средства для улучшения функции эндотелия при L-NAME индуцированном поражении. Наиболее выраженного снижения КЭД удалось добиться при применении аторвастатина и комбинации нанорозувастатин+L-аргинин, а наибольшая стабилизация биохимических показателей функции эндотелия наблюдалась при применении дарбэпоэтина в сочетании с нанорозувастатином. Использование ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы значительно редуцирует проявления ЭИЭД, что выражается в нормализации КЭД и снижении биохимических маркеров воспаления. В силу особенностей фармакодинамического взаимодействия, комбинация дарбэпоэтин+нанорозувастатин оказалась более эффективной по влиянию на функцию эндотелия, а комбинация L-аргинин+нанорозувастатин – по снижению системного воспаления.

Литература / References

1. Бичан Н.А., Рублевская А.С. Зависимость эндотелиальной дисфункции от артериальной гипертонии, курения, избыточной массы тела у беременных // Кардиологический вестник. 2020. Т. 15, №5. С. 84 / Bichan NA, Rublevskaya AS. Zavisimost' endotelial'noj disfunkcii ot arterial'noj gipertoniii, kureniya, izbytochnoj massy tela u beremennyh [Dependence of endothelial dysfunction on arterial hypertension, smoking, overweight in pregnant women]. Kardiologicheskij vestnik. 2020;15(5):84. Russian.
2. Гайназарова О.А., Хикматов М.Н. Влияние ингибитора ангиотензин превращающий фермент на эндотелиальную дисфункцию при фармакотерапии больных с сердечно-сосудистой патологии // Евразийский кардиологический журнал. 2017. №3. С. 120 / Gaynazarova OA, Hikmatov MN. Vliyanie inhibitora angiotensin-converting enzyme inhibitor on endothelial dysfunction in pharmacotherapy of patients with cardiovascular pathology]. Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal. 2017;3:120. Russian.
3. Гуреев В.В., Покровский М.В., Локтева Т.И., Анциферова О.Е., Юракова А.В., Покровская Т.Г., Пересыпкина А.А.,

Корокин М.В., Гудырев О.С., Победа А.С., Якушев В.И., Корокина Л.В., Лазарева Г.А., Гуреева Е.Г., Жилинкова Л.А., Затолокина М.А., Щуровская К.В., Колесниченко П.Д., Пахомов С.П., Северинова О.В., Голубев И.В., Ивахно Е.Н., Поветка Е.Е., Гуреева А.В., Вайн Д.С., Кудрявцев К.В. Способ коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии с использованием ацетилсалициловой кислоты // Патент России № 2721290. 2020. Бюл. №14 / Gureev VV, Pokrovskiy MV, Lokteva TI, Anciferova OE, Yurakova AV, Pokrovskaya TG, Peresyupkina AA, Korokin MV, Gudyrev OS, Pobeda AS, Yakushev VI, Korokina LV, Lazareva GA, Gureeva EG, Zhilinkova LA, Zatulokina MA, Shchurovskaya KV, Kolesnichenko PD, Pahomov SP, Severinova OV, Golubev IV, Ivahno EN, Povetka EE, Gureeva AV, Vayn DS, Kudryavcev KV. Sposob korrektsii endotelial'noj disfunktsii pri ADMA-podobnoj modeli preeklampsii s ispol'zovaniem acetilsalicylovoj kisloty [A method for correcting endothelial dysfunction in an ADMA-like model of preeclampsia using acetylsalicylic acid]. Patent of the Russian Federation 2721290. 2020. Bulletin 14. Russian.

4. Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Дворядкин А.А., Проценко Д.Н. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии // Анестезиология и реаниматология. 2021. №3. С. 94–102. DOI: 10.17116/anaesthesiology202103194 / Krichevskiy LA, Rybakov VYu, Dvoryadkin AA, Protsenko DN. Sistemnyj vospalitel'nyj otvet v kardiohirurgii [Systemic inflammatory response in cardiac surgery]. Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2021;3:94-102. DOI: 10.17116/anaesthesiology202103194 Russian.

5. Моррисон В.В., Божедомов А.Ю., Симонян М.А., Моррисон А.В. Системный воспалительный ответ и цитокиновый профиль в динамике развития ожоговой болезни // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т. 13, №2. С. 229–232 / Morrison VV, Bozhedomov AYu, Simonyan MA, Morrison AV. Sistemnyj vospalitel'nyj otvet i citokinovyy profil' v dinamike razvitiya ozhogovoj bolezni [Systemic inflammatory response and cytokine profile at burn injury in dynamics]. Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. 2017;13(2):229-32. Russian.

6. Пузик С.Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии и прогрессировании атеросклероза // Семейная медицина. 2018. №2 (76). С. 69–74 / Puzik SG. Endotelial'naya disfunktsiya v patogeneze arterial'noj gipertenzii i progressirovaniy ateroskleroza [Endothelial dysfunction in the

pathogenesis of arterial hypertension and progression of atherosclerosis]. *Semejnaya medicina*. 2018;2(76):69-74. Russian.

7. Рагулина В.А. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты некоторых производных 3-гидроксипиридина на модели L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017. №2. С. 88–92. DOI: 10.21626/vestnik/2017-2/15 / Ragulina VA. Endotelio- i kardioprotektivnyye efekty nekotorykh proizvodnykh 3-gidroksipiridina na modeli L-NAME-inducirovannogo deficita oksida azota [Endothelium and cardioprotective effects of some 3-hydroxypyridine derivatives on the L-NAME-induced nitric oxide deficiency model]. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Čelovek i ego zdorov'e»*. 2017;2:88-92. DOI: 10.21626/vestnik/2017-2/15 Russian.

