



ISSN 1994-9480

16+

Т. 22, № 2 апрель—июнь 2025

ВЕСТНИК

Волгоградского государственного
медицинского университета

Journal of Volgograd state medical university





ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ QUARTERLY SCIENTIFIC JOURNAL

Том 22, № 2
АПРЕЛЬ-ИЮНЬ
2025

**JOURNAL
OF VOLGOGRAD STATE
MEDICAL UNIVERSITY**

Учредитель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор

Петров Владимир Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)

Заместитель главного редактора

Стаценко Михаил Евгеньевич – д.м.н., профессор (Волгоград)

Научный редактор

Сиротенко Виктор Сергеевич (sirotenko.viktor@yandex.ru) – д.фарм.н., доцент (Волгоград)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бакулин Владимир Сергеевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Балалин Сергей Викторович – д.м.н. (Волгоград)
Батурин Владимир Александрович – д.м.н., профессор (Ставрополь)
Батюшин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону)
Бебуришвили Андрей Георгиевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Вейсгейм Людмила Дмитриевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Воробьев Александр Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Глыбочко Петр Витальевич – академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Гндоян Ирина Асатуровна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Ермилов Виктор Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Жаркин Николай Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Затолокينا Мария Алексеевна – д.м.н., профессор (Курск)
Иежица Игорь Николаевич – д.б.н., профессор (Малайзия)
Каплунов Олег Анатольевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Клаучек Сергей Всеволодович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Котельников Геннадий Петрович – академик РАН, д.м.н., профессор (Самара)
Краюшкин Александр Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Лапкин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор (Рязань)
Маланин Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Мандриков Виктор Борисович – д.п.н., профессор (Волгоград)
Маскин Сергей Сергеевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Михальченко Валерий Федорович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Михин Вадим Петрович – д.м.н., профессор (Курск)
Николенко Владимир Николаевич – д.м.н., профессор (Москва)
Островский Олег Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Перепелкин Андрей Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Перлин Дмитрий Владиславович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Полянцев Александр Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Самусев Рудольф Павлович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Селихова Марина Сергеевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Смирнов Алексей Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Спасов Александр Алексеевич – академик РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)
Ткаченко Людмила Владимировна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Туманов Владимир Павлович – д.м.н., профессор (Москва)
Тюренков Иван Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)
Умрюхин Алексей Евгеньевич – д.м.н., профессор (Москва)
Фоменко Ирина Валерьевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Фокин Виктор Петрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Шемонаев Виктор Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Абенаволи Людовико – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Аквила Изабелла – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Паскаль Виола – кафедра экспериментальной и клинической медицины, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Сакко Маттео Антонио – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Chief editor

Vladimir I. Petrov – academician RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)

Deputy chief editor

Mikhail E. Statsenko – MD, PhD, professor (Volgograd)

Science editor

Victor S. Sirotenko (sirotenko.viktor@yandex.ru) – MD, PhD, associate professor (Volgograd)

EDITORIAL BOARD

Vladimir S. Bakulin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey V. Balalin – MD, PhD (Volgograd)
Vladimir A. Baturin – MD, PhD, professor (Stavropol)
Mikhail M. Batyushin – MD, PhD, professor (Rostov-on-Don)
Andrey G. Beburishvili – MD, PhD, professor (Volgograd)
Lyudmila D. Veisheim – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Vorobiev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Petr V. Glybochko – academician RAS, MD, PhD, professor (Moscow)
Irina A. Gndoyan – MD, PhD, professor (Volgograd)
Victor V. Ermilov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Nikolay A. Zharkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Maria A. Zatolokina – MD, PhD, professor (Kursk)
Igor N. Iezhitsa – MD, PhD, professor (Malaysia)
Oleg A. Kaplunov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey V. Klauchek – MD, professor (Volgograd)
Gennady P. Kotelnikov – academician RAS, MD, PhD, professor (Samara)
Alexander I. Kraushkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Mikhail M. Lapkin – MD, PhD, professor (Ryazan)
Dmitriy A. Malanin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Victor B. Mandrikov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey S. Maskin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Vateriy F. Mikhachenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Vadim P. Mikhin – MD, PhD, professor (Kursk)
Vladimir N. Nikolenko – MD, PhD, professor (Moscow)
Oleg V. Ostrovskiy – MD, PhD, professor (Volgograd)
Andrey I. Perepelkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Dmitriy V. Perlin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Polyantsev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Rudolf P. Samusev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Marina S. Selikhova – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexey V. Smirnov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Spasov – academician RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)
Lyudmila V. Tkachenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Vladimir P. Tumanov – MD, PhD, professor (Moscow)
Ivan N. Tyurenkov – corresponding member RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexey E. Umryukhin – MD, PhD, professor (Moscow)
Irina V. Fomenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Viktor P. Fokin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Viktor I. Shemonaev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Abenavoli Ludovico – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Aquila Isabella – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Pasquale Viola – Department of Experimental and Clinical Medicine, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Sacco Matteo Antonio – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)



Издательство
ВолГМУ
Волгоград
2025



Уважаемые коллеги!

Ровно 90 лет назад, в далеком 1935 году, началась история учебного заведения, выпускающего специалистов медицинской сферы для нужд стремительно растущего населения Сталинградской области. С тех пор и по настоящее время практически каждый врач в медицинских организациях всей области имеет диплом вуза, который стал символом качества знаний, ответственности, самопожертвования во благо спасения человека.

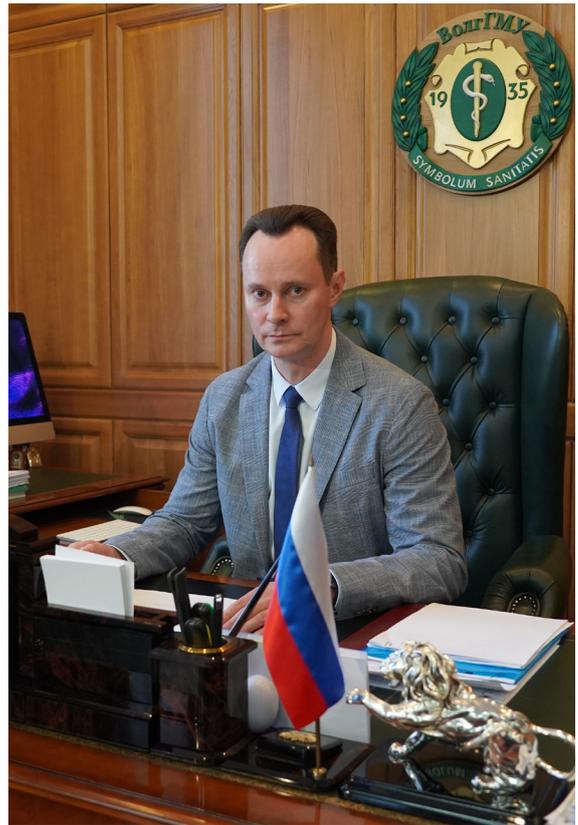
Эти качества отличали наших первых выпускников, под разрывами бомб и шквальным огнем спасавших жизни красноармейцев и жителей Сталинграда. Много солдат и офицеров смогли вернуться в строй благодаря медикам, их решимости любой ценой, зачастую ценой собственной жизни, сохранить боеспособность и здоровье людей. Вернуться и победить!

80-летие Победы в Великой Отечественной войне, которое наша страна отмечает в 2025 году, – это праздник всего народа, выстоявшего в самой страшной битве. И медицинские работники, врачи, получившие образование в Сталинградском медицинском институте, по праву могут ощущать свою причастность к Победе! Ныне их последователи, врачи новой России, так же, как в годы военного лихолетья, самоотверженно спасают жизни людей. Среди них есть и выпускники Волгоградского медуниверситета – вуза, который вместе со всей страной вот уже 90 лет с достоинством встречает любые исторические вызовы.

Залогом того, что медицинская помощь всегда и всем будет оказана в максимально полном объеме, является не только системность знаний, которые предоставляет наш медуниверситет, но и «прорывные» научные изыскания и открытия, чем отличается сообщество ученых ВолгГМУ. Сегодня на страницах издания опубликованы последние результаты их трудов, что может продвинуть современную медицину далеко вперед в деле сохранения здоровья нации.

Позвольте еще раз поздравить вас, дорогие читатели, со знаменательными событиями в общественной и научной жизни, которыми отличается 2025 год, и пожелать вам новых свершений в медицине!

*Владимир Шкарин,
ректор Волгоградского государственного
медицинского университета,
д. м. н., профессор*



Научная статья

УДК 611.41:616-055-072

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-3-6>

Перспективы изучения прижизненной анатомии и топографии селезенки у людей в зависимости от пола по данным компьютерной томографии

Илья Юрьевич Пикин¹, Илья Иосифович Каган², Ольга Борисовна Нузова²✉¹Городская клиническая больница имени Н.Н. Пирогова, Оренбург, Россия²Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Аннотация. Цель работы – определение новых данных по прижизненной анатомии селезенки с применением компьютерной томографии у пациентов в зависимости от пола. Была изучена компьютерно-томографическая анатомия и топография селезенки на основе анализа компьютерных томограмм у 110 пациентов. Проведена оценка морфометрических показателей селезенки: толщина, диаметр, краниокаудальная длина, селезеночный индекс, объем. Определены кратчайшие расстояния от селезенки до срединной линии тела. Было установлено, что преобладали морфометрические показатели селезенки у мужчин, по сравнению с аналогичными показателями у женщин, а также среднее значение расстояния от селезенки до срединной линии тела. Полученные новые данные по прижизненной анатомии и топографии селезенки могут быть полезными для выбора оптимального доступа при операциях на селезенке.

Ключевые слова: компьютерно-томографическая анатомия, селезенка

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-3-6>

Prospect for studying the vital anatomy and topography of the spleen in humans depending on gender based on computer tomography data

Ilya Yu. Pikin¹, Ilya I. Kagan², Olga B. Nuzova²✉¹N.N. Pirogov City Clinical Hospital, Orenburg, Russia²Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Abstract. The aim of the work is to determine new data on the intravital anatomy of the spleen using computed tomography in patients depending on gender. The computed tomographic anatomy and topography of the spleen were studied based on the analysis of computed tomograms in 110 patients. The morphometric parameters of the spleen were assessed: thickness, diameter, craniocaudal length, splenic index, volume. The shortest distances from the spleen to the midline of the body were determined. It was found that the morphometric parameters of the spleen in men prevailed, compared with similar parameters in women, as well as the average value of the distance from the spleen to the midline of the body. The new data obtained on the intravital anatomy and topography of the spleen can be useful for choosing the optimal approach in operations on the spleen.

Keywords: computed tomographic anatomy, spleen

ВВЕДЕНИЕ

Большое количество работ посвящено морфологии селезенки, в основном они выполнены на секционном материале и охватывает все возрастные периоды, начиная от плодного периода онтогенеза и заканчивая взрослым периодом [1]. В настоящее время в клинической анатомии внимание уделяется методам прижизненной визуализации, которые позволяют получать массив анатомических данных, давать морфометрическую характеристику органов и областей, выявлять математически обоснованные анатомо-функциональные закономерности, сформировать полные диапазоны анатомических различий с выделением крайних и промежуточных форм [2, 3]. Компьютерная томография – метод прижизненной визуализации, открывающий большие возможности

для изучения клинической анатомии органов человека, в том числе селезенки [4].

Методы прижизненной визуализации широко применяются не только в клинике, но и в образовательном процессе [5]. Имеющиеся данные о количественной оценке органов человека, получаемые при использовании прижизненных диагностических методов исследования, нуждаются в значительном углублении и дальнейшей разработке при формировании такого раздела клинической анатомии селезенки, как компьютерно-томографическая анатомия. В настоящее время имеющиеся в литературе данные по прижизненной анатомии селезенки и окружающих ее органов и кровеносных сосудов, несмотря на большое прикладное значение, не в полной степени удовлетворяют запросы практической медицины.

В связи с вышеизложенным в работе была изучена компьютерно-томографическая анатомия и топография селезенки.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить новые данные по прижизненной анатомии селезенки с применением компьютерной томографии у пациентов в зависимости от пола.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Была изучена прижизненная анатомия селезенки на основе анализа компьютерных томограмм, выполненных с захватом брюшной полости и забрюшинного пространства от диафрагмы до уровня седящих костей, у 110 пациентов, не имеющих патологии со стороны органов брюшной полости. Из них 66 (61 %) составляли женщины и 44 (39 %) мужчины. Возраст пациентов был от 21 до 87 лет. Данные получены с помощью мультиспирального компьютерного томографа Canon Aquilion Prime 80-срезовом (толщина среза 4 мм с последующей реконструкцией до 0,1 мм). При исследовании компьютерно-томографических срезов брюшной полости и забрюшинного пространства была проведена оценка следующих параметров селезенки: толщина, диаметр на уровне ее ворот, краниокаудальная длина, селезеночный индекс, объем, кратчайшие расстояния от селезенки до срединной линии тела. Селезеночный индекс определялся по формуле $L \times D \times T$ (Passopoulos et al., 1997), где L – краниокаудальная длина, D – диаметр, T – толщина селезенки. Объем (V) селезенки определяли по формуле: $V = 30 + 0,58 \times L \times D \times T$ [6]. При проведении статистических расчетов применялась программа Statistica 10. Количественные признаки были подвергнуты статистической обработке путем подсчета основных статистических характеристик: выборочного среднего, ошибки среднего (стандартной ошибки).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Селезенка определялась при мультиспиральном компьютерно-томографическом исследовании в аксиальной и фронтальной проекциях в виде относительно гомогенного органа полулунной формы с четкими ровными контурами. При исследовании с контрастным усилением визуализировались селезеночная артерия и селезеночная вена, которые выполняли роль ориентиров при поиске ворот селезенки. Хорошо определялись окружающие органы, такие как желудок, поджелудочная железа, ободочная кишка, левая доля печени. Селезенка располагается глубоко в левом подреберье и занимает как верхний, так и нижний этаж брюшной полости. Было установлено, что задний полюс селезенки во всех наблюдениях занимал исключительно верхний этаж брюшной полости, в то время как передний ее

полюс располагался в нижнем этаже или находился на границе верхнего и нижнего этажей брюшной полости, в крайних вариантах определялся и в верхнем этаже. Селезенка полностью находилась в пределах верхнего этажа брюшной полости в 12 (10,9 %) случаях, в 46 (41,8 %) наблюдениях занимала верхний этаж и располагалась на границе верхнего и нижнего этажей брюшной полости, а в 52 (47,3 %) – определялась как в верхнем, так и в нижнем этаже брюшной полости. Касательно расположения в дорсо-вентральном направлении селезенка имеет тенденцию находиться в заднем отделе брюшной полости, что показано на компьютерной томограмме брюшной полости и забрюшинного пространства в аксиальной проекции (см. рис.).

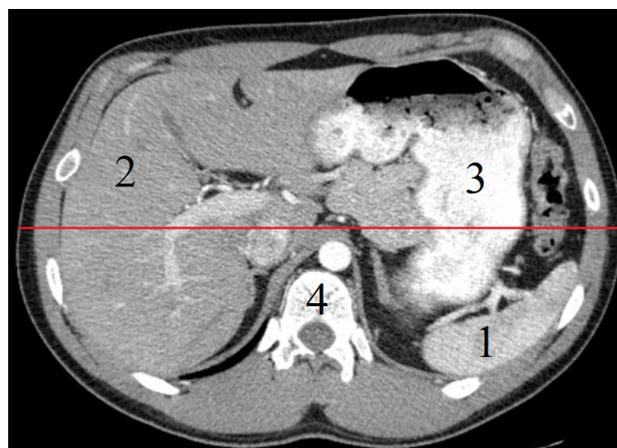


Рис. Компьютерная томограмма органов брюшной полости и забрюшинного пространства в аксиальной проекции:

1 – селезенка, 2 – печень, 3 – желудок, 4 – позвонок. Красной линией обозначено деление брюшной полости на передний и задний отделы

В табл. 1 представлены линейные и объемные параметры селезенки человека в зависимости от пола по данным компьютерной томографии. Было установлено, что средние значения толщины и диаметра селезенки были достоверно больше у мужчин, по сравнению с аналогичными показателями у женщин ($p < 0,05$), так же были больше показатели длины, объема и селезеночный индекс ($p < 0,001$). С помощью метода множественного регрессионного анализа были разработаны формулы определения толщины селезенки отдельно для мужчин и женщин, так как была выявлена статистическая достоверность различий средних значений толщины (T), диаметра (D), краниокаудальной длины (L) у мужчин и женщин. Для мужчин получена формула, отражающая зависимость толщины селезенки от ее диаметра: $T = 19,79262 + 0,14263 \times D$. Входными данными является диаметр (D) селезенки. У пациентов был оценен диаметр (D) селезенки на уровне ворот на основе анализа компьютерно-томографических данных.

Таблица 1

Линейные и объемные параметры селезенки человека в зависимости от пола по данным компьютерной томографии

Линейные и объемные параметры	Пол					
	мужской			женский		
	<i>M ± m</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M ± m</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
Толщина селезенки, мм	34,6 ± 0,7 *	23,6	44	32,0 ± 0,6	20,1	43
Диаметр селезенки, мм	103,5 ± 2,4 *	69,3	135,4	98,0 ± 1,8	51,7	124,5
Длина селезенки, мм	105,3 ± 2,3 **	57,3	131,9	96,3 ± 1,7	64,9	127,1
Индекс формы селезенки	1,0 ± 0,02	0,8	1,3	1,0 ± 0,02	0,6	1,4
Селезеночный индекс	384,5 ± 17,3 **	136,2	506,3	311,1 ± 13,0	74	504,5
Объем селезенки, см ³	253,0 ± 10,0 **	108,9	323,6	210,4 ± 7,6	73	322,6

* Статистическая достоверность различий показателей у мужчин по сравнению с таковыми у женщин $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Приведем пример. У пациента П. с помощью морфометрического метода при анализе компьютерных томограмм в аксиальной проекции был определен диаметр селезенки на уровне ворот, который составил 69,3 мм. Рассчитанная с помощью формулы толщина (Т) составила: $T = 19,79262 + 0,14263 \times 69,3 = 29,7$ мм. Полученные данные подтверждались определением толщины селезенки с помощью морфометрического метода по данным анализа компьютерных томограмм.