8. Тарасова А.П., Покровский М.В., Даниленко Л.М. Инкретиновые пептиды: новые мишени в коррекции ишемически-реперфузионных повреждений миокарда // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2020. №1. С. 29–36. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/04 / Tarasova AP, Pokrovskiy MV, Danilenko LM. Inkretinovyye peptidy: novye misheni v korrektsii ishemeski-reperfuzionnykh povrezhdenij miokarda [Incretin peptides: new targets in correction of ischemic-reperfusion myocardial damages]. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Čelovek i ego zdorov'e»*. 2020;1:29-36. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/04. Russian.

9. Peltec A., Alnabghalie M. Endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease // *One Health & Risk Management*. 2022. Vol. 3, Iss. 1. P. 4–10. DOI: 10.38045/ohrm.2022.1.01 / Peltec A, Alnabghalie M. Endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *One Health & Risk Management*. 2022;3(1):4-10. DOI: 10.38045/ohrm.2022.1.01.

10. Reznikov K.M., Gorbunova N.S., Kolesnichenko P.D., Tverskoy A.V., Kostina D.A., Bashkatova D.A., Nikitina V.A. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017. Vol. 3, Iss. 1. P. 125–136. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136 / Reznikov KM, Gorbunova NS, Kolesnichenko PD, Tverskoy AV, Kostina DA, Bashkatova DA, Nikitina VA. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature). *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017;3(1):125-36. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136.

Библиографическая ссылка:

Денисюк Т.А., Лосицкая О.С., Григорьян А.Ю. Эндотелиальная дисфункция при синдроме системного воспалительного ответа: эффективность фармакотерапии с использованием ингибиторов β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА-редуктазы // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 100–104. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-100-104. EDN PQXSUE.

Bibliographic reference:

Denisyuk TA, Lositskaya OS, Grigoryan AYu. . Endotelial'naya disfunktsiya pri sindrome sistemnogo vospalitel'nogo otveta: effektivnost' farmakoterapii s ispol'zovaniem ingibitorov β-gidroksi-β-metilglutaril-KoA-reduktazy [Endothelial dysfunction in systemic inflammatory response syndrome: efficacy of combined therapy of β-hydroxy-β-methylglutaril-CoA-reductase inhibitors]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;3:100-104. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-100-104. EDN PQXSUE. Russian.

Раздел III**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ****Section III****PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY**

УДК: 616.858-008.6 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-105-108 EDN DYEFRO

**АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ РАДИОФАРМАЦЕУТИКА 18F-ДОПА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ПАТОЛОГИЙ**

К.О. ТУЦЕНКО*, А.Н. НАРКЕВИЧ*, В.Г. АБРАМОВ**

*ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Россия, e-mail: kseniamkib@gmail.com

**ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, ул. Коломенская, д. 26, г. Красноярск, 660037, Россия, e-mail: excalibr@mail.ru

Аннотация. Болезнь Паркинсона является неврологическим заболеванием, значительно ухудшающим качество жизни пациента. Для уменьшения выраженности симптомов применяют различные виды терапии, которые наиболее эффективны при раннем начале лечения. Дефицит синтеза дофамина на доклинической стадии позволяет диагностировать позитронно-эмиссионная томография с радиофармпрепаратом 18F-ДОПА. **Цель исследования** – определение возможности дифференциальной диагностики экстрапирамидных патологий с использованием показателей активности 18F-ДОПА. **Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовало три группы: здоровые лица ($n=33$), пациенты с БП ($n=32$) и пациенты с эссенциальным тремором ($n=29$). Всем исследуемым группам проводилась позитронно-эмиссионная томография с 18F-ДОПА, статистически значимые различия между группами находились с помощью критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни с использованием поправки Шидака. **Результаты и их обсуждение.** По результатам анализа наибольшее количество статистически значимых различий было обнаружено между группой здоровых лиц и пациентов с болезнью Паркинсона, а также пациентов с болезнью Паркинсона и обследуемых с эссенциальным тремором. **Выводы.** Результаты исследования доказывают возможность дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора с помощью показателей позитронно-эмиссионной томографии с 18F-ДОПА.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, дифференциальная диагностика, позитронно-эмиссионная томография, 18F-ДОПА.

ANALYSIS OF THE ACTIVITY OF THE RADIOPHARMACEUTICAL 18F-DOPA FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EXTRAPYRAMIDAL DISORDERS

K.O. TUTSENKO*, A.N. NARKEVICH*, V.G. ABRAMOV**

*Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Partizana Zheleznyaka Str., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia, e-mail: kseniamkib@gmail.com

**The Federal Siberian Research Clinical Center of FMBA of Russia, Kolomenskaya Str., 26, Krasnoyarsk, 660037, Russia, e-mail: excalibr@mail.ru

Abstract. Parkinson's disease is a neurological disease that impairs the patient's quality of life. To reduce the severity of symptoms, various types of therapy are used, which are most effective in early stage of treatment. Positron emission tomography with the radiopharmaceutical 18F-DOPA allows to diagnosing dopamine synthesis deficiency at the preclinical stage. **The research purpose** is to determine the possibility of differential diagnosis of extrapyramidal pathologies using indicators of 18F-DOPA activity. **Materials and research methods.** The study involved three groups: healthy individuals ($n = 33$), patients with Parkinson's disease ($n = 32$) and patients with essential tremor ($n = 29$). All study groups underwent positron emission tomography with 18F-DOPA, differences between groups were found using Student's t-test and Mann-Whitney test using Shidak's correction. **Results and its discussion.** According to the results of the analysis, the largest number of statistically significant differences was found between the group of healthy individuals and patients with Parkinson's disease, as well as patients with Parkinson's disease and subjects with essential tremor. **Conclusions.** The results of the study prove the possibility of differential diagnosis of Parkinson's disease and essential tremor using 18F-DOPA positron emission tomography parameters.