Для женщин была разработана формула, отражающая зависимость толщины селезенки от ее диаметра и длины: $T = 0,134770 \times D + 0,102343 \times L$. Входными данными являются диаметр (D) и краниокаудальная длина (L) селезенки. Приводим пример. У пациентки А. с помощью морфометрического метода на компьютерной томограмме в аксиальной и фронтальной проекциях были определены диаметр на уровне ворот и краниокаудальная длина селезенки. Диаметр (D) составил 100,2 мм, длина (L) 86,4 мм. Рассчитанная с помощью формулы толщина (Т) составила: $T = 0,134770 \times 100,2 + 0,102343 \times 86,4 = 22,3$ мм, что соответствовало данным, полученным при анализе компьютерных томограмм. Было получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Способ определения толщины селезенки» № 2023617053 от 5 апреля 2023 г. Разработанные формулы позволяют рассчитать толщину селезенки у пациентов и могут быть использо-

ваны хирургами, терапевтами, гематологами, инфекционистами, врачами функциональной диагностики, морфологами в научно-исследовательских и практических целях для оценки ее состояния, что важно для диагностики и лечения заболеваний селезенки.

Были определены средние расстояния от селезенки до срединной линии тела в зависимости от пола, выявляемые на аксиальных компьютерных томограммах на разных скелетотопических уровнях (табл. 2). Установлено, что среднее значение расстояния от селезенки до срединной линии тела у женщин было меньше, по сравнению с данным показателем у мужчин. Определяли достоверное увеличение данного показателя у мужчин по сравнению с аналогичным показателем у женщин на уровне 12-го грудного (Th12) и 2-го поясничного позвонка (L2). Как видно из табл. 2, среднее значение расстояния от селезенки до срединной линии тела у мужчин имеет тенденцию к уменьшению, начиная с 9-го грудного позвонка (Th9) до 11-го грудного позвонка (Th11), затем постепенно увеличивается, достигая максимального среднего значения на уровне 2-го поясничного позвонка (L2). У женщин среднее значение расстояния от селезенки до срединной линии тела уменьшается, начиная с уровня 9-го грудного позвонка (Th9) до уровня 10-го грудного позвонка (Th10), затем постепенно увеличивается, достигая максимального среднего значения на уровне 2-го поясничного позвонка (L2).

Таблица 2

Средние расстояния (*M ± m*; мм) от селезенки до срединной линии тела в зависимости от пола, выявляемые на аксиальных компьютерных томограммах на разных уровнях

		Скелетотопический уровень							
Срединная линия тела	Пол	Th8	Th9	Th10	Th11	Th12	L1	L2	L3
	М	–	58,5 ± 11,8	53,7 ± 2,9	50,5 ± 2,4	65,6 ± 3,4*	82,8 ± 3,9	108,5 ± 4,3*	100,4 ± 6,3
	Ж	69,3 ± 5,1	46,5 ± 4,1	45,8 ± 3,1	48,4 ± 2,0	53,7 ± 1,9	76,9 ± 2,9	88,3 ± 4,7	79,2 ± 9,2

* Статистическая достоверность различий показателей селезенки у мужчин и женщин на одном скелетотопическом уровне ($p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований было подтверждено, что компьютерная томография является высокоэффективным методом прижизненного анатомического исследования селезенки и окружающих ее органов. Было установлено, что преобладали морфометрические показатели селезенки у мужчин, по сравнению с аналогичными показателями у женщин, а также среднее значение расстояния от селезенки до срединной линии тела. Полученные новые данные по прижизненной анатомии и топографии селезенки могут быть полезными для выбора оптимального доступа при операциях на селезенке.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Железнов Л.М., Галеева Э.Н., Попов Г.А., Титов В.Г., Вепринцева О.Т. Топографо-анатомические закономерности становления тимуса и селезенки в промежуточном плодном периоде. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017;6(2):94–96. doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-2-94-96
2. Каган И.И. Современные аспекты клинической анатомии. Оренбург: Издательский центр ОГАУ, 2017. 124 с.
3. Retson T.A., Besser A.H., Sall S., Golden D., Hsiao A. Machine Learning and Deep Neural Networks in Thoracic and Cardiovascular Imaging. *Journal of Thoracic Imaging*. 2019;34(3):192–201. doi: 10.1097/RTI.0000000000000385
4. Roch L., Bianchi C., Castioni J., Beigelman-Aubry C. Analysis of chest x-rays, a systematic to remember. *Revue Médicale Suisse*. 2019;15:2137–2144.
5. Дыдыкин С.С., Васильев Ю.Л., Богоявленская Т.А., Кытько О.В., Жандаров К.А. Современные цифровые мето-

ды обучения в клинической анатомии. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)*. 2019;3(4):34–41. doi: 10.17116/operhirurg2019304134.

6. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: в 2 т. Т. 2. М., 2007. 712 с.

REFERENCES

1. Zheleznov L.M., Galeeva E.N., Popov G.A., Titov V.G., Veprintseva O.T. Topographic and Anatomic Patterns of Thymus and Spleen Formation in the Intermediate Fetal Period. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017;6(2):94–96. (In Russ.) doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-2-94-96.
2. Kagan I.I. Modern aspects of clinical anatomy Orenburg: Publishing center of OGAU, 2017. 124 p. (In Russ.)
3. Retson T.A., Besser A.H., Sall S., Golden D., Hsiao A. Machine Learning and Deep Neural Networks in Thoracic and Cardiovascular Imaging. *Journal of Thoracic Imaging*. 2019;34(3):192–201. doi: 10.1097/RTI.0000000000000385
4. Roch L., Bianchi C., Castioni J., Beigelman-Aubry C. Analysis of chest x-rays, a systematic to remember. *Revue Médicale Suisse*. 2019;15:2137–2144.
5. Dydykin S.S., Vasilyev Yu.L., Bogoyavlenskaya T.A., Kytko O.V., Zhandarov K.A. Modern digital teaching methods in clinical anatomy. *Operativnaya khirurgiya i klinicheskaya anatomiya (Pirogovskii nauchnyi zhurnal) = Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2019;3(4):34–41. (In Russ.) doi: 10.17116/operhirurg2019304134.
6. Prokop M., Galansky M. Spiral and multilayer computed tomography. In 2 vol. Vol. 2. Moscow, 2007. 712 p. (In Russ.)

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

Информация об авторах

И.Ю. Пикин – врач-хирург, Городская клиническая больница имени Н.Н. Пирогова, Оренбург, Россия; ilya.pikin.1994@mail.ru
И.И. Каган – доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии имени С.С. Михайлова, Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия; kaganil@mail.ru

О.Б. Нузова – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия; nuzova_27@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.02.2025; одобрена после рецензирования 24.03.2025; принята к публикации 25.03.2025

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

I.Yu. Pikin – Surgeon, N.N. Pirogov City Clinical Hospital, Orenburg, Russia; ilya.pikin.1994@mail.ru
I.I. Kagan – Doctor of Medical Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy named after S.S. Mikhailov, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia; kaganil@mail.ru
O.B. Nuzova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia; nuzova_27@mail.ru

The article was submitted 10.02.2025; approved after reviewing 24.03.2025; accepted for publication 25.03.2025.

Обзорная статья

УДК 616.31-085

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-7-12>

Применение бактериофагов в современной стоматологии: обзор литературы

В.С. Ким ✉, **И.В. Фоменко**, **Е.Е. Маслак**, **А.Л. Касаткина**, **И.В. Долгова**, **М.Р. Мозолева**

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В статье представлен обзор литературы о применении бактериофагов в стоматологии. Определены основные направления научного поиска и проблемы фаготерапии, отражены результаты использования бактериофагов для лечения пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, болезнями пародонта и слизистой оболочки рта, для профилактики кариеса зубов и устранения эндодонтической инфекции.

Ключевые слова: бактериофаги, стоматология, фаготерапия, воспалительные заболевания, болезни пародонта, кариес, мукозит, стоматит, эндодонтическая инфекция

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-7-12>

The use of bacteriophages in contemporary dentistry: literature review

V.S. Kim ✉, **I.V. Fomenko**, **E.E. Maslak**, **A.L. Kasatkina**, **I.V. Dolgova**, **M.R. Mozoleva**

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The article provides a review of the literature on the use of bacteriophages in dentistry. The main directions of scientific research and problems of phage therapy are identified, the results of the use of bacteriophages for the treatment of patients with inflammatory diseases of the maxillofacial region, periodontal diseases and oral mucosa diseases, for the prevention of dental caries and the elimination of endodontic infection are reflected.

Keywords: bacteriophages, dentistry, phage therapy, inflammatory diseases, periodontal diseases, caries, mucositis, stomatitis, endodontic infection

Бактериофаги представляют собой вирусы, избирательно поражающие бактерии. История изучения бактериофагов насчитывает более 100 лет, а число изученных форм бактериофагов превышает шесть тысяч. В медицине успешно используются литические бактериофаги, которые продуцируют эндолизины, вызывающие быструю гибель бактериальных клеток [1, 2]. Применение бактериофагов позволяет успешно бороться с тяжелыми бактериальными инфекциями, вызванными антибиотико-устойчивыми возбудителями, а также с инфекционными заболеваниями у пациентов с повышенной чувствительностью к антибиотикам [3]. Бактериофаги обладают высокой проникающей способностью в ткани организма, способны разрушать биопленки с патогенной микрофлорой, могут применяться в сочетании с другими антибактериальными препаратами [4]. Применение натуральных и искусственно созданных бактериофагов и эндолизинов открывает новые горизонты в профилактике и лечении основных стоматологических заболеваний, таких как кариес зубов, воспалительные болезни пародонта, периим-

плантиты и др. [5, 6, 7, 8]. Благодаря специфичности действия, бактериофаги не вредят полезной микрофлоре. Анализ результатов исследований в отношении безопасности и эффективности применения бактериофагов позволяет рекомендовать их для применения в детской стоматологии [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обобщить опыт применения бактериофагов в современной стоматологии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен поиск научных публикаций в электронных базах данных e-library, ciberleninka, PubMed, Web of Science, MEDLINE, Cochrane Library. Для поиска использовали ключевые слова «бактериофаг», «фаготерапия», «фагеом», «фаг», «кариес», «гингивит», «пародонтит», «периимплантит», «внутрикорневая инфекция», «эндодонтическая инфекция», «стоматит», «стоматологические заболевания» и их английские аналоги. В обзор включены публикации на русском и английском языках 2010–2025 гг.

© Ким В.С., Фоменко И.В., Маслак Е.Е., Касаткина А.Л., Долгова И.В., Мозолева М.Р., 2025

© Kim V.S., Fomenko I.V., Maslak E.E., Kasatkina A.L., Dolgova I.V., Mozoleva M.R., 2025

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ публикаций по проблеме фаготерапии в стоматологии показал, что основное внимание исследователей уделяется выделению и изучению свойств оральных бактериофагов, нацеленных на патогенные штаммы микроорганизмов (*Actinomyces*, *Aggregatibacter*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Tannerella*, *Treponema denticola*, *Veillonella*, *Lactobacillus*), которые формируют биопленки, вызывающие основные патологии челюстно-лицевой области [10, 11]. Также определяются корреляционные связи между количеством специфических бактериофагов и клиническими проявлениями кариеса зубов, болезней пародонта и других стоматологических заболеваний [12]. Однако в центральном регистре контролируемых клинических исследований кохрановской библиотеки (Cochrane Central Register of Controlled Trials) не зарегистрировано ни одного клинического исследования по изучению фаготерапии в стоматологии [12].

Тем не менее, в стоматологии имеется определенный опыт успешного применения бактериофагов в различных клинических ситуациях. В случаях одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у взрослых, 85 % выделенных штаммов патогенного стафилококка оказались чувствительными к стафилококковому бактериофагу. Обработка бактериофагом уменьшала воспаление тканей, ускоряла очищение и гранулирование ран, улучшала общее состояние больных и сокращала сроки лечения [13]. Применение бактериофага в комплексной терапии флегмон челюстно-лицевой области способствовало нормализации показателей неспецифической резистентности организма больных и ускоряло репаративные процессы [14]. Установлено уменьшение риска послеоперационных осложнений после удаления зубов мудрости у пациентов 18–35 лет, применявших препарат, содержащий комплекс бактериофагов [15].

Использование поливалентных бактериофагов способствовало уменьшению воспаления и кровоточивости десен у взрослых пациентов с гингивитом и пародонтитом [16]. У пациентов с катаральным и эрозивно-язвенным гингивитом позитивные изменения гигиенического состояния рта и пародонтальных индексов были наиболее выражены; также отмечалось быстрое снижение количества патогенной микрофлоры в пародонтальных карманах у пациентов с пародонтитом [16]. Применение в течение 10 дней геля с бактериофагами у пациентов 35–44 лет с катаральным гингивитом приводило к повышению количества здоровых секстантов пародонта в 6,3 раза [17]. Бактериофаги в виде геля оказались более эффективны, чем в виде спрея, их применение у пациентов в возрасте 20–50 лет с легкой, средней и тяжелой формами пародонтита позволило

сократить сроки лечения, улучшить состояние гигиены рта и снизить значения пародонтальных индексов, устранить пародонтопатогенную микрофлору из пародонтальных карманов и восстановить микробиоценоз рта [18]. Сочетание бактериофагов с пробиотическим препаратом способствовало не только элиминации пародонтопатогенной микрофлоры, но и длительной ремиссии у пациентов в возрасте 18–45 лет с хроническим пародонтитом [19].

Применение бактериофагов позволило в течение 5–7 дней купировать проявления периимплантатного мукозита у 98 % пациентов в возрасте 38–62 лет; через 3 месяца высокая эффективность лечения подтверждалась клиническими, клинико-лабораторными, рентгенологическими и социологическими данными [20]. Выявлена эффективность комплекса бактериофагов при лечении взрослых пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, однако авторы отметили, что эффективность препарата *in vitro* по методике Spot-тестирования не всегда подтверждалась клиническими результатами [21]. У детей 4–15 лет с афтозным стоматитом применение в комплексном лечении специфического фиобактериофага способствовало ускорению эпителизации афт и нормализации орального микробиома [22].

Изучается применение бактериофагов и их эндолизинов для борьбы с биопленкой внутри корневых каналов, однако эти исследования проводятся *in vitro* и еще далеки от практического применения [23, 24].

С помощью метагеномного анализа выявлено, что у детей с тяжелым течением раннего детского кариеса изменяется оральная микробиота, в том числе и фагеом, нарушается взаимодействие микроорганизмов, уменьшается количество бактериофагов стрептококков [25]. Открыты последовательности 53 новых оральных бактериофагов, связанных с течением кариеса у детей, что предполагает новые возможности применения фагов для профилактики и лечения кариеса зубов [26].

Бактериофаги способны разрушать кариесогенные биопленки [27]. В экспериментальных исследованиях показано, что выделяемый бактериофагами лизин LysP53 активен против *Streptococcus Mutans* – наиболее известной кариесогенной бактерии – даже в условиях низких значений водородного показателя среды. При этом LysP53 не повреждает некариесогенные микроорганизмы *Streptococcus sanguinus*, *Streptococcus oralis* и *Streptococcus mitis* [28]. Выделен бактериофаг SMHBZ8 против *S. mutans*, применение которого в виде суспензии или системы длительного высвобождения показало хороший противокариозный эффект в экспериментах *in vitro* и *in vivo* (на мышках) [29, 30].

Применение гелевого препарата, содержащего комплекс 56 видов бактериофагов против 18 видов различных патогенных микроорганизмов, способствовало

улучшению гигиенического состояния рта и уменьшению количества кариесогенных бактерий в слюне у детей 7–12 лет с множественным кариесом [31]. После двухнедельного применения этого препарата у молодых взрослых отмечено улучшение гигиены рта, повышение рН и буферной емкости, снижение колонизации слюны *Streptococcus Mutans* [32].