Keywords: Parkinson's disease, essential tremor, differential diagnosis, positron emission tomography, 18F-DOPA.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) является хроническим неврологическим заболеванием, при котором наблюдаются дегенеративные изменения экстрапирамидной моторной системы. Гибель дофаминергических нейронов становится причиной тремора покоя, ригидности мышц, брадикинезии, постуральной неустойчивости и немоторных проявлений [1,7]. Для уменьшения выраженности симптомов и улучшения качества жизни пациентов применяют медикаментозную терапию, оперативное вмешательство и лечебную физкультуру [10]. Диагноз БП ставится на основании клинических критериев, в таком случае вероятность ошибки довольно высока, так как часто симптоматическая картина отличается от классических проявлений. Также для диагностики используется оценка эффективности препаратов леводопы и агонистов дофамина, хотя и этот метод может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты [3].

Количественно определить дефицит синтеза и хранения дофамина позволяет *позитронно-эмиссионная томография* (ПЭТ) с радиофармпрепаратом (РФП) 18F-ДОПА [4]. Данный метод позволяет диагностировать патологию на доклинической стадии, а также дифференцировать БП и заболевания со сходной симптоматикой. К таким заболеваниям относится *эссенциальный тремор* (ЭТ), при котором не наблюдается дофаминергического дефицита [2]. По данным некоторых исследователей частота ошибок при дифференциальной диагностике БП и ЭТ достигает 50% [11].

Цель исследования – определение возможности дифференциальной диагностики экстрапирамидных патологий с использованием показателей активности РФП 18F-ДОПА.

Материалы и методы исследования. В исследовании участвовало три группы обследуемых: здоровые лица ($n=33$), пациенты с БП ($n=32$) и пациенты с ЭТ ($n=29$). Группа здоровых лиц состояла из 13 мужчин (39%) и 20 женщин (61%), медиана возраста здоровых лиц составила 52 [47; 61] года. Группа пациентов с БП включала 10 мужчин (31%) и 22 женщины (69%), медианный возраст в группе 62 [52; 68] года. Группа пациентов с ЭТ включала 6 мужчин (21%) и 23 женщины (79%), медиана возраста составила 65 [51; 71] лет.

Всем исследуемым пациентам проводилась ПЭТ с 18F-ДОПА. Активность РФП измерялась в *передней (AP) и задней скорлупе (PP), хвостом ядра (NC) в зрительной коре (O)*. Анализировались *максимальные (max) и средние (ave)* значения активности, измеряемые в *килобеккерелях на миллилитр (кБк/мл)*, а также относительные показатели – соотношения активности *скорлупа / зрительная кора (SOR), хвостатое ядро / зрительная кора (COR), задняя скорлупа / передняя скорлупа (PAR)*. Кроме того, учитывали отноше-

ние активности в скорлупе к *активности в хвостатом ядре (SCR)*. Все показатели рассматривались с правой (*R*) и левой (*L*) стороны.

Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы, 1 и 3 квартилей (*Me [Q₁; Q₃]*). При сравнении двух групп по количественным признакам использовался критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$. Для решения проблемы множественных сравнений и предотвращения увеличения вероятности ошибки первого рода применялась поправка Шидака [12].

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 и 2 приведены показатели, по которым были найдены статистически значимые различия между группами. Применение ПЭТ с 18F-ДОПА позволяет дифференцировать здоровых лиц и пациентов с БП. Наибольшие различия по абсолютным показателям при сравнении этих групп были обнаружены по активности РФП в задней скорлупе (*PPR, PPL*) и зрительной коре (*OR, OL*) (табл. 1). Различия показателей активности в передней зоне скорлупы (*APR, APL*) и в хвостатом ядре (*NCR, NCL*) оказались статистически незначимыми. Все относительные показатели активности 18F-ДОПА при сравнении здоровых лиц и пациентов с БП показали уровень значимости $p<0,001$ (табл. 1), что говорит о наличии статистически значимых различий между исследуемыми группами.

При сравнении групп пациентов с БП и пациентов с ЭТ были получены схожие результаты. Статистически значимые различия между группами были обнаружены по абсолютным показателям активности в задней скорлупе (*PPR, PPL*), среднему значению активности в передней скорлупе справа (*APRave*), а также по всем относительным показателям (табл. 2).

Совокупность структур головного мозга, образующая экстрапирамидную систему, контролирует автоматические движения, а также влияет на произвольную моторику через тоническую функцию. Экстрапирамидная система включает в себя часть серого вещества среднего, промежуточного мозга и базальные ядра. Скорлупа головного мозга является базальным ядром и находится в конечном мозге. При БП гибель нейронов, вырабатывающих дофамин, начинается задолго до проявления моторных симптомов именно со скорлупы, причем преимущественно с задней её части [5,6]. С этим связана высокая степень различий показателей активности РФП в задней зоне скорлупы (*PPR, PPL*), а также относительных показателей *SOR, SCR* и *PAR*.