Несмотря на многообещающие результаты научных исследований, практическое использование бактериофагов ограничено. К нерешенным задачам фаготерапии можно отнести следующие вопросы: геном и функции большинства бактериофагов остаются неизвестными; имеются трудности в выделении и хранении фагов; у бактериофагов узкий спектр действия; бактерии могут использовать системы защиты, препятствующие проникновению фагов в клетки; биопленки заселены огромным количеством разнообразных бактерий, что требует определения возбудителей заболевания до начала лечения, подбора индивидуального лечения для каждого пациента в зависимости от бактериального статуса или применения фаговых коктейлей; не исследовано взаимодействие различных фагов; не исключена возможность переноса фагами вирусного генетического материала от бактерии к бактерии; организм человека может идентифицировать фаги как антигены и инактивировать их [10, 12, 33, 34, 35]. Кроме того, выполненные клинические исследования носят единичный характер, проведены с использованием различных дизайнов на разных контингентах и малочисленных группах пациентов, что не позволяет провести мета-анализ и сделать обоснованные выводы. Среди 487 англоязычных публикаций о бактериофагах в стоматологии за 1975–2024 гг. большинство были посвящены выделению оральных бактериофагов и изучению их свойств, только 10 публикаций относились к исследованиям, направленным на оценку возможности применения фагов для борьбы с микрофлорой, участвующей в развитии стоматологических заболеваний (кариес, апикальный периодонтит и воспалительные болезни пародонта) [36]. Для обоснования целесообразности внедрения фаготерапии в широкую практику, необходимо проведение рандомизированных клинических исследований, определение не только клинической, но и клинико-экономической эффективности лечения стоматологических заболеваний, разработка показаний и противопоказаний, способов, режимов и дозировок препаратов для проведения фаготерапии у детей и взрослых [11, 12, 33, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фаготерапия является перспективным современным направлением научного поиска в стоматологии. Большинство исследований проводятся *in vitro*, посвящены выявлению и изучению свойств оральных бактериофагов против патогенных бактерий, вызывающих

кариес, болезни пародонта, инфекционные и воспалительные процессы. Клинических исследований по применению бактериофагов в стоматологии, особенно детской, недостаточно. Необходимы мультицентровые рандомизированные контролируемые проспективные клинические исследования для подтверждения эффективности применения бактериофагов в профилактике и лечении основных стоматологических заболеваний у детей и взрослых.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Баркова И.А., Ижбердеева М.П., Сауткина А.А. Эндолизины бактериофагов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(1):126–134. doi: 10.36233/0372-9311-250.
2. Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее. *Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия*. 2021;23(1):55–64. doi: 10.36488/смас.2021.1.55-64.
3. Sawa T., Moriyama K., Kinoshita M. Current status of bacteriophage therapy for severe bacterial infections. *Journal of Intensive Care*. 2024;12(1):44. doi: 10.1186/s40560-024-00759-7.
4. Асланов Б.И. Бактериофаги – эффективные анти-бактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам. *Медицинский совет*. 2015;13:106–111.
5. Баязитова Ю.Н., Филимонова О.И., Шишкова Ю.С. Назад в будущее или применение бактериофагов в стоматологии при лечении воспалительных заболеваний полости рта у подростков. *Уральский медицинский журнал*. 2020;9(192):21–23. doi: 10.25694/URMJ.2020.09.23.
6. Ганненко А.С., Мирошниченко В.В., Масимов А.Э. Применение бактериофагов для лечения воспалительных заболеваний пародонта. *Проблемы стоматологии*. 2020;16(1):64–69. doi: 10.18481/2077-7566-20-16-1-64-69.
7. Урядникова В.А., Ипполитов Ю.А., Алешина Е.О., Михайлова С.А., Куралесина В.П., Рыжкова Ю.А. и др. Современные концепции лечения воспалительных заболеваний полости рта с применением бактериофагов. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2024;3-2:156–159. doi: 10.37882/2223-2966.2024.3-2.29.
8. Shlezinger M., Khalifa L., Hourri-Haddad Y., Copenhagen-Glazer Sh., Resch G., Que Y.-A. et al. Phage therapy: a new horizon in the antibacterial treatment of oral pathogens. *Current topics in medicinal chemistry*. 2017;17(10):1199–1211. doi: 10.2174/1568026616666160930145649.
9. Седнева Я.Ю., Пашкова Г.С. Микробиота полости рта. Перспективы использования комплексных средств на основе бактериофагов для профилактики заболеваний полости рта у детей. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2018;18(5):57–60. doi: 10.25636/PMP.3.2018.5.10.
10. Steier L., de Oliveira S.D., de Figueiredo J.A.P. Bacteriophages in dentistry – state of the art and perspectives *Dentistry journal*. 2019;7(1):6. doi: 10.3390/dj7010006.

11. Szafranski S.P., Winkel A., Stiesch M. The use of bacteriophages to biocontrol oral biofilms. *Journal of biotechnology*. 2017;250:29–44. doi: 10.1016/j.jbiotec.2017.01.002.
12. Guo X., Wang X., Shi J., Ren J., Zeng J., Li J. et al. A review and new perspective on oral bacteriophages: manifestations in the ecology of oral diseases. *Journal of oral microbiology*. 2024;16(1):2344272. doi: 10.1080/20002297.2024.2344272.
13. Хамитова Ф.А., Шодиев М.Ш. Применение стафилококкового бактериофага при лечении больных с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями околочелюстных тканей. *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. 2022;1(2):94–98. doi: 10.57231/j.idmfs.2022.1.2.013.
14. Рахимов З.К. Активация неспецифических иммунных факторов с помощью бактериофага у больных флегмонами челюстно-лицевой области. *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. 2022;1(1):63–66.
15. Олейник Н.А., Фомичев Е.В., Яковлев А.Т., Кирпичников М.В., Химич И.В., Мадатханова А.А. и др. Динамика изменения микрофлоры ротовой жидкости после удаления нижних зубов мудрости на фоне антибиотикотерапии и фаготерапии. *Медицинский алфавит*. 2024;1:16–19. doi: 10.33667/2078-5631-2024-1-16-19.
16. Гилева О.С., Бондаренко Е.А., Гибадуллина Н.В., Садилова В.А., Гилева Е.С., Позднякова А.А. и др. Новые подходы к лечению воспалительных заболеваний пародонта. *Уральский медицинский журнал*. 2011;5(83):22–27.
17. Попова В.С., Сущенко А.В., Вусатая Е.В. Результаты применения геля с бактериофагами «Фагодент» при профилактике воспалительных заболеваний пародонта у работников металлургического производства. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019;2:13–16. doi: 10.24411/2075-4094-2019-16253.
18. Михайлова Е.Г. Препараты с бактериофагами в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита. *Вестник Медицинского стоматологического института*. 2011;4(19):51–54.
19. Галиева А.С., Давидович Н.В., Оправин А.С., Башилова Е.Н., Рюмин К.Р., Бажукова Т.А. Результаты комплексной пародонтальной терапии с применением комбинации бактериофага и пробиотического препарата. *Пародонтология*. 2024;29(1):92–101. doi: 10.33925/1683-3759-2024-821.
20. Тагизаде Д.З., Паршин Ю.В., Трезубов В.Н., Розов Р.А. Терапевтическая эффективность геля на основе бактериофагов при лечении периимплантатного мукозита. *Клиническая стоматология*. 2024;27(4):140–146. doi: 10.37988/1811-153X_2024_4_140.
21. Волков Е.А., Половец М.Л., Никитин В.В., Пашкова Г.С., Исаджанян К.Е., Попова В.М. и др. Эффективность применения средства на основе бактериофагов в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта. *Российский стоматологический журнал*. 2015;19(4):18–22.
22. Рабинович И.М., Гилева О.С., Акмалова Г.М., Маннапова Г.Р., Епишова А.А., Гимранова И.А. Опыт использования бактериофагов в комплексном лечении детей с афтозным стоматитом. *Стоматология*. 2022;101(6):22–27. doi: 10.17116/stomat202210106122.
23. Xiang Y., Wang S., Huang H., Li X., Wei Y., Li H. et al. A novel endolysin from an *Enterococcus faecalis* phage and application. *Microbial pathogenesis*. 2024;192:106689. doi: 10.1016/j.micpath.2024.106689.
24. Yang D., Xiang Y., Song F., Li H., Ji X. Phage therapy: A renewed approach against oral diseases caused by *Enterococcus faecalis* infections. *Microbial pathogenesis*. 2024;189:106574. doi: 10.1016/j.micpath.2024.106574.
25. Chen X., Zou T., Zeng Q., Chen Yu., Zhang Ch., Jiang Sh. et al. Metagenomic analysis reveals ecological and functional signatures of oral phageome associated with severe early childhood caries. *Journal of dentistry*. 2024;146:105059. doi: 10.1016/j.jdent.2024.105059.
26. Tang J., Baker J.L. The salivary virome during childhood dental caries. *bioRxiv: the preprint server for biology*. 2024;2024.05.22.595360. doi: 10.1101/2024.05.22.595360.
27. Chen R., Du M., Liu C. Strategies for dispersion of cariogenic biofilms: applications and mechanisms. *Frontiers in microbiology*. 2022;13:981203. doi: 10.3389/fmicb.2022.981203.
28. Zhao X., Li C., Yang H., Wei H., Li Y. Antibacterial activity of a lysin LysP53 against *Streptococcus mutans*. *Journal of dental research*. 2023;102(11):1231–1240. doi: 10.1177/00220345231182675.
29. Ben-Zaken H., Kraitman R., Copenhagen-Glazer S., Khalifa L., Alkalay-Oren S., Gelman D. et al. Isolation and characterization of *Streptococcus mutans* Phage as a possible treatment agent for caries. *Viruses*. 2021;13(5):825. doi: 10.3390/v13050825.
30. Wolfviz-Zilberman A., Kraitman R., Hazan R., Friedman M., Houry-Haddad Y., Beyth N. Phage targeting *Streptococcus mutans* in vitro and in vivo as a caries-preventive modality. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8):1015. doi: 10.3390/antibiotics10081015.
31. Сысоева С.Д., Иощенко Е.С., Стати Т.Н., Бруницына Е.В., Закиров Т.В., Ожгихина Н.В. и др. Опыт эффективности бактериофагов в профилактике кариеса у детей. *Проблемы стоматологии*. 2020;16(2):88–92. doi: 10.18481/2077-7566-20-16-2-88-92.
32. Кравец О.Н., Шабанов Р.Г. Клинико-микробиологическое обоснование применения препарата на основе бактериофагов в профилактике кариеса зубов. *Проблемы медицинской микологии*. 2022;24(2):89.
33. Кучмина М.В., Туркина А.Ю., Парамонов Ю.О. Возможности фаготерапии в стоматологии. *Российский стоматологический журнал*. 2018;22(2):107–110. doi: 10.18821/1728-2802-2018-22-2-107-110.
34. Tian F., Li J., Nazir A., Tong Y. Bacteriophage – a promising alternative measure for bacterial biofilm control. *Infection and drug resistance*. 2021; 14:205–217. doi: 10.2147/IDR.S290093.
35. Hosseini Hooshir M., Salari S., Nasiri K., Salim U.S., Saeed L.M., Yasamineh S. et al. The potential use of bacteriophages as antibacterial agents in dental infection. *Virology Journal*. 2024;21(1):258. doi: 10.1186/s12985-024-02510-y.
36. Zhu M., Hao C., Zou T., Jiang Sh., Wu B. Phage therapy as an alternative strategy for oral bacterial infections: a systematic review. *BMC Oral Health*. 2025;25(1):44. doi: 10.1186/s12903-024-05399-9.

REFERENCES

1. Barkova I.A., Izhberdeeva M.P., Sautkina A.A. Endolysins of bacteriophages. *Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii = Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(1):126–134. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-250.
2. Perepanova T.S., Kazachenko A.V., Khazan P.L., Malova Yu.A. Bacteriophage therapy: back to the future. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(1):55–64. (In Russ.) doi: 10.36488/cm.ac.2021.1.55-64.
3. Sawa T., Moriyama K., Kinoshita M. Current status of bacteriophage therapy for severe bacterial infections. *Journal of Intensive Care*. 2024;12(1):44. doi: 10.1186/s40560-024-00759-7.
4. Aslanov B.I. Bacteriophages are effective antibacterial agents in the context of global antibiotic resistance. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2015;13:106–111. (In Russ.)
5. Bayazitova J.N., Filimonova O.I., Shishkova J.S. Back to the future or the use of bacteriophages in dentistry in the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity in teenagers. *Ural'skij medicinskij zhurnal = Ural Medical Journal*. 2020;9(192):21–23. (In Russ.) doi: 10.25694/URMJ.2020.09.23.
6. Gannenko A.S., Miroshnichenko V.V., Masimov A.E. Application of bacteriophages in inflammatory periodontal disease treatment. *Problemy stomatologii = Actual Problems in Dentistry*. 2020; 16(1):64–69. (In Russ.) doi: 10.18481/2077-7566-20-16-1-64-69.
7. Uryadnikova V.A., Ippolitov Yu.A., Aleshina E.O., Mikhailova S.A., Kuralesina V.P., Ryzhkova Yu.A. et al. Modern concepts of treatment of inflammatory diseases of the oral cavity using bacteriophages. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki = Modern Science: actual problems of theory and practice. Series of "Natural and technical sciences"*. 2024;3-2:156–159. (In Russ.) doi: 10.37882/2223-2966.2024.3-2.29.
8. Shlezinger M., Khalifa L., Hour-Haddad Y., Copenhagen-Glazer Sh., Resch G., Que Y.-A. et al. Phage therapy: a new horizon in the antibacterial treatment of oral pathogens. *Current topics in medicinal chemistry*. 2017;17(10):1199–1211. doi: 10.2174/1568026616666160930145649.
9. Sedneva Ya.Yu., Pashkova G.S. Microbiota of the oral cavity. Prospects for the use of bacteriophages complex for oral diseases prevention. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2018;18(5):57–60. (In Russ.) doi: 10.25636/PMP.3.2018.5.10.
10. Steier L., de Oliveira S.D., de Figueiredo J.A.P. Bacteriophages in dentistry – state of the art and perspectives. *Dentistry journal*. 2019;7(1):6. doi: 10.3390/dj7010006.
11. Szafranski S.P., Winkel A., Stiesch M. The use of bacteriophages to biocontrol oral biofilms. *Journal of biotechnology*. 2017;250:29–44. doi: 10.1016/j.jbiotec.2017.01.002.
12. Guo X., Wang X., Shi J., Ren J., Zeng J., Li J. et al. A review and new perspective on oral bacteriophages: manifestations in the ecology of oral diseases. *Journal of oral microbiology*. 2024;16(1):2344272. doi: 10.1080/20002297.2024.2344272.
13. Khamitova F.A., Shodiev M.S. The use of staphylococcal bacteriophage in the treatment of patients with odontogenic purulent-inflammatory diseases of the tissues near jaw. *Integrativnaya stomatologiya i chelyustno-litsevaya khirurgiya = Integrative Dentistry and Maxillofacial Surgery*. 2022;1(2):94–98. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2022.1.2.013>.
14. Rakhimov Z.K. Activation of non-specific immune factors with the help of bacteriophage in patients infected with phlegmon of the maxilla facial region. *Integrativnaya stomatologiya i chelyustno-litsevaya khirurgiya = Integrative Dentistry and Maxillofacial Surgery*. 2022;1(1):63–66. (In Russ.)
15. Oleinik N.A., Fomichev E.V., Yakovlev A.T., Kirpichnikov M.V., Khimich I.V., Madatkhanova A.A. et al. Dynamics of changes in the microflora of the oral fluid after the removal of lower wisdom teeth against the background of antibiotic therapy and phage therapy. *Meditinskii alfavit = Medical alphabet*. 2024;1:16–19. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2024-1-16-19.
16. Gileva O.S., Bondarenko E.A., Gibadullina N.V., Sadilova V.A., Gileva E.S., Pozdnyakova A.A. et al. New approaches to the treatment of inflammatory periodontal diseases. *Ural'skij medicinskij zhurnal = Ural Medical Journal*. 2011;5(83):22–27. (In Russ.)
17. Popova V.S., Sushchenko A.V., Vusataya E.V. Results of use of gel with bacteriophages of “Fagodent” at prevention of inflammatory periodontal diseases at workers of metallurgical production. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Ehlektronnoe izdanie = Journal of New Medical Technologies. eEdition*. 2019;2:13–16. (In Russ.) doi: 10.24411/2075-4094-2019-16253.
18. Mikhailova E.G. Bacteriophages in the complex therapy of chronic generalized periodontitis. *Vestnik Meditsinskogo stomatologicheskogo instituta = Bulletin of the Medical Dental Institute*. 2011;4(19):51–54. (In Russ.)
19. Galieva A.S., Davidovich N.V., Opravin A.S., Bashilova E.N., Ryumin K.R., Bazhukova T.A. The efficacy of bacteriophage/probiotic combination therapy in periodontal treatment. *Parodontologiya*. 2024;29(1):92–101. (In Russ.) doi: 10.33925/1683-3759-2024-821.
20. Tagizade D.Z., Parshin Yu.V., Trezubov V.N., Rozov R.A. Therapeutic efficacy of bacteriophage-based gel in the treatment of peri-implantitis mucositis. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical Dentistry*. 2024; 27(4):140–146. (In Russ.) doi: 10.37988/1811-153X_2024_4_140.
21. Volkov E.A., Polovets M.L., Nikitin V.V., Pashkova G.S., Isajanian K.E., Popova V.M. et al. Efficiency of application of funds based on bacteriophages in the complex treatment of diseases of the mucosa of the oral cavity. *Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal*. 2015;19(4):18–22. (In Russ.)
22. Rabinovich I.M., Gileva O.S., Akmalova G.M., Mannapova G.R., Epishova A.A., Gimranova I.A. Experience of using bacteriophages in the complex treatment of children with aphthous stomatitis. *Stomatologiya = Stomatology*. 2022;101(6):22–27. (In Russ.) doi: 10.17116/stomat202210106122.
23. Xiang Y., Wang S., Huang H., Li X., Wei Y., Li H. et al. A novel endolysin from an *Enterococcus faecalis* phage and application. *Microbial pathogenesis*. 2024;192:106689. doi: 10.1016/j.micpath.2024.106689.
24. Yang D., Xiang Y., Song F., Li H., Ji X. Phage therapy: A renewed approach against oral diseases caused by *Enterococcus*

faecalis infections. *Microbial pathogenesis*. 2024;189:106574. doi: 10.1016/j.micpath.2024.106574.

25. Chen X., Zou T., Zeng Q., Chen Yu., Zhang Ch., Jiang Sh. et al. Metagenomic analysis reveals ecological and functional signatures of oral phageome associated with severe early childhood caries. *Journal of dentistry*. 2024;146:105059. doi: 10.1016/j.jdent.2024.105059.

26. Tang J., Baker J.L. The salivary virome during childhood dental caries. *bioRxiv : the preprint server for biology*. 2024;2024.05.22.595360. doi: 10.1101/2024.05.22.595360.

27. Chen R., Du M., Liu C. Strategies for dispersion of cariogenic biofilms: applications and mechanisms. *Frontiers in microbiology*. 2022;13:981203. doi: 10.3389/fmicb.2022.981203.

28. Zhao X., Li C., Yang H., Wei H., Li Y. Antibacterial activity of a lysin LysP53 against *Streptococcus mutans*. *Journal of dental research*. 2023;102(11):1231–1240. doi: 10.1177/00220345231182675.