Таблица 1

Результат сравнения группы здоровых лиц и пациентов с БП по показателям активности РФП

Показатель	Здоровые лица n=33, Me [Q ₁ ; Q ₃]	Пациенты с БП n=32, Me [Q ₁ ; Q ₃]	p (с учетом поправки на множественные межгрупповые сравнения)
PPRmax	4,09 [3,82; 4,76]	3,03 [2,40; 3,98]	<0,001
PPRave	3,61 [3,25; 4,23]	2,60 [2,03; 3,44]	<0,001
PPLmax	4,07 [3,52; 4,72]	3,10 [2,50; 3,85]	0,003
PPLave	3,61 [3,17; 4,22]	2,56 [2,07; 3,28]	<0,001
ORmax	1,57 [1,28; 1,73]	1,88 [1,52; 2,42]	0,006
ORave	1,26 [1,05; 1,49]	1,67 [1,30; 2,12]	0,003
OLmax	1,55 [1,23; 1,81]	1,86 [1,50; 2,33]	0,030
OLave	1,28 [1,03; 1,45]	1,64 [1,28; 2,00]	0,006
SOR (APRmax/ORmax)	2,74 [2,58; 2,98]	1,92 [1,80; 2,19]	<0,001
SOR (APRave/ORave)	2,89 [2,71; 3,08]	2,02 [1,86; 2,26]	<0,001
SOR (APLmax/OLmax)	2,71 [2,52; 2,88]	2,04 [1,91; 2,22]	<0,001
SOR (APLave/OLave)	2,91 [2,74; 3,15]	2,01 [1,88; 2,30]	<0,001
SOR (PPRmax/ORmax)	2,79 [2,62; 3,02]	1,66 [1,53; 1,77]	<0,001
SOR (PPRave/ORave)	2,93 [2,75; 3,09]	1,66 [1,52; 1,72]	<0,001
SOR (PPLmax/OLmax)	2,72 [2,56; 2,88]	1,63 [1,57; 1,74]	<0,001
SOR (PPLave/OLave)	2,85 [2,72; 3,10]	1,60 [1,53; 1,68]	<0,001
COR (NCRmax/ORmax)	2,46 [2,23; 2,56]	2,03 [1,85; 2,16]	<0,001
COR (NCRave/ORave)	2,64 [2,55; 2,82]	2,10 [1,96; 2,37]	<0,001
COR (NCLmax/OLmax)	2,41 [2,22; 2,56]	2,08 [1,92; 2,21]	<0,001
COR (NCLave/OLave)	2,58 [2,44; 2,84]	2,20 [1,98; 2,35]	<0,001
SCR (APRmax/NCRmax)	1,12 [1,05; 1,17]	0,97 [0,92; 1,00]	<0,001
SCR (APRave/NCRave)	1,09 [1,06; 1,15]	0,93 [0,89; 0,98]	<0,001
SCR (APLmax/NCLmax)	1,11 [1,08; 1,14]	0,97 [0,91; 1,04]	<0,001
SCR (APLave/NCLave)	1,11 [1,08; 1,17]	0,93 [0,89; 1,00]	<0,001
SCR (PPRmax/NCRmax)	1,15 [1,12; 1,18]	0,79 [0,76; 0,83]	<0,001
SCR (PPRave/NCRave)	1,10 [1,08; 1,14]	0,74 [0,71; 0,78]	<0,001
SCR (PPLmax/NCLmax)	1,14 [1,08; 1,18]	0,79 [0,74; 0,84]	<0,001
SCR (PPLave/NCLave)	1,10 [1,05; 1,14]	0,74 [0,68; 0,81]	<0,001
PAR (PPRmax/APRmax)	1,02 [0,98; 1,07]	0,84 [0,78; 0,87]	<0,001
PAR (PPRave/APRave)	1,00 [0,96; 1,04]	0,81 [0,76; 0,85]	<0,001
PAR (PPLmax/APLmax)	1,01 [0,98; 1,06]	0,80 [0,77; 0,86]	<0,001
PAR (PPLave/APLave)	0,98 [0,95; 1,01]	0,79 [0,75; 0,83]	<0,001

Таблица 2

Результат сравнения группы пациентов с БП и пациентов с ЭТ по показателям активности РФП