29. Ben-Zaken H., Kraitman R., Copenhagen-Glazer S., Khalifa L., Alkalay-Oren S., Gelman D. et al. Isolation and characterization of *Streptococcus mutans* Phage as a possible treatment agent for caries. *Viruses*. 2021;13(5):825. doi: 10.3390/v13050825.

30. Wolfowitz-Zilberman A., Kraitman R., Hazan R., Friedman M., Hourri-Haddad Y., Beyth N. Phage targeting *Streptococcus mutans* in vitro and in vivo as a caries-preventive modality. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8):1015. doi: 10.3390/antibiotics10081015.

31. Sysoeva S., Ioshenko E., Stati T., Brusnitsyna E., Zakirov T., Ozghihina N. et al. Experience of the effectiveness of bacteriophages in the prevention of caries in children. *Problemy stomatologii = Actual Problems in Dentistry*. 2020;16(2):88–92. (In Russ.) doi: 10.18481/2077-7566-20-16-2-88-92.

32. Kravets O.N., Shabanov R.G. Clinical and microbiological justification of the use of the drug based on bacteriophages in the prevention of dental caries. *Problemy meditsinskoi mikologii = Problems in medical mycology*. 2022;24(2):89. (In Russ.).

33. Kuchmina M.V., Turkina A.Yu., Paramonov Yu.O. The possibilities of using phage therapy in dentistry. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2018; 22(2):107–110. (In Russ.) doi: 10.18821/1728-2802-2018-22-2-107-110.

34. Tian F., Li J., Nazir A., Tong Y. Bacteriophage – a promising alternative measure for bacterial biofilm control. *Infection and drug resistance*. 2021; 14:205–217. doi: 10.2147/IDR.S290093.

35. Hosseini Hooshiar M., Salari S., Nasiri K., Salim U.S., Saeed L.M., Yasamineh S. et al. The potential use of bacteriophages as antibacterial agents in dental infection. *Virology Journal*. 2024;21(1):258. doi: 10.1186/s12985-024-02510-y.

36. Zhu M., Hao C., Zou T., Jiang Sh., Wu B. Phage therapy as an alternative strategy for oral bacterial infections: a systematic review. *BMC Oral Health*. 2025;25(1):44. doi: 10.1186/s12903-024-05399-9.

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

Информация об авторах

Владислав Сергеевич Ким – аспирант кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ vladislav.kim.s@yandex.ru

Ирина Валерьевна Фоменко – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fomenira@mail.ru

Елена Ефимовна Маслак – доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; eemaslak@yandex.ru

Анжелла Львовна Касаткина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; 34kasatkina@gmail.com

Инна Васильевна Долгова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; id-vortex@rambler.ru

Мария Романовна Мозолева – студентка 5-го курса стоматологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; maria-mozoleva@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.12.2024; одобрена после рецензирования 14.01.2025; принята к публикации 15.01.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Vladislav S. Kim – Postgraduate student of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ vladislav.kim.s@yandex.ru

Irina V. Fomenko – MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fomenira@mail.ru

Elena E. Maslak – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; eemaslak@yandex.ru

Anzhella L. Kasatkina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; 34kasatkina@gmail.com

Inna V. Dolgova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; id-vortex@rambler.ru

Maria R. Mozoleva – 5th year student at the Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; maria-mozoleva@mail.ru

The article was submitted 17.12.2024; approved after reviewing 14.01.2025; accepted for publication 15.01.2025.

Характеристика морфологической и ультраструктурной трансформации роговицы после УФ кросслинкинга (обзор литературы)

М.М. Бикбов, А.Р. Халимов ✉, Н.Е. Шевчук, Г.М. Казакбаева, Л.И. Гилемзянова, И.Д. Валишин

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Аннотация. В статье представлены краткие сведения по экспериментальному и клиническому изучению морфологической и ультраструктурной трансформации роговицы, наблюдаемой после ультрафиолетового (УФ) кросслинкинга (сшивания) роговичного коллагена. В обзор включены результаты, полученные на основе современных методов исследования. Показано, что УФ кросслиндинг индуцирует в роговице в раннем послеоперационном периоде (1 мес.) характерный отклик, связанный с очаговым разволокнением коллагена стромы, изменением межфибрилярного расстояния, увеличением диаметра фибрилл, утратой поверхностных нервных волокон, активацией апоптоза кератоцитов со снижением их количества. Выявленные особенности носят транзиторный характер (до 6 мес.) и затрагивают преимущественно переднюю и среднюю строму, не влияя на эндотелий роговицы. В срок 6–12 мес. отмечается восстановление корнеальных нервных волокон, репопуляция кератоцитов, упорядочивание нарушенной межфибрилярной последовательности, уплотнение коллагеновой структуры с сохранением жесткости роговицы, в том числе за счет увеличения диаметра фибрилл коллагена. Положительный кросслиндинг-индуцированный эффект более выражен на фоне патологически измененной роговицы, в частности, при кератоконусе, по сравнению с экспериментальными моделями УФ кросслинкинга, воспроизведенными на интактных лабораторных животных.

Ключевые слова: ультрафиолетовый кросслиндинг роговицы, морфология роговицы, кератоконус

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00132.

REVIEW ARTICLES

Review article

Characteristics of morphological and ultrastructural transformation of the cornea after UV crosslinking (literature review)

M.M. Bikbov, A.R. Khalimov ✉, N.E. Shevchuk, G.M. Kazakbayeva, L.I. Gilemzyanova, I.D. Valishin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract. The article provides brief information on the experimental and clinical study of the morphological and ultrastructural transformation of the cornea observed after ultraviolet (UV) crosslinking of corneal collagen. The review includes the results obtained on the basis of modern research methods. UV crosslinking has been shown to induce a characteristic response in the cornea in the early postoperative period (1 month) associated with focal fibrillation of stroma collagen, changes in the interfibrillary distance, an increase in the diameter of fibrils, loss of superficial nerve fibers, activation of keratocyte apoptosis with a decrease in their number. The identified features are transient (up to 6 months) and mainly affect the anterior and middle stroma, without affecting the corneal endothelium. In the period of 6-12 months there is a restoration of corneal nerve fibers, keratocyte repopulation, sequencing of the disrupted interfibrillary sequence, and consolidation of the collagen structure while maintaining corneal rigidity, including by increasing the diameter of collagen fibrils. The positive crosslinking-induced effect is more pronounced against the background of a pathologically altered cornea, in particular, with keratoconus, compared with experimental models of UV crosslinking reproduced on intact laboratory animals.

Keywords: ultraviolet corneal crosslinking, corneal morphology, keratoconus

Financing: The research was carried out at the expense of the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00132.

Ультрафиолетовый кросслиндинг роговицы (CXL), применяемый в клинической практике два последних десятилетия, произвел революцию в лечении кератоконуса. Было продемонстрировано, что воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения диапазона А в комбинации с рибофлавином способствует повышению биомеханики биологических тканей, в частности роговицы [1]. В настоящее время CXL является признанным и достаточно безопасным методом лечения прогрессирующего керато-

конуса и ряда других дегенеративных и воспалительных заболеваний роговой оболочки [2].

Процесс CXL представляет собой фотохимические взаимодействия, опосредованные участием УФ излучения длиной волны (370 ± 5) нм и рибофлавина (витамин В₂). Последний выполняет функцию фотосенсибилизатора, который под воздействием ультрафиолета продуцирует активные формы кислорода (АФК), инициирующие образование ковалентных связей между молекулами

коллагена, белками межламеллярной адгезии. Формирование дополнительных химических связей может происходить между аминоконцами боковых цепей коллагена и протеогликанами внеклеточного матрикса с генерацией синглетного кислорода [3, 4, 5]. Таким образом, процесс УФ «сшивки» коллагена роговицы с участием фотоактивированного рибофлавина и АФК приводит к укреплению структуры роговицы и приостанавливает прогрессирование кератэктазии.

Проведенные многочисленные исследования доказали безопасность CXL. Серьезные осложнения, развивающиеся при использовании данной методики, достаточно редки и включают помутнение роговицы, значительно реже рубцевание или послеоперационные инфекции, а в единичных случаях повреждение эндотелия. Кроме этого, были отмечены реактивация герпетических инфекций и стерильные инфильтраты стромы роговицы [6].

Кросслинкинг роговицы активно применяется при лечении пациентов с кератэктазиями, которые являются хроническими, невоспалительными, дегенеративными заболеваниями роговицы и характеризуются структурной дезорганизацией роговичного коллагена, значительным ослаблением внутри- и межфибриллярных связей, что приводит к прогрессирующему снижению зрительных функций. Известно, что среди первичных кератэктазий в подавляющем большинстве случаев (более 98 %) встречается кератоконус (КК) [7].

Известны традиционные ранние клинические проявления CXL – это роговичный синдром, вызванный дезэпителизацией роговой оболочки (до 4 сут.), отек стромы (до 7 сут.) и псевдохейз (помутнение) роговицы (до 1–3 мес.). Несмотря на достаточно большое число работ, посвященных результатам применения CXL в лечении пациентов с КК, исследователей по-прежнему интересует, какие именно морфологические и ультраструктурные изменения происходят в роговице после ее УФ облучения в присутствии рибофлавина [8, 9, 10].

Исследования микроструктуры роговицы после CXL указывают на изменения в размере и последовательности коллагеновых фибрилл, при этом наиболее значимая трансформация происходит в передней трети стромы, что, по мнению ряда авторов, обуславливает эффект придания жесткости роговой оболочке. Экспериментальная оценка взаимосвязи механических свойств и изменение ультраструктуры роговиц свиней после CXL, проведенная Chang S. с соавторами [11], выявила увеличение на 28 % тангенциального модуля упругости материала, определяемого с помощью испытаний на одноосное растяжение. Отмечали преобразование структуры коллагена в пределах первых 300 мкм глубины роговицы: уменьшилось количество фибрилл на единицу площади на 8–12 %, увеличилась их толщина примерно на 5 % при улучшении микроциркуляции в межфибриллярном пространстве.

Инфракрасная (ИК) спектроскопия с преобразованием Фурье (Fourier-transform infrared spectroscopy, FTIR) – методика, используемая для получения инфракрасного спектра поглощения или излучения, в частности, твердого тела, подтвердила образование межфибриллярных связей в результате воздействия CXL. Полученные данные показали, что жесткость тканей после применения рибофлавин-ультрафиолетового воздействия обусловлена такими параметрами, как диаметр коллагеновых фибрилл и их структурная плотность [11].

Применение ИК-спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения с Фурье-преобразованием (FTIR-ATR) позволило провести углубленное изучение механизмов формирования коллагеновых связей в роговице, в частности после CXL. Анализ спектров ATR-FTIR выявил влияние УФ излучения на коллагеновый матрикс свиных роговиц. Значительные изменения наблюдались в полосах, связанных с коллагеновыми сшивками. Кроме того, в результате вызванных воздействием УФ излучения биохимических изменений на молекулярном уровне выявлена существенная разница в оптическом рассеянии, происходящем в строме роговицы. Было показано, что повышенная дегидратация ткани роговицы практически не влияет на нативную структуру тройной спирали коллагена [12].

Анализ, проведенный с помощью поверхностной спектроскопии комбинационного рассеяния света (Surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS), показал, что общая вторичная структура коллагена не изменяется, в то время как модификации боковых цепей аминокислот являются наиболее характерным результатом сшивания. Было обнаружено образование вторичных и ароматических аминных групп, а также метиленовых и карбонильных групп [5]. В совокупности эти результаты свидетельствуют о значимых изменениях в ультраструктуре роговицы после CXL, включая создание новых сшивок в макромолекулах коллагена [12]. При этом CXL стабилизирует преимущественно меж- и внутрифибриллярное, но не межламеллярное сцепление [13].

По мере появления новых клинических протоколов CXL, основанных на снижении длительности процедуры с пропорциональным увеличением мощности ультрафиолета, потребовались сравнительные исследования эффективности различных режимов воздействия на роговицу. Было показано, что сокращение продолжительности УФ облучения, особенно менее 5 минут, не оказывает такого же биомеханического эффекта [14].

В экспериментальных исследованиях на роговицах крыс выявлено разрыхление пучков волокон коллагена, обусловленных развитием отека стромы в ранний (3–7 сут.) период наблюдений, сохраняющегося до 30 сут. эксперимента после стандартного УФ кроссликинга («Дрезденский» протокол) с раствором рибофлавина. Аналогичные, но менее выраженные изменения наблюдали при проведении CXL с раствором рибофлавина, содержащим декстран

с молекулярной массой 500 kDa («Декстралинк»), что связано с обезвоживающим и противоотечным эффектом полимера. При этом в обеих группах происходило снижение плотности кератоцитов в передних и средних слоях стромы роговицы [15].

Экспериментальные исследования *in vivo* на роговицах разных животных (куры и кролики) показали, что эффект CXL зависит от исходного состояния роговичного коллагена. УФ воздействие в присутствии рибофлавина практически не влияет на общую структуру роговицы, представляющей собой хорошо организованный коллагеновый комплекс, как, например, у кур или других птиц. Напротив, в роговицах кроликов первоначальное распределение коллагеновых волокон может быть частично организовано или не организовано. В этом случае CXL вызывает существенные позитивные изменения в строении коллагена. Типичным примером роговицы с неорганизованным расположением коллагена является роговица пациентов с кератоконусом, что свидетельствует о необходимости дальнейших разносторонних исследований влияния CXL на структуру слоев интактной и патологически измененной роговицы [16].

Изучение морфологических изменений в коллагеновых фибриллах парных роговиц свиней и кроликов, одна из которых была контрольной, а другая подверглась CXL, методами световой микроскопии и просвечивающей электронной микроскопии, показало следующее. Установлено существенное снижение толщины центральной зоны роговицы животных, при этом коллагеновые фибриллы были более компактно и упорядоченно расположены в передней строме и менее плотно – в задней. Их диаметр увеличился в передней и средней строме, что превосходило показатели измерений фибрилл более глубоких слоев. Отмечали статистически достоверное уменьшение межфибрилярного расстояния в различных областях роговицы кролика, тогда как изменений в задней части стромы роговицы свиней не наблюдалось [17].

Аналогичные изменения были отмечены и в экспериментальных исследованиях на крысах. Проведенные электронномикроскопические исследования средних слоев стромы роговицы крыс показали, что CXL способствовал увеличению фибриллярного диаметра и снижению плотности интраламеллярной упаковки фибрилл, наиболее выражено наблюдаемой в раннем послеоперационном периоде (3 суток). Уменьшение плотности фибриллярной упаковки может быть следствием отека стромы, который на ультраструктурном уровне может сохраняться в течение нескольких месяцев. Выявленное увеличение диаметра фибрилл после CXL, очевидно, является одним из факторов повышения прочностных свойств роговой оболочки [18].

S. Akhtar с коллегами изучали ультраструктурные изменения центральной зоны и периферии роговицы крыс через 7 дней после применения стандартного протокола CXL с дезпителизацией (3 мВт/см² в течение

30 мин) [19]. Как показало исследование, после проведенного CXL в пределах одной и той же роговицы диаметр коллагеновых фибрилл и межфибрилярное расстояние в центре были значительно меньше по сравнению с таковыми на периферии [20]. В свою очередь, расстояние между фибриллами на периферии роговицы после CXL было существенно больше, чем в интактном контроле. Кроме того, площадь и плотность протеогликанов на периферии роговицы после CXL были значительно выше, чем в центральной части, что позволило авторам сделать предположение о большей эффективности CXL на периферии роговицы. Это может быть связано с более высоким содержанием люмикана, богатого лейцином, и более высокой диффузией кислорода и рибофлавина по периферии роговицы [21].

Изучение срезов роговицы кроликов с помощью SHG-визуализации (Second Harmonic Generation) показало, что коллагеновые волокна передней стромы после CXL (1–3 месяца) становятся значительно более выпрямленными по сравнению с ее задними слоями. В то время как волокна коллагена при меньшем влиянии CXL или без воздействия CXL выглядели гораздо более волнистыми [22, 23, 24]. Такой CXL-индуцированный эффект был назван авторами как «обжатие» коллагена. Возможно, это одна из причин уплотнения стромы в послеоперационном периоде (6 месяцев и более).

Другое исследование было посвящено гистологической оценке изменений в роговице кроликов после применения метода ускоренного сшивания коллагена – акселерированного CXL. Выявлено значительно большее (в 3 и более раз) количество апоптотных клеток в эндотелии и среди кератоцитов после CXL по сравнению с контрольной группой [25]. В ряде других экспериментальных исследований также отмечается апоптоз кератоцитов в передней и средней строме с незначительным повреждением эндотелиальных клеток [26]. Были представлены экспериментальные данные о том, что структура роговицы, измененная после CXL, ограничивает межламеллярную миграцию клеток и может приводить к нарушению нормального паттерна кератоцитов [27]. Таким образом, хотя CXL является надежным методом предотвращения прогрессирования КК, все еще существует риск повреждения эндотелиоцитов и связанных с ним осложнений, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса.

Общепризнанная морфологическая картина стромы роговицы у пациентов с КК в ранний срок (1–30 суток) после CXL характеризуется, как правило, очаговым разволокнением коллагеновых пучков, вызванным развитием интра- и послеоперационного отека [8]. Кроме того, одним из неизменных последствий УФ воздействия на роговицу является гибель кератоцитов передней стромы. Имеются сведения, что в зоне лимба после CXL может наблюдаться снижение способности эпителиальных клеток к делению [28].

Проведенный *in vitro* иммуноанализ роговиц человека с КК показал, что CXL снижает жизнеспособность клеток, запускает апоптоз и ингибирует пролиферацию, не влияя на миофибробластическую трансформацию кератоцитов [29]. Как показывают результаты клинических исследований, после первоначального истощения кератоцитов в передней строме роговицы после CXL плотность клеток возвращается к среднему уровню через 6–12 месяцев после операции, что подтверждается исследованием с помощью конфокальной микроскопии [14]. Однако в ряде случаев может отмечаться стойкая потеря кератоцитов, что клинически может проявляться в виде визуально заметного роговичного рубца [30]. Одним из функциональных предназначений кератоцитов (особых фибробластов) является синтез основных типов коллагена и компонентов межклеточного матрикса. Соответственно, послеоперационное восстановление плотности кератоцитов является важным критерием долгосрочности CXL-индуцированного эффекта повышения биомеханической резистентности роговицы [31].