Показатель	Пациенты с БП, n=32, Me [Q ₁ ; Q ₃]	Пациенты с ЭТ, n=29, Me [Q ₁ ; Q ₃]	p (с учетом поправки на множественные межгрупповые сравнения)
APRave	3,00 [2,57; 4,20]	4,18 [3,63; 4,76]	0,033
PPRmax	3,03 [2,40; 3,98]	4,62 [3,71; 5,32]	<0,001
PPRave	2,60 [2,03; 3,44]	3,96 [3,41; 4,58]	<0,001
PPLmax	3,10 [2,50; 3,85]	4,64 [3,92; 5,14]	<0,001
PPLave	2,56 [2,07; 3,28]	4,08 [3,43; 4,55]	<0,001
ORmax	1,88 [1,52; 2,42]	1,45 [1,24; 1,67]	0,001
ORave	1,67 [1,30; 2,12]	1,23 [1,06; 1,43]	0,003
OLmax	1,86 [1,50; 2,33]	1,50 [1,29; 1,78]	0,012
OLave	1,64 [1,28; 2,00]	1,25 [1,10; 1,41]	0,006
SOR (APRmax/ORmax)	1,92 [1,80; 2,19]	3,13 [2,87; 3,42]	<0,001
SOR (APRave/ORave)	2,02 [1,86; 2,26]	3,31 [3,06; 3,61]	<0,001
SOR (APLmax/OLmax)	2,04 [1,91; 2,22]	3,03 [2,81; 3,37]	<0,001
SOR (APLave/OLave)	2,01 [1,88; 2,30]	3,21 [3,06; 3,58]	<0,001
SOR (PPRmax/ORmax)	1,66 [1,53; 1,77]	3,13 [2,85; 3,35]	<0,001
SOR (PPRave/ORave)	1,66 [1,52; 1,72]	3,17 [2,99; 3,41]	<0,001
SOR (PPLmax/OLmax)	1,63 [1,57; 1,74]	3,05 [2,75; 3,33]	<0,001
SOR (PPLave/OLave)	1,60 [1,53; 1,68]	3,17 [3,02; 3,31]	<0,001
COR (NCRmax/ORmax)	2,03 [1,85; 2,16]	2,81 [2,62; 3,10]	<0,001
COR (NCRave/ORave)	2,10 [1,96; 2,37]	3,01 [2,74; 3,20]	<0,001
COR (NCLmax/OLmax)	2,08 [1,92; 2,21]	2,74 [2,62; 3,07]	<0,001
COR (NCLave/OLave)	2,20 [1,98; 2,35]	3,00 [2,76; 3,18]	<0,001
SCR (APRmax/NCRmax)	0,97 [0,92; 1,00]	1,13 [1,10; 1,15]	<0,001
SCR (APRave/NCRave)	0,93 [0,89; 0,98]	1,11 [1,09; 1,16]	<0,001
SCR (APLmax/NCLmax)	0,97 [0,91; 1,04]	1,10 [1,08; 1,15]	<0,001
SCR (APLave/NCLave)	0,93 [0,89; 1,00]	1,12 [1,07; 1,15]	<0,001
SCR (PPRmax/NCRmax)	0,79 [0,76; 0,83]	1,13 [1,06; 1,15]	<0,001
SCR (PPRave/NCRave)	0,74 [0,71; 0,78]	1,07 [1,01; 1,12]	<0,001
SCR (PPLmax/NCLmax)	0,79 [0,74; 0,84]	1,11 [1,04; 1,17]	<0,001
SCR (PPLave/NCLave)	0,74 [0,68; 0,81]	1,06 [1,00; 1,12]	<0,001
PAR (PPRmax/APRmax)	0,84 [0,78; 0,87]	0,99 [0,96; 1,00]	<0,001
PAR (PPRave/APRave)	0,81 [0,76; 0,85]	0,95 [0,93; 0,98]	<0,001
PAR (PPLmax/APLmax)	0,80 [0,77; 0,86]	0,98 [0,95; 1,02]	<0,001
PAR (PPLave/APLave)	0,79 [0,75; 0,83]	0,95 [0,92; 1,00]	<0,001

При сравнении группы здоровых лиц и пациентов с ЭТ все различия по абсолютным показателям оказались статистически незначимыми. Это объясняется особенностями патогенеза ЭТ, при котором не наблюдается недостатка в синтезе и хранении дофамина. Статистически значимые различия были найдены лишь по относительным показателям *SOR*, *COR* и *PAR*.

Наибольшее количество статистически значимых различий было обнаружено между группой здоровых лиц и пациентов с БП, а также пациентов с БП и обследуемых с ЭТ. Это доказывает возможность определения недостатка синтеза дофамина у пациентов с БП и эффективность дифференциальной диагностики клинически схожих экстрапирамидных патологий, таких как БП и ЭТ, с помощью ПЭТ с 18F-ДОПА.

Заключение. Дифференциальная диагностика БП и ЭТ является важной проблемой современной неврологии. Позднее начало терапии при БП ухудшает качество жизни пациента в будущем, при этом диагноз ЭТ позволяет отложить симптоматическое лечение до момента, когда тремор начнет мешать комфортному существованию пациента. В настоящее время существуют клинические критерии, которые могут помочь в дифференциальной диагностике этих двух патологий. Такие критерии эффективны лишь для классической картины заболеваний, которая встречается далеко не всегда. Являясь предшественником дофамина, 18F-ДОПА позволяет однозначно определить снижение уровня синтеза дофамина и поставить верный диагноз. Принимая во внимание высокую частоту диагностических ошибок, врач должен не только использовать различные методы диагностики при постановке диагноза, но и учитывать возможность пересмотра и смены диагноза [8]. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что показатели активности 18F-ДОПА в различных зонах головного мозга позволяют дифференцировать пациентов с БП и здоровых людей, а также пациентов с БП и с ЭТ.

Литература / References

1. Джалалов Р., Салиева М., Абдурахимов А., Нугманов О. Патфизиология болезни Паркинсона и эффективность ее лечения // Re-health journal. 2020. №2-3(6). С. 50–56 / Dzhahalov R, Salieva M, Abdurahimov A, Nugmanov O. Patofiziologiya bolezni Parkinsona i effektivnost' ee lecheniya [Pathophysiology of Parkinson's disease and the efficiency of its treatment]. Re-health journal. 2020;2-3(6):50-6. Russian.
2. Ибрагимова Р.Э. Современный подход в лечении эссенциального тремора // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021. №4-2. С. 139–142 / Ibragimova RE. Sovremennyy podhod v lechenii essentsial'nogo tremora [A modern approach in the treatment of essential tremor]. International Journal of Humanities and Natural Sciences. 2021;4-2:139-42. Russian.
3. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению //

Практическая медицина. 2017. №1(102). С. 45–51 / Levin OS, Artem'ev DV, Bril' EV, Kulua TK. Bolezn' Parkinsona: sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu [Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment]. Practical medicine. 2017;1(102):45-51. Russian.

4. Сапронова М.Р., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Молгачев А.А. Диагностика болезни Паркинсона. Часть 1. Возможности функциональной нейровизуализации // Доктор.Ру. 2020. №9. С. 6–12 / Sapronova MR, Dmitrenko DV, Shnajder NA, Molgachev AA. Diagnostika bolezni Parkinsona. CHast' 1. Vozmozhnosti funktsional'noj nejrovizualizacii [Diagnosis of Parkinson's Disease. Part 1. The Potential of Functional Neuroimaging]. Doctor.ru. 2020;9:6-12. Russian.