По данным Mazzotta С. с соавт., восстановление популяции кератоцитов у пациентов с КК начинается примерно через 1 мес. после CXL, усиливается на 3-м месяце и завершается примерно через полгода [32].

Клинические исследования показали, что CXL приводит к эпителиопатии в виде полиморфизма и полимегагизма эпителиальных клеток, снижению плотности и апоптозу кератоцитов, выраженному нарушению хода и структуры нервных волокон. Авторами было установлено, что процесс восстановления популяции кератоцитов происходит в сроки от трех до шести месяцев, нервных волокон – до года [33, 34]. Согласно данным других авторов, снижение чувствительности роговицы, связанное с утратой нервных волокон, отмечается на 15-е сутки после CXL, процесс начала их регенерации – через месяц и восстановление – через 6 месяцев [35]. Jordan С. с коллегами выявили тотальную потерю суббазального нервного сплетения и гибель кератоцитов передней стромы у пациентов с КК в раннем послеоперационном периоде с последующим (12 мес.) полным восстановлением поврежденных морфологических структур [36].

Следует отметить, что CXL помимо непосредственного лечебного эффекта несет и сопутствующее патогенетическое воздействие. Выраженность CXL-индуцированных осложнений в тканях глаза зависит от выбранного клинического протокола CXL, с соответствующим режимом УФ облучения и способом доставки фотосенсибилизатора в строму, исходного патологического состояния роговицы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена с рибофлавином индуцирует в роговице в раннем (до 1 месяца) послеоперационном периоде характерные морфологические и ультраструктурные изменения, связанные с очаговым разволокнением коллагена стромы,

изменением межфибрилярного расстояния, увеличением диаметра фибрилл, утратой поверхностных нервных волокон, активацией апоптоза кератоцитов со снижением их количества, при сохранности клеток эндотелия.

Морфологические кросслинкинг-ассоциированные изменения носят транзиторный характер (до 6 месяцев) и преимущественно затрагивают переднюю и среднюю строму роговицы. В последующем (от 6 до 12 месяцев) отмечается восстановление корнеальных нервных волокон, репопуляция кератоцитов, упорядочивание нарушенной межфибрилярной последовательности, уплотнение коллагеновой структуры с сохранением жесткости роговицы, в том числе за счет увеличения диаметра фибрилл коллагена.

Эффективность ультрафиолетового кросслинкинга зависит от исходного состояния роговичного коллагена. Положительные кросслинкинг-индуцированные эффекты более выражены на фоне патологически измененной роговицы, в частности, при кератоконусе, по сравнению с экспериментальными моделями УФ кросслинкинга, воспроизведенными на интактных лабораторных животных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sporn E., Huhle M., Kasper M., Seiler T. Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking. *Ophthalmologie*. 1997;94(12):902–906. doi: 10.1007/s003470050219.
2. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*. 2003;135(5):620–627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1.
3. Gassel C.J., Rock D., Konrad E.M., Blumenstock G., Bartz-Schmidt K.U., Rock T. Impact of keratoconus stage on outcome after corneal crosslinking. *BMC Ophthalmology*. 2022;22(1):207. doi: 10.1186/s12886-022-02425-8
4. Link J., Herber R., Raiskup F., Pillunat L.E., Sporn E. Principles of corneal cross-linking: Presentation based on the development of the various treatment protocols. *Ophthalmology*. 2022;119(4):332–341. (In German) doi: 10.1007/s00347-021-01538-7.
5. Melcher S., Zimmerer C., Galli R., Golden J., Herber R., Raiskup F. et al. Analysis of riboflavin/ultraviolet a corneal cross-linking by molecular spectroscopy. *Heliyon*. 2023;9(2):e13206. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13206
6. Lang S.J., Reinhard T. Crosslinking in keratoconus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2016;233(6):713–716. (In German) doi: 10.1055/s-0042-103494
7. Халимов А.Р., Суркова В.К., Казакбаева Г.М., Усубов Э.Л., Халимова Л.И., Зайнуллина Н.Б. Особенности морфологической и ультраструктурной организации роговицы (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(6):194–202. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.19.
8. Зотов В.В., Сальников В.В., Поздеева Н.А. Изменения ультраструктуры стромы роговицы после проведения кросслинкинга. *Практическая медицина. Офтальмология*. 2012;1:95–96.

9. Kling S., Hammer A., Conti A., Hafezi F. Corneal cross-linking with riboflavin and UV-A in the mouse cornea in vivo: morphological, biochemical, and physiological analysis. *Translational Vision Science & Technology*. 2017;6(1):7. doi: 10.1167/tvst.6.1.7
10. Müller P.L., Löffler K.U., Kohlhaas M., Holz F.G., Herwig-Carl M.C. Morphologic Corneal Changes after Crosslinking for Keratoconus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2018;235(7):809–819. (In German) doi: 10.1055/s-0043-102577.
11. Chang S.H., Mohammadvali A., Chen K.J., Ji Y.R., Young T.H., Wang T.J. et al. The Relationship Between mechanical properties, ultrastructural changes, and intrafibrillar bond formation in corneal UVA/riboflavin cross-linking treatment for keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2018;34(4):264–272. doi: 10.3928/1081597X-20180220-01
12. Danielewska M.E., Kostyszak M.A., Sarelo P., Gąsior-Głogowska M., Niemczyk M., Prządka P. et al. Indirectly assessing changes in corneal properties with OCT speckle after crosslinking in porcine eyes. *Experimental Eye Research*. 2022;219:109051. doi: 10.1016/j.exer.2022.109051
13. Wollensak G., Sport E., Mazzotta C., Kalinski T., Sel S. Interlamellar cohesion after corneal crosslinking using riboflavin and ultraviolet A light. *British Journal of Ophthalmology*. 2011;95(6):876–880. doi: 10.1136/bjo.2010.190843
14. Santhiago M.R., Randleman J.B. The biology of corneal cross-linking derived from ultraviolet light and riboflavin. *Experimental Eye Research*. 2021;202:108355. doi: 10.1016/j.exer.2020.108355.
15. Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Морфологическая оценка изменений в роговице экспериментальных животных после ультрафиолетового кроссликинга. *Точка зрения. Восток–Запад*. 2021;1:66–69. doi: 10.25276/2410-1257-2021-1-66-69.
16. Bueno J.M., Avila F.J., Martinez-Garcia M.C. Quantitative analysis of the corneal collagen distribution after in vivo cross-linking with second harmonic microscopy. *BioMed Research International*. 2019;2019:3860498. doi: 10.1155/2019/3860498
17. Subasinghe S.K., Ogbuehi K.C., Mitchell L., Dias G.J. Morphological alterations of the cornea following crosslinking treatment (CXL). *Clinical Anatomy*. 2021;34(6):859–866. doi: 10.1002/ca.23728.
18. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Шевчук Н.Е., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Казакбаева Г.М. Особенности ультраструктурных изменений роговичного коллагена экспериментальных животных после УФ кроссликинга роговицы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2022;5(45):171–177. doi: 10.25276/2312-4911-2022-5-171-177.
19. Akhtar S., Bron A.J., Salvi S.M., Hawksworth N.R., Tuft S.J., Meek K.M. Ultrastructural analysis of collagen fibrils and proteoglycans in keratoconus. *Acta Ophthalmologica*. 2008;86(7):764–772. doi: 10.1111/j.1755-3768.2007.01142.x.
20. Almubrad T., Mencucci R., Smedowski A., Samivel R., Almutleb E., Alkanaa A. et al. Ultrastructural study of collagen fibrils, proteoglycans and lamellae of the cornea treated with iontophoresis – UVA cross-linking and hypotonic riboflavin solution. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(12):7160–7174. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.08.019
21. Akhtar S., Smedowski A., Masmali A., Alkanaa A., Khan A.A., Almutleb E. et al. Effect of Ultraviolet-A and Riboflavin treatment on the architecture of the center and periphery of normal rat cornea: 7 days post treatment. *Experimental Eye Research*. 2022;219:109064. doi: 10.1016/j.exer.2022.109064.
22. Bradford S.M., Mikula E.R., Juhasz T., Brown D.J., Jester J.V. Collagen fiber crimping following in vivo UVA-induced corneal crosslinking. *Experimental Eye Research*. 2018;177:173–180. doi: 10.1016/j.exer.2018.08.009.
23. Tan H.Y., Chang Y.L., Lo W., Hsueh C.M., Chen W.L., Ghazaryan A.A. et al. Characterizing the morphologic changes in collagen crosslinked-treated corneas by Fourier transform-second harmonic generation imaging. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2013;39(5):779–788. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.11.036
24. Bradford S., Luo S., Brown D., Juhasz T., Jester J. A review of the epithelial and stromal effects of corneal collagen crosslinking. *Ocular Surface*. 2023;30:150–159. doi: 10.1016/j.jtos.2023.09.003.
25. Xing H., Oyang H. Evaluation of corneal tissue changes after collagen cross-linking with ultraviolet and riboflavin A. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2022;68(5):72–76. doi: 10.14715/cmb/2022.68.5.9.
26. Song W., Wang Y., Qiao J., Li H., Rond B., Yang S. et al. The comparative safety of genipin versus UVA-riboflavin crosslinking of rabbit corneas. *Molecular Vision*. 2017;23:504–513.
27. Petroll W.M., Miron-Mendoza M., Sunkara Y., Ikebe H.R., Sripathi N.R., Hassaniardekani H. The impact of UV cross-linking on corneal stromal cell migration, differentiation and patterning. *Experimental Eye Research*. 2023;233:109523. doi: 10.1016/j.exer.2023.109523.
28. Vimalin J., Gupta N., Jambulingam M., Padmanabhan P., Madhavan H. The effect of riboflavin-UV-A treatment on corneal limbal epithelial cells-A study on human cadaver eyes. *Cornea*. 2012;31(9):1052–1059. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182498902.
29. Song X., Strachan T., Wang J., Langenbacher A., Seitz B., Szentmáry N. Viability, apoptosis, proliferation, activation, and cytokine secretion of human keratoconus keratocytes after cross-linking. *BioMed Research International*. 2015;2015:254237. doi: 10.1155/2015/254237.
30. Bulirsch L.M., Weber C., Saßmannshausen M., Kohlhaas M., Holz F.G., Loeffler K.U. et al. Histological changes in keratoconus and wound healing after corneal cross-linking. *Ophthalmologie*. 2022;119(4):342–349. (In German) doi: 10.1007/s00347-021-01537-8.
31. Messmer E.M., Meyer P., Herwig M.C., Loeffler K.U., Schirra F., Seitz B. et al. Morphological and immunohistochemical changes after corneal cross-linking. *Cornea*. 2013;32(2):111–117. doi: 10.1097/ICO.0b013e31824d701b.
32. Mazzotta C., Traversi C., Caragiulo S., Rechichi M. Pulsed vs continuous light accelerated corneal collagen crosslinking: in vivo qualitative investigation by confocal microscopy and corneal OCT. *Eye (Lond)*. 2014;28(10):1179–1183. doi: 10.1038/eye.2014.163/

33. Саркисова К.Г. Комбинированный кросслинкинг роговичного коллагена при прогрессирующем кератоконусе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2023. 24 с.

34. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Сурнина З.В., Аверич В.В., Саркисова К.Г. Изменения структуры роговицы после применения кросслинкинга роговичного коллагена при кератоконусе. *Медицинский совет*. 2022;16(6):226-233. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-226-233.

35. Mazzotta C., Traversi C., Baiocchi S., Sergio P., Caporossi T., Caporossi A. Conservative treatment of keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: qualitative investigation. *European Journal of Ophthalmology*. 2006;16(4):530-535. doi: 10.1177/112067210601600405.

36. Jordan C., Patel D.V., Abeysakera N., McGhee C.N.J. In vivo confocal microscopy analyses of corneal microstructural changes in a prospective study of collagen cross-linking in keratoconus. *Ophthalmology*. 2014;121(2):469-474. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.014.

REFERENCES

1. Sporn E., Huhle M., Kasper M., Seiler T. Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking. *Ophthalmologie*. 1997;94(12):902-906. doi: 10.1007/s003470050219.

2. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*. 2003;135(5):620-627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1.

3. Gassel C.J., Rock D., Konrad E.M., Blumenstock G., Bartz-Schmidt K.U., Rock T. Impact of keratoconus stage on outcome after corneal crosslinking. *BMC Ophthalmology*. 2022;22(1):207. doi: 10.1186/s12886-022-02425-8

4. Link J., Herber R., Raiskup F., Pillunat L.E., Sporn E. Principles of corneal cross-linking: Presentation based on the development of the various treatment protocols. *Ophthalmology*. 2022;119(4):332-341. (In German) doi: 10.1007/s00347-021-01538-7.

5. Melcher S., Zimmerer C., Galli R., Golden J., Herber R., Raiskup F. et al. Analysis of riboflavin/ultraviolet a corneal cross-linking by molecular spectroscopy. *Heliyon*. 2023;9(2):e13206. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13206

6. Lang S.J., Reinhard T. Crosslinking in keratoconus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2016;233(6):713-716. (In German) doi: 10.1055/s-0042-103494

7. Khalimov A.R., Surkova V.K., Kazakbaeva G.M., Usubov E.L., Khalimova L.I., Zaynullina N.B. Features of morphological and ultrastructural organization of the cornea (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2022;7(6):194-202. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.19.

8. Zotov V.V., Salnikov V.V., Pozdeeva N.A. Changes in the ultrastructure of the corneal stroma after crosslinking. *Prakticheskaya meditsina. Oftal'mologiya = Practical medicine. Ophthalmology*. 2012;1:95-96. (In Russ.).

9. Kling S., Hammer A., Conti A., Hafezi F. Corneal cross-linking with riboflavin and UV-A in the mouse cornea in vivo: morphological, biochemical, and physiological analysis.

Translational Vision Science & Technology. 2017;6(1):7. doi: 10.1167/tvst.6.1.7

10. Müller P.L., Löffler K.U., Kohlhaas M., Holz F.G., Herwig-Carl M.C. Morphologic Corneal Changes after Crosslinking for Keratoconus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2018;235(7):809-819. (In German) doi: 10.1055/s-0043-102577.

11. Chang S.H., Mohammadvali A., Chen K.J., Ji Y.R., Young T.H., Wang T.J. et al. The Relationship Between mechanical properties, ultrastructural changes, and intrafibrillar bond formation in corneal UVA/riboflavin cross-linking treatment for keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2018;34(4):264-272. doi: 10.3928/1081597X-20180220-01

12. Danielewska M.E., Kostyszak M.A., Sarelo P., Gąsior-Głogowska M., Niemczyk M., Prządka P. et al. Indirectly assessing changes in corneal properties with OCT speckle after crosslinking in porcine eyes. *Experimental Eye Research*. 2022;219:109051. doi: 10.1016/j.exer.2022.109051

13. Wollensak G., Sport E., Mazzotta C., Kalinski T., Sel S. Interlamellar cohesion after corneal crosslinking using riboflavin and ultraviolet A light. *British Journal of Ophthalmology*. 2011;95(6):876-880. doi: 10.1136/bjo.2010.190843

14. Santhiago M.R., Randleman J.B. The biology of corneal cross-linking derived from ultraviolet light and riboflavin. *Experimental Eye Research*. 2021;202:108355. doi: 10.1016/j.exer.2020.108355.

15. Khalimov A.R., Usubov E.L. Morphological assessment of changes in the cornea of experimental animals after ultraviolet corneal crosslinking. *Tochka zreniya. Vostok-Zapad = Point of View. East-West*. 2021;1:66-69. (In Russ.) doi: 10.25276/2410-1257-2021-1-66-69.

16. Bueno J.M., Avila F.J., Martinez-Garcia M.C. Quantitative analysis of the corneal collagen distribution after in vivo cross-linking with second harmonic microscopy. *BioMed Research International*. 2019;2019:3860498. doi: 10.1155/2019/3860498.

17. Subasinghe S.K., Ogbuehi K.C., Mitchell L., Dias G.J. Morphological alterations of the cornea following crosslinking treatment (CXL). *Clinical Anatomy*. 2021;34(6):859-866. doi: 10.1002/ca.23728.

18. Bikbov M.M., Khalimov A.R., Shevchuk N.E., Surkova V.K., Usubov E.L., Kazakbaeva G.M. Features of ultrastructural changes in corneal collagen in experimental animals after UV corneal crosslinking. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii = Modern technologies in ophthalmology*. 2022;5(45):171-177. (In Russ.) doi: 10.25276/2312-4911-2022-5-171-177.

19. Akhtar S., Bron A.J., Salvi S.M., Hawksworth N.R., Tuft S.J., Meek K.M. Ultrastructural analysis of collagen fibrils and proteoglycans in keratoconus. *Acta Ophthalmologica*. 2008;86(7):764-772. doi: 10.1111/j.1755-3768.2007.01142.x.

20. Almubrad T., Mencucci R., Smedowski A., Samivel R., Almutleb E., Alkanaana A. et al. Ultrastructural study of collagen fibrils, proteoglycans and lamellae of the cornea treated with iontophoresis-UVA cross-linking and hypotonic riboflavin solution.

Saudi Journal of Biological Sciences. 2021;28(12):7160–7174. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.08.019

21. Akhtar S., Smedowski A., Masmali A., Alkanaa A., Khan A.A., Almutleb E. et al. Effect of Ultraviolet-A and Riboflavin treatment on the architecture of the center and periphery of normal rat cornea: 7 days post treatment. *Experimental Eye Research*. 2022;219:109064. doi: 10.1016/j.exer.2022.109064.

22. Bradford S.M., Mikula E.R., Juhasz T., Brown D.J., Jester J.V. Collagen fiber crimping following *in vivo* UVA-induced corneal crosslinking. *Experimental Eye Research*. 2018;177:173–180. doi: 10.1016/j.exer.2018.08.009.

23. Tan H.Y., Chang Y.L., Lo W., Hsueh C.M., Chen W.L., Ghazaryan A.A. et al. Characterizing the morphologic changes in collagen crosslinked-treated corneas by Fourier transform-second harmonic generation imaging. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2013;39(5):779–788. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.11.036

24. Bradford S., Luo S., Brown D., Juhasz T., Jester J. A review of the epithelial and stromal effects of corneal collagen crosslinking. *Ocular Surface*. 2023;30:150–159. doi: 10.1016/j.jtos.2023.09.003.

25. Xing H., Oyang H. Evaluation of corneal tissue changes after collagen cross-linking with ultraviolet and riboflavin A. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2022;68(5):72–76. doi: 10.14715/cmb/2022.68.5.9.

26. Song W., Wang Y., Qiao J., Li H., Rond B., Yang S. et al. The comparative safety of genipin versus UVA-riboflavin crosslinking of rabbit corneas. *Molecular Vision*. 2017;23:504–513.

27. Petroll W.M., Miron-Mendoza M., Sunkara Y., Ikebe H.R., Sripathi N.R., Hassaniardekani H. The impact of UV cross-linking on corneal stromal cell migration, differentiation and patterning. *Experimental Eye Research*. 2023;233:109523. doi: 10.1016/j.exer.2023.109523.

28. Vimalin J., Gupta N., Jambulingam M., Padmanabhan P., Madhavan H. The effect of riboflavin-UV-A treatment on corneal limbal epithelial cells-A study on human cadaver eyes. *Cornea*. 2012;31(9):1052–1059. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182498902.

29. Song X., Strachan T., Wang J., Langenbucher A., Seitz B., Szentmáry N. Viability, apoptosis, proliferation, activation, and cytokine secretion of human keratoconus keratocytes after cross-linking. *BioMed Research International*. 2015;2015:254237. doi: 10.1155/2015/254237.

30. Bulirsch L.M., Weber C., Saßmannshausen M., Kohlhaas M., Holz F.G., Loeffler K.U. et al. Histological changes in keratoconus and wound healing after corneal cross-linking. *Ophthalmologie*. 2022;119(4):342–349. (In German) doi: 10.1007/s00347-021-01537-8.

31. Messmer E.M., Meyer P., Herwig M.C., Loeffler K.U., Schirra F., Seitz B. et al. Morphological and immunohistochemical changes after corneal cross-linking. *Cornea*. 2013;32(2):111–117. doi: 10.1097/ICO.0b013e31824d701b.

32. Mazzotta C., Traversi C., Caragiulo S., Rechichi M. Pulsed vs continuous light accelerated corneal collagen crosslinking: *in vivo* qualitative investigation by confocal microscopy and corneal OCT. *Eye (Lond)*. 2014;28(10):1179–1183. doi: 10.1038/eye.2014.163/

33. Sarkisova K.G. Combined crosslinking of corneal collagen in progressive keratoconus. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2023. 24 p. (In Russ.).

34. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Surnina Z.V., Averich V.V., Sarkisova K.G. Changes in corneal structure after corneal collagen crosslinking in keratoconus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;16(6):226–233. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-226-233.

35. Mazzotta C., Traversi C., Baiocchi S., Sergio P., Caporossi T., Caporossi A. Conservative treatment of keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: qualitative investigation. *European Journal of Ophthalmology*. 2006;16(4):530–535. doi: 10.1177/112067210601600405.

36. Jordan C., Patel D.V., Abeysekera N., McGhee C.N.J. *In vivo* confocal microscopy analyses of corneal microstructural changes in a prospective study of collagen cross-linking in keratoconus. *Ophthalmology*. 2014;121(2):469–474. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.014.

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

Информация об авторах

Мухаррам Мухтарамович Бикбов – доктор медицинских наук, профессор, директор, Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; eye@anrb.ru

Ахзат Рашидович Халимов – доктор биологических наук, заведующий научно-инновационным отделом, Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; azrakhal@yandex.ru

Наталья Евгеньевна Шевчук – доктор биологических наук, заместитель директора по науке, Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; ufaeuenauka@mail.ru

Гюлли Мухаррамовна Казакбаева – кандидат медицинских наук, заведующая отделом офтальмологической и медицинской эпидемиологии, Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; gyullibikbova@gmail.com

Лейсан Ильшатовна Гилемзянова – заведующая лабораторией экспериментальных исследований, Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; gileisan@gmail.com

Искандер Дамирович Валишин – врач-офтальмолог 1-го микрохирургического отделения, Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; iskander0796@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 24.11.2024; одобрена после рецензирования 20.12.2024; принята к публикации 06.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Mukharram M. Bikbov – MD, Professor, Director, Ufa Scientific Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; eye@anrb.ru

Akhzat R. Khalimov – Doctor of Biological Sciences, Head of the Scientific and Innovation Department, Ufa Scientific Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; azrakhal@yandex.ru

Natalia E. Shevchuk – Doctor of Biological Sciences, Deputy Director for Science, Ufa Scientific Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; ufaeyenauka@mail.ru

Gulli M. Kazakbayeva – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Ophthalmology and Medical Epidemiology, Ufa Scientific Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; gyullibikbova@gmail.com

Leisan I. Gilemzyanova – Head of the Laboratory of Experimental Research, Ufa Scientific Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; gileisan@gmail.com

Iskander D. Valishin – Ophthalmologist of the 1st Microsurgical Department, Ufa Scientific Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; iskander0796@yandex.ru

The article was submitted 24.11.2024; approved after reviewing 20.12.2024; accepted for publication 06.05.2025.

«Рубашка для мозга», или современный научный взгляд на морфофункциональные особенности твердой мозговой оболочки (обзор литературы)

Анатолий Александрович Баландин ✉, Михаил Константинович Панкратов,
Ирина Анатольевна Баландина

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Аннотация. Данный обзор освещает и систематизирует знания об особенностях строения и функциональных свойствах твердой мозговой оболочки. Современные представления об эмбриогенезе, структуре, иннервации, кровоснабжении, лимфатической системе, возрастных особенностях твердой мозговой оболочки крайне важны для специалистов в сфере нейрохирургии, неврологии, онкологии, а также травматологии и реабилитологии.

Ключевые слова: твердая мозговая оболочка, эмбриогенез, морфология, гистоархитектоника, синусы твердой мозговой оболочки

A shirt for the brain, or a scientific modern view of the dura mater (literature review)

Anatoly A. Balandin ✉, Mikhail K. Pankratov, Irina A. Balandina

Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia

Abstract. This review highlights and systematizes knowledge about the features of the structure and functional properties of the dura mater. Modern ideas about embryogenesis, structure, innervation, blood supply, lymphatic system, age-related features of the dura mater are extremely important for specialists in the field of neurosurgery, neurology, oncology, as well as traumatology and rehabilitation.

Keywords: dura mater, embryogenesis, morphology, histoarchitectonics, dura mater sinuses

ВВЕДЕНИЕ

«Нескладно скроен, да крепко сшит» – так гласит русская народная мудрость, и эта фраза наилучшим образом подходит к характеристике твердой мозговой оболочки (ТМО) – на первый взгляд, простому соединительнотканному мешку, который является наружной оболочкой головного мозга. Головной мозг совершенно неслучайно с давних времен привлекал внимание ученых еще античной эпохи, так как этот орган не имеет аналогов по своей сложнейшей трехмерной организации собственных тканей на макро- и микроанатомическом уровнях. Как отмечают современные исследователи, понимание специфики функционирования различных анатомических структур мозга и алгоритмов их взаимодействия является важной центральной задачей современной нейронауки [1, 2, 3]. Однако, наряду с этим, такая уникальная внутричерепная структура как ТМО незаслуженно обделена вниманием. Представление об эмбриогенезе, строении, структуре и морфофункциональных особенностях внутричерепной твердой мозговой оболочки крайне важно для

таких специалистов, как нейрохирурги, неврологи, онкологи, а также травматологи и реабилитологи. Так, в обзоре Francesca M. Cozzi и соавт. (2023) авторы приходят к выводу, что морфологическая уникальность ТМО и особая популяция иммунных клеток, локализуемых в ткани этой оболочки, играют ключевую роль при поражении головного мозга метастазами, а дальнейшее изучение особенностей ее тканевого строения может сделать прорыв в области нейроонкологии [4]. В публикации Leonel Ampie and Dorian B. McGavern (2022) особое внимание уделяется тому, что незаурядная анатомическая структура микроциркуляторного русла ТМО выполняет функцию не только биомеханического барьера, но и представляет собой целую локальную иммунную подсистему из сложного конгломерата активных иммунных клеток, которые хорошо реагируют на различные бактериальные возбудители для предотвращения их проникновения в ткани мозга [5]. Так что же делает ТМО уникальной структурой, переводя ее из обычной «оболочки для мозга» в полноценного участника поддержания гомеостатического

баланса при множестве патологических состояний? В данном научном обзоре литературы мы постараемся ответить на этот вопрос.

Эмбриогенез ТМО. Становление первичных примитивных оболочек мозга начинается с единичных клеток нервного гребня. Уже в самом начале образования своей структуры в полости черепа мозговые оболочки закладываются между формирующимся мозгом и костями будущего черепа, а их тесное взаимодействие между собой в процессе развития эмбриона обуславливает «футлярное» формирование структур головного и спинного мозга в соответствии с принципом симметрии по лево-правой оси. Субстратом становления мозговых оболочек черепа является мезенхимальная оболочка на поверхности развивающегося мозга, которую исследователи называют «первичной мозговой оболочкой». Согласно данным научной литературы, примерно на 38–39-е сутки эмбриогенеза возникает ключевой момент в процессе завершения формирования citoархитектоники ТМО, так как в этом периоде происходит дифференцировка общего тканевого листа вокруг головного мозга на три слоя, согласно его гистологической неоднородности. Так, единая первичная мозговая оболочка превращается в твердую мозговую оболочку (*dura mater*), паутинную оболочку (*tunica arachnoidea*) и мягкую мозговую оболочку (*pia mater*). Затем паутинная и мягкая оболочки образуют единую функциональную систему, называемую лептоменинкс (*leptomeninges*), задачей которой является способствование быстрому и правильному формированию структур будущего мозга, а именно, благодаря этим оболочкам более качественно и быстро происходит нейрогенез, миграция созревших нейронов, создание нейронных сетей и образование складчатости коры большого мозга для возможности размещения большего объема нейронной массы в ограниченном объеме черепа. Кроме того, паутинная и мягкая оболочки служат своеобразной «нишей» для стволовых клеток мозга в послеродовом периоде. Что касается ТМО, то ее задачей является непрерывное взаимодействие с костями формирующегося черепа для активного и правильного остеосинтеза и создание правильной конфигурации мозгового отдела черепа, а также контроль состояния межкостных швов для подготовки к родам и дальнейшему их окостенению в позднем послеродовом периоде [6, 7, 8, 9, 10].

Морфологические характеристики ТМО. ТМО представляет собой белого цвета блестящую пластинку внутри и матово-серую снаружи. Она достаточно гладкая на ощупь и состоит из рыхло спаянных между собой двух листков, которые легко отделяются друг от друга – это надкостничная часть оболочки и менингеальная часть (рис. 1, 2) [11].



Рис. 1. ТМО мужчины 56 лет после извлечения головного мозга из полости черепа



Рис. 2. Фотоизображение ТМО мужчины 40 лет с экрана микроскопа при оперативном вмешательстве с целью удаления мешотчатой аневризмы

По своей структуре ТМО представляет собой плотную неоформленную соединительную ткань, которая содержит сосуды микроциркуляторного русла. ТМО имеет четкую стратификацию своей гистоархитектоники и состоит из трех слоев – периостального, менингеального и погранично-клеточного (рис. 3) [7, 11].

Каждый слой имеет определенную гистологическую специфику, которая делает его по своему уникальным. Самый наружный – это периостальный слой,

прикрепленный к внутренней части черепа с богатым микроциркуляторным руслом и хорошо выраженной иннервацией. Он состоит из удлиненных фибробластов, формирующих скопления, с большими межклеточными пространствами. Средний слой – менингеальный, представлен большим количеством фибробластов и небольшим составом коллагена, в сравнении с периостальным слоем. Самым внутренним слоем ТМО является слой погранично-клеточный, который иногда величают внутренним слоем клеток, мезотелиальным слоем или нейротелием [7, 12, 13, 14]. Этот слой гораздо тоньше, нежели периостальный и менингеальный, граничит с паутинной оболочкой. Он представлен несколькими слоями клеток, имеющих некоторые особенности эпителия (десмосомы и тонофилемнты), и практически лишен соединительнотканых волокон во внеклеточном пространстве. Поскольку погранично-клеточный слой хрупкий и легко разрывается, он, вероятно, играет ключевую роль при возникновении субдуральной гематомы [13, 14].

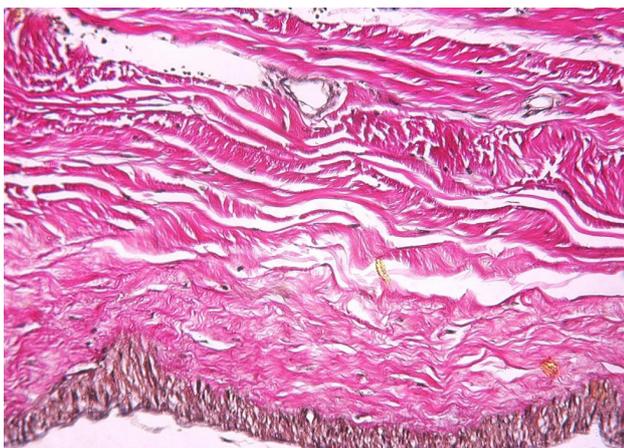


Рис. 3. Фрагмент ТМО мужчины 30 лет.
Окраска по Ван Гизону. Увеличение $\times 80$

Иннервация ТМО. ТМО имеет сложную систему иннервации. С одной стороны, супратенториально, ТМО иннервируется обильно афферентными нервными волокнами, большинство из которых берут начало в гомолатеральном узле тройничного нерва, и симпатическими волокнами, преимущественно идущими из гомолатерального верхнего шейного нервного узла. С другой стороны, в области задней черепной ямки обеспечивают иннервацию ветви подъязычного нерва и возвратные ветви блуждающего нерва. Кроме того, была описана сравнительно слабая парасимпатическая иннервация ТМО, исходящая преимущественно от ипсилатерального клиновидно-небного узла [15]. Симпатические волокна верхнего шейного нервного узла при их активации выделяют норадреналин, который способствует сужению просвета сосудов и ограничивает проницаемость их стенки. Напротив, парасим-

патические волокна из клиновидно-небного и ушного ганглиев повышают проницаемость сосудов и способствуют их расширению под воздействием нейромедиатора ацетилхолина. Ветви тройничного нервного узла, которые также иннервируют мягкую мозговую оболочку, могут как высвобождать нейропептиды через эфферентные волокна, так и воспринимать различные ноцицептивные стимулы, такие как температура, кислотность среды или механическое воздействие [16].

Кровоснабжение ТМО. Сосудистая сеть мозга и черепа уникальна как по своей структуре, так и по функции, потому что гемодинамика внутри полости черепа неразрывно связана с поддержанием определенного внутричерепного давления за счет циркуляции спинномозговой и межклеточной жидкостей. Все это представлено очень мощной анастомозной сетью, включающей, в частности, поверхностные артерии, которые также обеспечивают васкуляризацию внутреннего отдела костей свода черепа. Такая сеть не прерывается ни на стенках венозных пазух, ни на перегородках твердой мозговой оболочки. Внутримозговая артериальная система ТМО состоит из ветвей внутренней и наружной сонных артерий, а также позвоночных артерий. Наиболее крупным бассейном менингеальных артерий является система средней менингеальной артерии. Этот сосуд, являющийся ответвлением от верхнечелюстной артерии, отходит непосредственно от наружной сонной артерии и обеспечивает основное кровоснабжение ТМО. Данная артерия входит в полость черепа через остистое отверстие клиновидной кости, проходит переднелатерально по дну средней черепной ямки и крылу клиновидной кости, а затем делится на две ветви: лобную и теменную. Лобная в дальнейшем образует углубление во внутренней поверхности черепа и разделяется, кровоснабжая внешнюю поверхность твердой мозговой оболочки от лобно-теменной выпуклости до затылочной области.

Теменная ветвь, которая меньше по размеру, имеет локальное значение: она приносит кровь к участкам, находящимся в проекции теменно-височных регионов ТМО. Дополнительная менингеальная артерия берет начало либо от верхнечелюстной, либо от средней менингеальной артерии. Она входит в полость черепа через овальное отверстие и питает ТМО в параселлярной области, а также частично нервный узел тройничного нерва. Ветви внутренней сонной артерии, питающие твердую мозговую оболочку, отходят в основном от пещеристой части сонной и глазной артерий. Ветви пещеристой части сонной артерии включают менингеальную ветвь и гипофизарную артерию, берущую начало из заднего пещеристого сегмента. Его три ветви снабжают ТМО спинки седла и ската, внутренний слуховой проход, намет мозжечка и гипофиз [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

Система синусов ТМО. Вся венозная система головы, включая внемозговую сеть сосудов, а также диплоические и эмиссарные вены, синусы ТМО и головного мозга, функционирует как большая единая система. Значительный как теоретический, так и практический интерес представляет исследование роли этой системы в возникновении различных острых нарушений мозгового кровообращения, особенно в случаях, связанных с затруднением оттока крови от головного мозга [23].