5. Селихова М.В., Катунина Е.А., Воун А. Позитронная эмиссионная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография в оценке состояния моноаминергических систем мозга при экстрапирамидных расстройствах // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2019. Т. 13, №2. С. 69–78 / Selihova MV, Katunina EA, Voun A. Pozitronnaya emissionnaya i odnofotonnaya emissionnaya komp'yuternaya tomografiya v ocenke sostoyaniya monoaminergicheskikh sistem mozga pri ekstrapiramidnykh rasstrojstvakh [PET and SPECT in the assessment of monoaminergic brain systems in extrapyramidal disorders]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2019;13(2):69-78. Russian.

6. Станжевский А.А., Тютин Л.А., Литвиненко И.В. Применение позитронной эмиссионной томографии для диагностики паркинсонизма // Лучевая диагностика и терапия. 2010. №3. С. 12–19 / Stanzhevskij AA, Tyutin LA, Litvinenko IV. Primenenie pozitronnoj emissionnoj tomografii dlya diagnostiki parkinsonizma [The application of positron emission tomography in Parkinson's disease diagnosis]. Radiation diagnostics and therapy. 2010;3:12-9. Russian.

7. Титова Н.В., Бездольный Ю.Н., Штучный И.В., Сибецкий Д.А. Тремор при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе: практические аспекты дифференциальной диагностики // Медицинский совет. 2019. №9. С. 46–54 / Titova NV, Bezdol'nyj YUN, Shtuchnyj IV, Sibeckij DA. Tremor pri bolezni Parkinsona i essentsial'nom tremore: prakticheskie aspekty differentsial'noj diagnostiki [Tremor in Parkinson's disease and essential tremor: practical aspects of differential diagnosis]. Meditsinskyi Sovet. 2019;9:46-54. Russian.

8. Титова Н.В., Чаудури К.Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017. Т. 11, №4. С. 5–18 / Titova NV, Chaudhuri KR. Nemotornyye simptomy bolezni Parkinsona: podvodnaya chast' ajsberga [Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the submerged part of the iceberg]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017;11(4):5-18. Russian.

9. Chaudhuri K.R., Odin P., Antonini A., Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues // Parkinsonism & related disorders. 2011. Vol. 17, №10. P. 717–723 / Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. Parkinsonism & related disorders. 2011;17(10):717-23.

10. Connolly B.S., Lang A.E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review // JAMA. 2014. Vol. 311, №16. P. 1670–1683 / Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. JAMA. 2014;311(16):1670-83.

11. Jain S., Lo S.E., Louis E.D. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? // Archives of neurology. 2006. Vol. 63, №8. P. 1100–1104 / Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? Archives of neurology. 2006;63(8):1100-4.

12. Seidler J., Vondráček J., Saxl I. The life and work of Zbyněk Šidák (1933–1999) // Applications of Mathematics. 2000. Vol. 45. № 5. P. 321–336 / Seidler J, Vondráček J, Saxl I. The life and work of Zbyněk Šidák (1933–1999). Applications of Mathematics. 2000;45(5):321-36.

Библиографическая ссылка:

Туценко К.О., Наркевич А.Н., Абрамов В.Г. Анализ активности радиофармпрепарата 18F-ДОПА для дифференциальной диагностики экстрапирамидных патологий // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 105–108. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-105-108. EDN DYEFR0.

Bibliographic reference:

Tutsenko KO, Narkevich AN, Abramov VG. Analiz aktivnosti radiofarmpreparata 18F-DOPA dlya differentsial'noy diagnostiki ekstrapiramidnykh patologiy [Analysis of the activity of the radiopharmaceutical 18F-DOPA for the differential diagnosis of extrapyramidal disorders]. Journal of New Medical Technologies. 2022;3:105-108. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-105-108. EDN DYEFR0. Russian.

К статье авторов: *М.В. Луцик, А.В. Макеева, О.Н. Остроухова,
В.И. Болотских, А.К. Наговицин.*

*«Применение фотоплетизмографии для оценки состояния микроциркуляторного русла в качестве метода диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы»
(С. 91–95)*