Различают следующие синусы ТМО:

1. Верхний сагиттальный синус, который чаще всего впадает в правый поперечный синус.
2. Нижний сагиттальный синус, сбрасывающий кровь в прямой синус в районе нижнего края серпа мозга.
3. Прямой синус, идущий от заднего края нижнего сагиттального синуса к внутреннему затылочному выступу и переходящий в поперечный синус.
4. Поперечный синус – парный, переходящий в сигмовидный синус.
5. Затылочный синус, продолжающийся в сигмовидный и иногда непосредственно сбрасывающий кровь во внутреннюю яремную вену.
6. Пещеристый синус, имеющий общий континуум с клиновидно-теменным синусом и верхней глазной веной.
7. Межпещеристые синусы (*sinus intercavernosi*), соединяющие между собой пещеристые синусы.
8. Клиновидно-теменной синус (*sinus sphenoparietalis*), впадающий в пещеристый синус.
9. Верхний и нижний каменистые синусы (*sinus petrosus superior et inferior*), принимающие участие в образовании одного из оттоков крови между сигмовидным и пещеристым синусами [6].

Синусы ТМО не являются самостоятельными анатомическими образованиями, они сформировались за счет расщепления оболочки на два листка и имеют ряд особенностей в строении. Во-первых, в синусах нет клапанов, что обеспечивает свободный ток крови. Во-вторых, они треугольной формой, вершина этого треугольника направлена к веществу мозга, а основание представлено надкостницей. В-третьих, синусы не имеют мышечного слоя в своей стенке, вследствие чего при различных повреждениях они не спадаются. Дополнительную механическую прочность синусам придает их «стратегически важное» расположение возле основания борозд костей черепа [6, 23, 24, 25, 26].

Коммуникация синусов ТМО и мозговых вен выглядит следующим образом: вены височной и затылочной долей мозга перебрасывают кровь в поперечные синусы, а вены мозжечка и вены мозжечкового намета – в верхний каменистый синус. Как правило, таких «вен-притоков» насчитывается в среднем по 2–4 с каждой стороны. Чаще всего вены впадают в синус на его границе с сигмовидной пазухой [25].

Лимфатическая система ТМО. Особенности лимфатической системы ТМО достаточно полно описаны в работах César Luis Vera Quesada и соавт. (2023). Вопросы изучения лимфатических сосудов как самого головного мозга, так и его оболочек имеют долгую и богатую историю. Уже в конце XVIII века итальянский анатом Джованни Паоло Маскани впервые описал лимфатические сосуды в ТМО человека в своих трудах, посвященных особенностям лимфатической системы человека. У современных ученых интерес к изучению особенностей лимфатической системы головного мозга значительно возрос, когда появились первые сообщения об особых функционирующих лимфатических сосудах в ТМО грызунов. Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что лимфатические протоки, расположенные вблизи синусовых вен ТМО грызунов, способны переносить жидкость и иммунные клетки из спинномозговой жидкости. Более того, дисфункция сосудов ТМО прерывает транспорт макромолекул к глубоким шейным лимфатическим узлам. В дальнейшем исследователи получают все больше данных, указывающих на ключевую роль менингеальных лимфатических сосудов в выводе токсичных веществ из центральной нервной системы, а также на их значение в иммунных реакциях в тканях мозга. В образцах ТМО человека менингеальные лимфатические сосуды обнаружены на всей оболочке, но, по предположениям исследователей, их количество преобладает в глубоких слоях ТМО, ближе к паутинной оболочке [27, 28].

Венгерские ученые László Bálint и соавт. (2019) выявили, что лимфатические сосуды, локализующиеся в ТМО, участвуют в транспортировке «отработанных» макромолекул из тканей головного мозга. Менингеальные лимфатические сосуды активно развиваются в послеродовом периоде, и этот процесс совпадает с формированием функциональных лимфатических сосудов в ткани мозга. Зрелые менингеальные лимфатические сосуды обеспечивают увеличение оттока макромолекул из мозга в глубокие шейные лимфатические узлы. Было установлено, что структурное ремоделирование и созревание менингеальных лимфатических сосудов нарушается у лабораторных мышей в связи со сниженным лимфотоксом. Таким образом, ученые пришли к выводу, что механическое воздействие, индуцируемое током лимфы, необходимо для постнатального формирования нормальных функциональных лимфатических сосудов головного мозга. Определение взаимосвязи развития и функционирования менингеальных лимфатических сосудов с качеством оттока лимфы может привести к лучшему пониманию патогенеза неврологических заболеваний, включая болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз [29].

Иммунная подсистема ТМО. Головной и спинной мозг представляют собой иммунологически специализированную ткань, надежно защищенную

гематоэнцефалическим барьером [5, 16, 30, 31, 32, 33]. Мозговые оболочки обеспечивают дополнительный барьер для структур мозга, они содержат различные группы иммунных клеток и служат важным посредником между внутренним гомеостазом мозга и периферическими структурами. Исследования последних лет значительно углубили знания ученых о менингеальном иммунитете, продемонстрировав влияние сложного иммунного ландшафта на функции центральной нервной системы в норме и при различных патологических состояниях [16].

Сначала стоит обратить внимание на интересное исследование бразильских ученых Emanuela P. Rosas и соавт. (2022), которые оценивали гистоморфометрические параметры тучных клеток, расположенных в ткани твердой мозговой оболочки головного мозга человека. Они оценивали следующие параметры: плотность тучных клеток, их процентное содержание с дегрануляцией, а также расстояние от тучных клеток до сосудов. В результате исследования было установлено, что более высокая плотность расположения тучных клеток наблюдается вблизи кровеносных сосудов (как артериальных, так и венозных), на расстоянии менее 150 мкм. Вблизи сосудов венозного русла в перистальном слое обнаруживается большее количество тучных клеток, чем в менингеальном слое ($p < 0,05$). Тучные клетки в области верхнего сагиттального синуса преобладают вблизи венозных сосудов в сравнении с артериальными [34].

Отдельно выделено влияние Т-клеток на менингеальный гомеостаз. Для начала стоит отметить тот факт, что Т-клетки, как правило, отсутствуют в паренхиме мозга и являются там «редкими гостями». Это обусловлено в первую очередь тем, что физический барьер на пути миграции Т-клеток в мозг и специализированные антигенпрезентирующие клетки сосудов возле него создают уникальную и сложную среду для доступа к тканям центральной нервной системы активированных системных Т-клеток [16, 35]. Однако особая роль Т-клеток в гомеостазе головного мозга стала очевидной отчасти после исследований, в которых у мышей с дефицитом Т-клеток была нарушена способность к пространственному обучению и тестам на память, таким как водный лабиринт Морриса [16].

Последние исследования в этой области наталкивают ученых на рассуждения, что существуют две автономные субпопуляции менингеальных Т-лимфоцитов. Такое разделение основано на миграционных свойствах клеток. Первая популяция постоянно локализуется в тканях ТМО, вторая, меньшая по численности субпопуляция, представляет собой циркулирующие Т-клетки в капиллярном русле как вблизи самого мозга, так и возле его оболочек. По мнению ученых, полученные результаты указывают на то, что мозговые оболочки осуществляют непрерывный иммунный

надзор над циркулирующими в крови активными лимфоцитами, которые, в свою очередь, контролируют ткани паренхимы головного мозга. Их депо находится в глубоких шейных лимфатических узлах. Миграция Т-клеток регулируется многогранным процессом, включающим привязывание, свертывание, остановку и последующую адгезию к эндотелию перед экстравазацией в тканевую паренхиму [33, 36].

Возрастные особенности ТМО. К сожалению, будучи частью живого, архитектура ТМО не является статичной биологической структурой и изменяется со временем, поскольку исследователи, изучающие морфофункциональные аспекты физиологического старения организма, давно доказали, что этот процесс является всеобщим и системным. Происходит он одновременно во всех тканях организма, от костной до нервной. Точки приложения интенсивности процесса старения разные, и ткани организма стареют «каждая по-своему». Все сводится к единому результату: к пожилому и старческому возрасту «биохимический маховик» ломает молекулярно-клеточный баланс тканевого гомеостаза, приводя к неэффективности компенсаторных механизмов и возраст-ассоциированным трансформациям в органах [37, 38, 39, 40].

Установлено, что в молодом возрасте в перистальном и менингеальном слоях ТМО коллагеновые волокна в большей мере компактно упакованы, при этом они имеют четкое направление и единую структуру. В пожилом и старческом возрасте, напротив, наблюдается «разволокнение» ткани оболочки при ее гистологическом исследовании. Такая картина является признаком «некачественной упаковки» соединительной ткани ТМО [11, 12]. Данное «разволокнение» ТМО негативно влияет на ее механическую прочность, что доказано в совместном исследовании новозеландских и немецких ученых. Johann Zwirner и соавт. (2019) изучали изменение биомеханической прочности ТМО у человека при ее растяжении, начиная с младенческого возраста и завершая долгожителями. Они установили, что динамика прочности ТМО практически не зависит от стороны (правой/левой) тела и пола индивида, при этом определили, что прочность ТМО с возрастом снижается. Исследователи пришли к выводу, что снижение биомеханической прочности ТМО происходит из-за повышения анизотропности ее ткани, возникшей как следствие «разволокнения» коллагеновых волокон [41]. Такие изменения могут объяснить тот факт, что при нейротравмах пожилой и старческий возраст пострадавшего (наряду с антиагрегантной терапией в его в анамнезе) является способствующим фактором к возникновению посттравматических субдуральных гематом и снижающим эффективность дальнейшей реабилитации пациента [42, 43, 44].

Сравнительная анатомия ТМО. Видовые различия ТМО детально описаны в исследовании Ahmet Kinaci и соавт. (2020). Автор подмечает, что в практике оказания медицинской помощи пациентам нейрохирургического профиля для обеспечения непроницаемости ТМО обычно применяются заменители биологической оболочки и различные герметики [7]. Эффективность и биосовместимость таких медицинских изделий оцениваются в различных исследованиях, для проведения которых также необходимо получение одобрения определенных регулирующих организаций. Важность качественного устранения дефекта ТМО при хирургическом лечении и дальнейшей профилактике множества внутричерепных осложнений подчеркивает немалое количество научных работ [7, 45, 46, 47].

В исследовании Ahmet Kinaci и соавт. (2020) изучались морфологические особенности свиной, лошадиной, овечьей, мышьиной ТМО, а также ТМО кроликов, собак и кошек, при этом результаты каждого вида сравнивались с ТМО человека. По итогам исследования выявили, что у человека ТМО была самая толстая (564 мкм), за ней следует толщина ТМО лошади (313 мкм), крупного рогатого скота (311 мкм) и свиньи (304 мкм). У всех изучаемых видов ТМО состоит из двух слоев: фиброваскулярного, содержащего коллаген, фибробласты и кровеносные сосуды, и погранично-клеточного слоя, расположенного ниже. Различия в твердой мозговой оболочке у разных видов заключаются в количестве фиброваскулярных слоев, толщине ТМО и расположении фибробластов. У людей, коров, кошек, собак, свиней и кроликов в фиброваскулярном слое различимы два слоя (периостальный и менингеальный), разделенные четкой границей. У трех видов животных – коз, крыс и овец – наблюдается лишь единый однородный фиброваскулярный слой без четкой стратификации. В заключение авторы приходят к выводу, что, принимая во внимание множество факторов, таких как морфологические особенности, осуществимость забора материала, относительно неприхотливые условия содержания животных и этические аспекты, исследователи рекомендуют использовать свиную ТМО для исследований как максимально близкую к человеческой [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Твердая мозговая оболочка, представляющая собой, на первый взгляд, обычную соединительнотканную оболочку, является сложной целостной системой, необходимой в роли барьера для внутренней среды головного мозга и выполняющей множество функций. Знания о ТМО имеют богатую историю исследований, ее эмбриология сложна, а понимание клинической анатомии этого соединительнотканного образования важно для таких специалистов, как нейрохирурги, неврологи, травматологи, трансплантологи и в других медицинских сферах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кутя С.А., Авабде Д.С., Николаева Н.Г., Ермошин А.В., Яровая О.Я. Этимология терминов в анатомии центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):101–104.
2. Serra C., Guida L., Staartjes V.E., Krayenbühl N., Türe U. Historical controversies about the thalamus: from etymology to function. *Neurosurg Focus*. 2019;47(3):E13. doi: 10.3171/2019.6.FOCUS19331.
3. Ефимова О.И., Балабан П.М., Хайтович Ф.Е. Новые подходы к молекулярному картированию мозга: трехмерная циклическая иммуногистохимия и оптическое просветление. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2018;68(6):747–758. DOI 10.1134/S0044467718060059.
4. Cozzi F.M., Ampie L., Laws M.T., Brown D.A. The role of the dura mater in cerebral metastases. *Neurosurg Focus*. 2023;55(2):E17. doi: 10.3171/2023.5.FOCUS23229.
5. Ampie L., McGavern D.B. Immunological defense of CNS barriers against infections. *Immunity*. 2022;55(5):781–799. doi: 10.1016/j.immuni.2022.04.012.
6. Алиев М.А. Архитектоника твердой оболочки головного мозга. *Международный студенческий научный вестник*. 2019;1. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19460>.
7. Kinaci A., Bergmann W., Bleys R.L., van der Zwan A., van Doormaal T.P. Histologic Comparison of the Dura Mater among Species. *Comparative medicine*. 2020;70(2):170–175. doi: 10.30802/AALAS-CM-19-000022.
8. Dasgupta K., Jeong J. Developmental biology of the meninges. *Genesis*. 2019;57(5):e23288. doi: 10.1002/dvg.23288.
9. Fernández V., Llinares-Benadero C., Borrell V. Cerebral cortex expansion and folding: what have we learned? *The EMBO Journal*. 2016;35(10):1021–1044. doi: 10.15252/embj.201593701.
10. Cooper G.M., Durham E.L., Cray J.J. Jr., Siegel M.I., Losee J.E., Mooney M.P. Tissue interactions between craniosynostotic dura mater and bone. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2012;23(3):919–924. doi: 10.1097/SCS.0b013e31824e645f.
11. Баландин А.А., Панкратов М.К., Баландина И.А. Гистологическая характеристика и изменения толщины твердой мозговой оболочки у мужчин и женщин в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте. *Наука и инновации в медицине*. 2022;7(3):155–159. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-3-155-159.
12. Баландин А.А., Панкратов М.К., Баландина И.А. Морфологические особенности твердой мозговой оболочки человека в пожилом и старческом возрасте. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):50–56. doi: 10.18699/SSMJ20230305.
13. Lin M.S. Subdural Lesions Linking Additional Intracranial Spaces and Chronic Subdural Hematomas: A Narrative Review with Mutual Correlation and Possible Mechanisms behind High Recurrence. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):235. doi: 10.3390/diagnostics13020235.

14. Rascol M.M., Izard J.Y. The subdural neurothelium of the cranial meninges in man. *The Anatomical Record*. 1976;186(3):429–436. doi: 10.1002/ar.1091860308.
15. Lv X., Wu Z., Li Y. Innervation of the cerebral dura mater. *The Neuroradiology Journal*. 2014;27(3):293–238. doi: 10.15274/NRJ-2014-10052.
16. Rua R., McGavern D.B. Advances in Meningeal Immunity. *Trends in Molecular Medicine*. 2018;24(6):542–559. doi: 10.1016/j.molmed.2018.04.003.
17. Лянькова Р.Н. Дуральная архитектура кавернозного синуса. Строение твердой мозговой оболочки сельлярной области. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2022;4(58):24–47. doi: 10.20340/vmi-rvz.2022.4.MORPH.1.
18. Драндрова Е.Г., Меркулова Л.М. Функциональная анатомия сосудов мозга и их роль в ликвороциркуляции. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;6(2):5. doi: 10.17513/spno.32114.
19. Woldenberg R.F., Kohn S.A. Dura Mater. *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)*. 2014:1039–1042. doi: 10.1016/B978-0-12-385157-4.01143-X.
20. Jijeh A.M.Z., Fatima A., Faraji M.A., Hamadah H.K., Shaath G.A. Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamics in Infants Before and After Glenn Procedure. *Critical Care Exploration*. 2024;6(5):e1083. doi: 10.1097/CCE.0000000000001083.
21. Mecheri B., Paris F., Lübbert H. Histological investigations on the dura mater vascular system of mice. *Acta Histochem*. 2018;120(8):846–857. doi: 10.1016/j.acthis.2018.09.009.
22. Roland J., Bernard C., Bracard S., Czorny A., Floquet J., Race J.M. et al. Microvascularization of the intracranial dura mater. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 1987;9(1):43–49. doi: 10.1007/BF02116853.
23. Фоминых Т.А., Дьяченко А.П., Виноградов А.А. Морфология венозных притоков крупных синусов твердой мозговой оболочки. Научный результат. *Медицина и фармация*. 2016;2(4):30–36. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-30-36.
24. Каплунова О.А., Чаплыгина Е.В., Кузнецов И.И., Сапиев А.А., Филиппов П.В. Результаты краниометрического исследования борозд синусов твердой мозговой оболочки и яремного отверстия. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;3:46. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27642>.
25. Фоминых Т.А., Дьяченко А.П., Малов А.Е. Морфологические особенности поверхностных вен мозга и крупных синусов твердой мозговой оболочки. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2019;17(4):88–90.
26. Çavdar S., Solmaz B., Taniş Ö., Guler O.U., Dalçık H., Aydoğmuş E. et al. Anatomic variations of the human falx cerebelli and its association with occipital venous sinuses. *British Journal of Neurosurgery*. 2021;35(3):306–312. doi: 10.1080/02688697.2020.1793907.
27. Vera Quesada C.L., Rao S.B., Torp R., Eide P.K. Widespread distribution of lymphatic vessels in human dura mater remote from sinus veins. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023;11:1228344. doi: 10.3389/fcell.2023.1228344.
28. Vera Quesada C.L., Rao S.B., Torp R., Eide P.K. Immunohistochemical visualization of lymphatic vessels in human dura mater: methodological perspectives. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2023;20(1):23. doi: 10.1186/s12987-023-00426-3.
29. Bálint L., Ocskay Z., Deák B.A., Aradi P., Jakus Z. Lymph Flow Induces the Postnatal Formation of Mature and Functional Meningeal Lymphatic Vessels. *Frontiers in Immunology*. 2020;10:3043. doi: 10.3389/fimmu.2019.03043.
30. Белых Д.А., Вафина А.И., Ветрова М.А., Аврина Ю.М. Клеточная модель гемато-энцефалического барьера человека в микрофлюидном устройстве. *Успехи в химии и химической технологии*. 2018;32(14):67–69.
31. Баландин А.А., Тимганова Г.С., Баландина И.А. Гематоэнцефалический барьер на страже молодости головного мозга (лекция). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2024;23(2):90–96. doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-90.
32. Hladky S.B., Barrand M.A. Elimination of substances from the brain parenchyma: efflux via perivascular pathways and via the blood-brain barrier. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2018;15(1):30. doi: 10.1186/s12987-018-0113-6.
33. Alves de Lima K., Rustenhoven J., Kipnis J. Meningeal Immunity and Its Function in Maintenance of the Central Nervous System in Health and Disease. *Annual Review of Immunology*. 2020;38:597–620. doi: 10.1146/annurev-immunol-102319-103410.
34. Rosas E.P., Paz S.T., Costa R.F., da Silva A.A., da Silva R.L., da Silva A.P.F. et al. Histomorphometry of mast cells in the convexity of human intracranial dura mater. *Journal of Anatomy*. 2022;240(4):724–734. doi: 10.1111/joa.13585.
35. Congdon K.L., Sanchez-Perez L.A., Sampson J.H. Effective effectors: How T cells access and infiltrate the central nervous system. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;197:52–60. doi: 10.1016/j.pharmthera.
36. Yağmurlu K., Sokolowski J.D., Çirak M., Urgan K., Soldozy S., Mut M. et al. Anatomical Features of the Deep Cervical Lymphatic System and Intrajugular Lymphatic Vessels in Humans. *Brain Sciences*. 2020;10(12):953. doi: 10.3390/brainsci10120953.
37. Баландина И.А., Некрасова А.М., Баландин А.А. Морфологические различия ампулы маточной трубы в молодом и старческом возрасте. *Успехи геронтологии*. 2021;34(6):857–862. doi: 10.34922/AE.2021.34.6.006.
38. Беднов И.А., Шур В.Ю., Тризно Е.В., Давыдова Д.Р., Тризно М.Н., Рстакия А.Р. Патофизиологические механизмы возрастных изменений сосудов и возможные пути коррекции. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2023;6(2):54–67.
39. Isaev N.K., Stelmashook E.V., Genrikhs E.E. Neurogenesis and brain aging. *Reviews in the Neurosciences*. 2019;30(6):573–580. doi: 10.1515/revneuro-2018-0084.
40. Romero-Márquez J.M., Varela-López A., Navarro-Hortal M.D., Badillo-Carrasco A., Forbes-Hernández T.Y.,