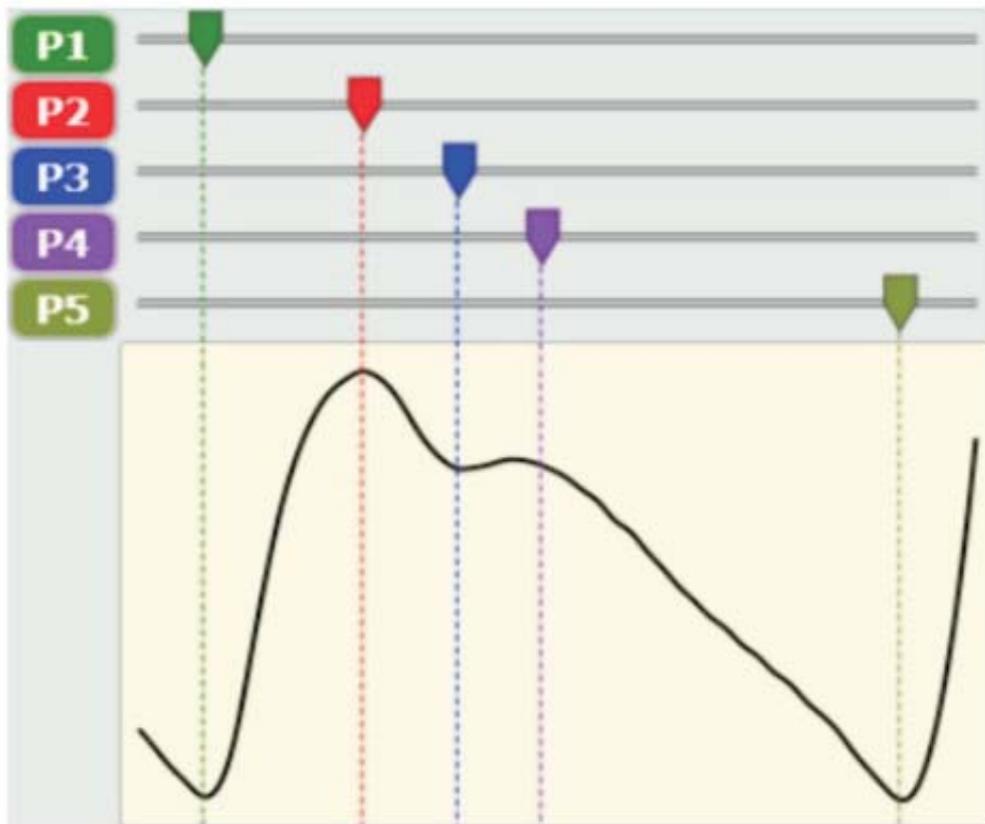


Рис. 1. Фотоплетизмограмма в норме

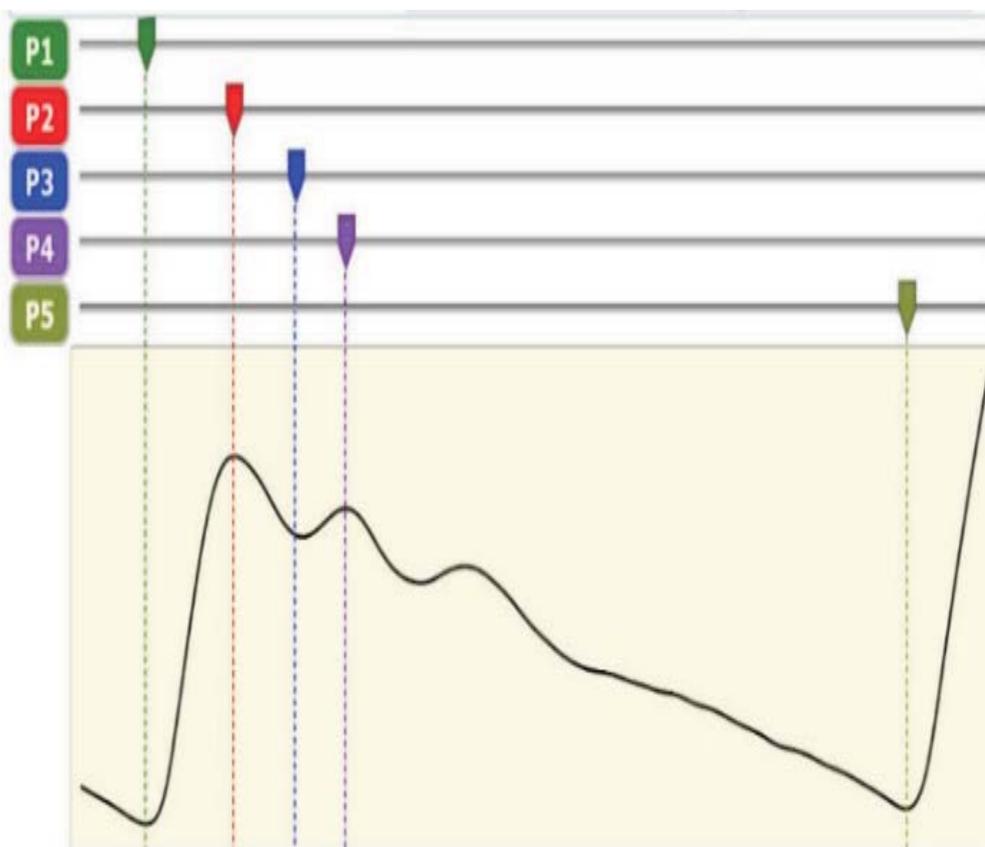


Рис. 2. Фотоплетизмограмма при риске тромбообразования и нарушения гемодинамики

*К статье авторов: Д.А. Пожилов, Т.А. Румянцева, Д.А. Накибулла, Л.С. Агаджанова.
«Реакция астроцитарной глии на острое нейротоксическое воздействие
у крыс разного возраста»
(С. 78–82)*

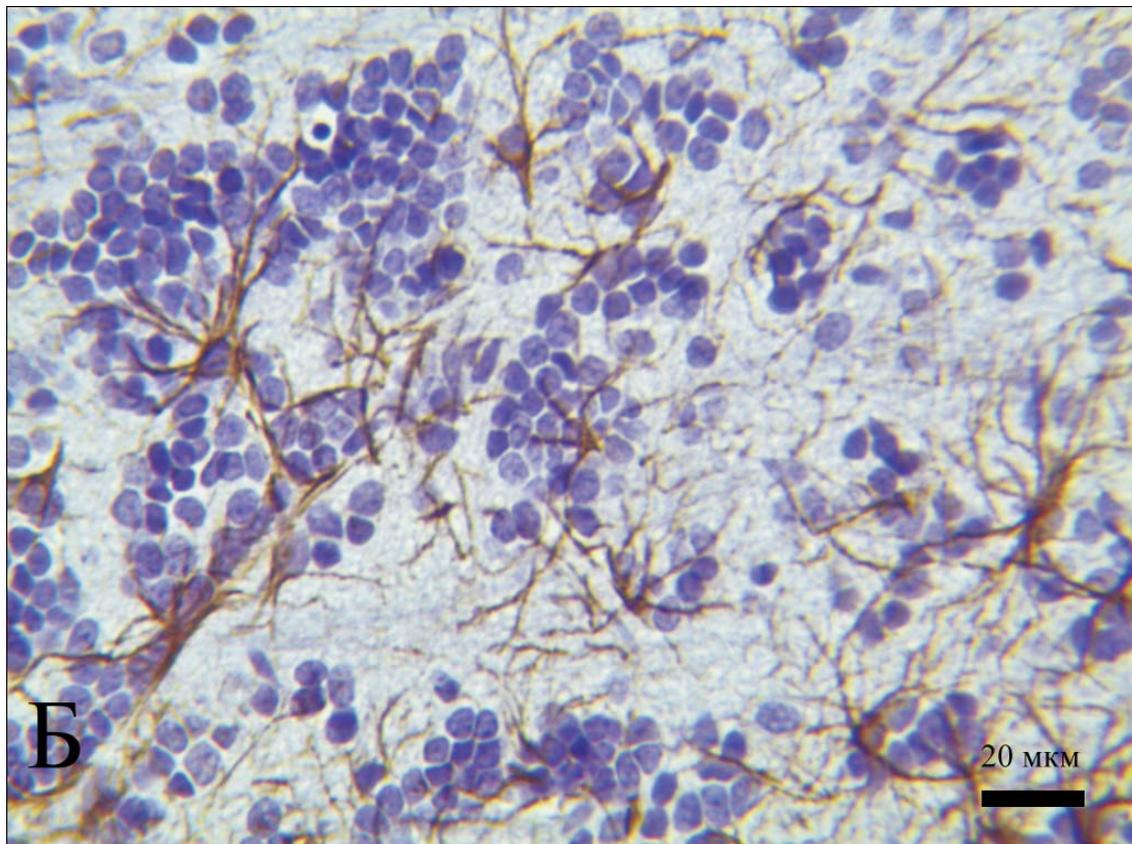
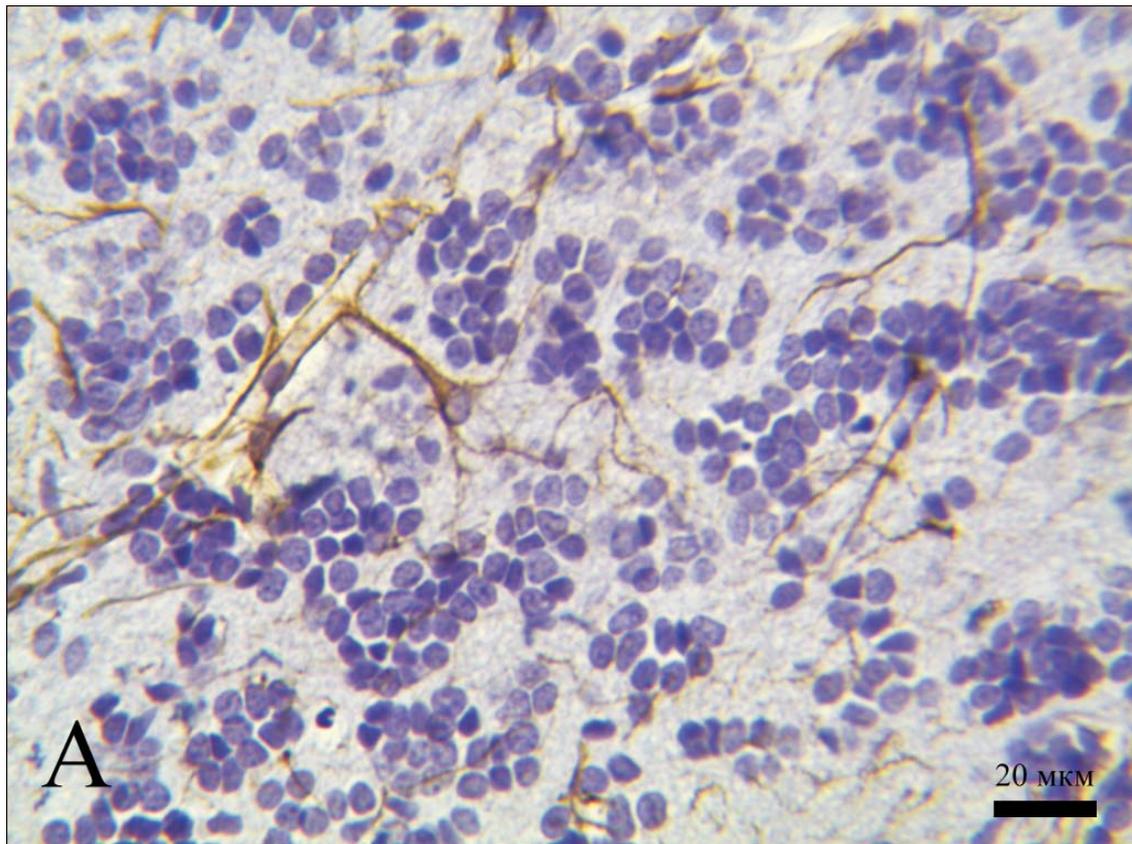


Рис.1. Астроциты обонятельной луковичи в норме и эксперименте. А. GFAP+ клетки, гранулярный слой, 180 сут., контроль. Б. GFAP+ клетки, гранулярный слой, эксперимент 2, 210 сут., 30 сут. эксперимента: повышение плотности. Микрофото: антитела к GFAP, докраска гематоксилином Майера. Об.40.