Giampieri F. et al. Molecular Interactions between Dietary Lipids and Bone Tissue during Aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6473. doi: 10.3390/ijms22126473.

41. Zwirner J., Scholze M., Waddell J.N., Ondruschka B., Hammer N. Mechanical Properties of Human Dura Mater in Tension – An Analysis at an Age Range of 2 to 94 Years. *Scientific Reports*. 2019;9(1):16655. doi: 10.1038/s41598-019-52836-9.

42. Баландин А.А., Баландина И.А., Панкратов М.К. Эффективность лечения пациентов пожилого возраста с черепно-мозговой травмой, осложненной субдуральной гематомой. *Успехи геронтологии*. 2021;34(3):461–465. doi: 10.34922/AE.2021.34.3.017.

43. Alagoz F., Yildirim A.E., Sahinoglu M., Korkmaz M., Secer M., Celik H. et al. Traumatic Acute Subdural Hematomas: Analysis of Outcomes and Predictive Factors at a Single Center. *Turkish Neurosurgery*. 2017;27(2):187–191. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.15177-15.2.

44. Shin D.S., Hwang S.C. Neurocritical Management of Traumatic Acute Subdural Hematomas. *Korean Journal of Neurotrauma*. 2020;16(2):113–125. doi: 10.13004/kjnt.2020.16.e43.

45. Саховский Е.С., Шабаров И.А., Королев И.А. Пластика твердой мозговой оболочки биорезорбируемыми материалами в эксперименте. *Forcipe*. 2020;3(S1):925–926.

46. Шкарубо А.Н., Чернов И.В., Андреев Д.Н. Способ пластики и герметизации дефекта твердой мозговой оболочки в области костного дефекта основания черепа. Патент № 2655784 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. № 2018100139; заявл. 09.01.2018; опубл. 29.05.2018.

47. Банашек-Мешерякова Т.В., Семенов Ф.В. Применение аллогенной твердой мозговой оболочки (брефоткань твердой мозговой оболочки) при хирургическом лечении ретракционных карманов барабанной перепонки. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(3):4–7. doi: 10.17116/otorino2022880314.

REFERENCES

1. Kutya S.A., Avabde D.S., Nikolaeva N.G., Ermoshin A.V., Yarovaya O.Ya. Etymology of terms in the anatomy of the central nervous system. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10):101–104. (In Russ.).

2. Serra C., Guida L., Staartjes V.E., Kraysenbühl N., Türe U. Historical controversies about the thalamus: from etymology to function. *Neurosurg Focus*. 2019;47(3):E13. doi: 10.3171/2019.6.FOCUS19331.

3. Efimova O.I., Balaban P.M., Hajtovich F.E. New approaches to molecular brain mapping: three-dimensional cyclic immunohistochemistry and optical illumination. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova = Journal of Higher Nervous Activity named after I.P. Pavlov*. 2018;68(6):747–758. (In Russ.) doi: 10.1134/S0044467718060059.

4. Cozzi F.M., Ampie L., Laws M.T., Brown D.A. The role of the dura mater in cerebral metastases. *Neurosurg Focus*. 2023;55(2):E17. doi: 10.3171/2023.5.FOCUS23229.

5. Ampie L., McGavern D.B. Immunological defense of CNS barriers against infections. *Immunity*. 2022;55(5):781–799. doi: 10.1016/j.immuni.2022.04.012.

6. Aliev M.A. Architectonics of the dura mater. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik = International Student Scientific Bulletin*. 2019;1. (In Russ.) URL: <https://eduherald.ru/article/view?id=19460>.

7. Kinaci A., Bergmann W., Bleys R.L., van der Zwan A., van Doormaal T.P. Histologic Comparison of the Dura Mater among Species. *Comparative medicine*. 2020;70(2):170–175. doi: 10.30802/AALAS-CM-19-000022.

8. Dasgupta K., Jeong J. Developmental biology of the meninges. *Genesis*. 2019;57(5):e23288. doi: 10.1002/dvg.23288.

9. Fernández V., Llinares-Benadero C., Borrell V. Cerebral cortex expansion and folding: what have we learned? *The EMBO Journal*. 2016;35(10):1021–1044. doi: 10.15252/embj.201593701.

10. Cooper G.M., Durham E.L., Cray J.J. Jr., Siegel M.I., Losee J.E., Mooney M.P. Tissue interactions between craniosynostotic dura mater and bone. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2012;23(3):919–924. doi: 10.1097/SCS.0b013e31824e645f.

11. Balandin A.A., Pankratov M.K., Balandina I.A. Histological characteristics and changes in the thickness of the dura mater in men and women in the first period of adulthood and in old age. *Nauka i innovacii v medicine = Science and Innovation in medicine*. 2022;7(3):155–159. (In Russ.) doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-3-155-159.

12. Balandin A.A., Pankratov M.K., Balandina I.A. Morphological features of the human dura mater in the elderly and senile age. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):50–56. (In Russ.) doi: 10.18699/SSMJ20230305.

13. Lin M.S. Subdural Lesions Linking Additional Intracranial Spaces and Chronic Subdural Hematomas: A Narrative Review with Mutual Correlation and Possible Mechanisms behind High Recurrence. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):235. doi: 10.3390/diagnostics13020235.

14. Rascol M.M., Izard J.Y. The subdural neurothelium of the cranial meninges in man. *The Anatomical Record*. 1976;186(3):429–436. doi: 10.1002/ar.1091860308.

15. Lv X., Wu Z., Li Y. Innervation of the cerebral dura mater. *The Neuroradiology Journal*. 2014;27(3):293–238. doi: 10.15274/NRJ-2014-10052.

16. Rua R., McGavern D.B. Advances in Meningeal Immunity. *Trends in Molecular Medicine*. 2018;24(6):542–559. doi: 10.1016/j.molmed.2018.04.003.

17. Lyun'kova R.N. The dural architecture of the cavernous sinus. The structure of the dura mater of the cellular region. *Vestnik medicinskogo instituta "REAVIZ": reabilitaciya, vrach i zdorov'e = Bulletin of the medical institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health*. 2022;4(58):24–47. (In Russ.) doi: 10.20340/vmi-rvz.2022.4.MORPH.1.

18. Drandrova E.G., Merkulova L.M. Functional anatomy of cerebral vessels and their role in cerebrospinal fluid circulation. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern*

problems of science and education. 2022;6(2):5. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.32114.

19. Woldenberg R.F., Kohn S.A. Dura Mater. *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)*. 2014:1039–1042. doi: 10.1016/B978-0-12-385157-4.01143-X.

20. Jijeh A.M.Z., Fatima A., Faraji M.A., Hamadah H.K., Shaath G.A. Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamics in Infants Before and After Glenn Procedure. *Critical Care Exploration*. 2024;6(5):e1083. doi: 10.1097/CCE.0000000000001083.

21. Mecheri B., Paris F., Lübbert H. Histological investigations on the dura mater vascular system of mice. *Acta Histochem*. 2018;120(8):846–857. doi: 10.1016/j.acthis.2018.09.009.

22. Roland J., Bernard C., Bracard S., Czorny A., Floquet J., Race J.M. et al. Microvascularization of the intracranial dura mater. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 1987; 9(1):43–49. doi: 10.1007/BF02116853.

23. Fominyh T.A., D'yachenko A.P., Vinogradov A.A. Morphology of venous tributaries of the large sinuses of the dura mater. *Nauchnyj rezul'tat. Medicina i farmaciya = The scientific result. Medicine and pharmacy*. 2016;2(4):30–36. (In Russ.) doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-30-36.

24. Kaplunova O.A., Chaplygina E.V., Kuznetsov I.I., Sapiev A.A., Filippov P.V. The results of craniometric examination of sinus furrows of the dura mater and jugular foramen. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2018;3:46. (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27642>.

25. Fominyh T.A., D'yachenko A.P., Malov A.E. Morphological features of the superficial veins of the brain and large sinuses of the dura mater. *Morfologicheskij al'manah imeni V.G. Koveshnikova = Morphological almanac named after V.G. Koveshnikov*. 2019;17(4):88–90. (In Russ.).

26. Çavdar S., Solmaz B., Taniş Ö., Guler O.U., Dalçık H., Aydoğmuş E. et al. Anatomic variations of the human falx cerebelli and its association with occipital venous sinuses. *British Journal of Neurosurgery*. 2021;35(3):306–312. doi: 10.1080/02688697.2020.1793907.

27. Vera Quesada C.L., Rao S.B., Torp R., Eide P.K. Widespread distribution of lymphatic vessels in human dura mater remote from sinus veins. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023;11:1228344. doi: 10.3389/fcell.2023.1228344.

28. Vera Quesada C.L., Rao S.B., Torp R., Eide P.K. Immunohistochemical visualization of lymphatic vessels in human dura mater: methodological perspectives. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2023;20(1):23. doi: 10.1186/s12987-023-00426-3.

29. Bálint L., Ocskay Z., Deák B.A., Aradi P., Jakus Z. Lymph Flow Induces the Postnatal Formation of Mature and Functional Meningeal Lymphatic Vessels. *Frontiers in Immunology*. 2020;10:3043. doi: 10.3389/fimmu.2019.03043.

30. Belyh D.A., Vafina A.I., Vetrova M.A., Averina Yu.M. A cellular model of the human blood-brain barrier in a microfluidic device. *Uspekhi v himii i himicheskoy tekhnologii = Advances in chemistry and chemical technology*. 2018;32(14):67–69. (In Russ.).

31. Balandin A.A., Timganova G.S., Balandina I.A. The blood-brain barrier on guard of the youth of the brain (lecture).

Regionarnoe krovoobrashchenie i mikroirkulyaciya = Regional blood circulation and microcirculation. 2024;23(2):90–96. (In Russ.) doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-90.

32. Hladky S.B., Barrand M.A. Elimination of substances from the brain parenchyma: efflux via perivascular pathways and via the blood-brain barrier. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2018;15(1):30. doi: 10.1186/s12987-018-0113-6.

33. Alves de Lima K., Rustenhoven J., Kipnis J. Meningeal Immunity and Its Function in Maintenance of the Central Nervous System in Health and Disease. *Annual Review of Immunology*. 2020;38:597–620. doi: 10.1146/annurev-immunol-102319-103410.

34. Rosas E.P., Paz S.T., Costa R.F., da Silva A.A., da Silva R.L., da Silva A.P.F. et al. Histomorphometry of mast cells in the convexity of human intracranial dura mater. *Journal of Anatomy*. 2022;240(4):724–734. doi: 10.1111/joa.13585.

35. Congdon K.L., Sanchez-Perez L.A., Sampson J.H. Effective effectors: How T cells access and infiltrate the central nervous system. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;197:52–60. doi: 10.1016/j.pharmthera.

36. Yağmurlu K., Sokolowski J.D., Çırak M., Urgan K., Soldozy S., Mut M. et al. Anatomical Features of the Deep Cervical Lymphatic System and Intrajugular Lymphatic Vessels in Humans. *Brain Sciences*. 2020;10(12):953. doi: 10.3390/brainsci10120953.

37. Balandina I.A., Nekrasova A.M., Balandin A.A. Morphological differences between ampoules of the fallopian tube in young and old age. *Uspekhi gerontologii = The successes of gerontology*. 2021;34(6):857–862. (In Russ.) doi: 10.34922/AE.2021.34.6.006.

38. Bednov I.A., SHur V.YU., Trizno E.V., Davydova D.R., Trizno M.N., Rstakyan A.R. Pathophysiological mechanisms of age-related vascular changes and possible ways of correction. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2023;6(2):54–67. (In Russ.).

39. Isaev N.K., Stelmashook E.V., Genrikhs E.E. Neurogenesis and brain aging. *Reviews in the Neurosciences*. 2019; 30(6):573–580. doi: 10.1515/revneuro-2018-0084.

40. Romero-Márquez J.M., Varela-López A., Navarro-Hortal M.D., Badillo-Carrasco A., Forbes-Hernández T.Y., Giampieri F. et al. Molecular Interactions between Dietary Lipids and Bone Tissue during Aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6473. doi: 10.3390/ijms22126473.

41. Zwirner J., Scholze M., Waddell J.N., Ondruschka B., Hammer N. Mechanical Properties of Human Dura Mater in Tension – An Analysis at an Age Range of 2 to 94 Years. *Scientific Reports*. 2019;9(1):16655. doi: 10.1038/s41598-019-52836-9.

42. Balandin A.A., Balandina I.A., Pankratov M.K. The effectiveness of treatment of elderly patients with traumatic brain injury complicated by subdural hematoma. *Uspekhi gerontologii = The successes of gerontology*. 2021;34(3):461–465. (In Russ.) doi: 10.34922/AE.2021.34.3.017.

43. Alagoz F., Yildirim A.E., Sahinoglu M., Korkmaz M., Secer M., Celik H. et al. Traumatic Acute Subdural Hematomas:

Analysis of Outcomes and Predictive Factors at a Single Center. *Turkish Neurosurgery*. 2017;27(2):187–191. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.15177-15.2.

44. Shin D.S., Hwang S.C. Neurocritical Management of Traumatic Acute Subdural Hematomas. *Korean Journal of Neurotrauma*. 2020;16(2):113–125. doi: 10.13004/kjnt.2020.16.e43.

45. Sahovskij E.S., SHabarov I.A., Korolev I.A. Plasty of the dura mater with bioresorbable materials in an experiment. *Forcipe*. 2020;3(S1):925–926. (In Russ.).

46. Shkarubo A.N., Chernov I.V., Andreev D.N. A method for plasticizing and sealing a defect of the dura mater in the area of a bone defect at the base of the skull. The patent № 2655784 C1 Russian Federation, MPK A61B 17/00. № 2018100139: statement 09.01.2018: publ. 29.05.2018 (In Russ.).

47. Banashek-Meshcheryakova T.V., Semenov F.V. The use of allogeneic dura mater (dura mater tissue) in the surgical treatment of retraction pockets of the eardrum. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2023;88(3): 4–7. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino2022880314.

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

Информация об авторах

А.А. Баландин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия; ✉ balandinnauka@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3152-8380>

М.К. Панкратов – старший лаборант кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия; mischa280798@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6556-6644>

И.А. Баландина – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия; balandina_ia@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4856-9066>

Статья поступила в редакцию 17.01.2025; одобрена после рецензирования 22.02.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

A.A. Balandin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia; ✉ balandinnauka@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3152-8380>

M.K. Pankratov – Senior Laboratory Assistant at the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia; mischa280798@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6556-6644>

I.A. Balandina – MD, Professor, Head of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia; balandina_ia@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4856-9066>

The article was submitted 17.01.2025; approved after reviewing 22.02.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Научная статья

УДК 611.716-073.756.8

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-31-36>

Типовые закономерности линейных размеров лицевого черепа (по данным спиральной компьютерной томографии)

Е.В. Чаплыгина, М.Г. Шепетюк ✉, О.П. Суханова, И.М. Блинов

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Цель: определить типовые закономерности линейных размеров лицевого черепа человека при различной форме мозгового черепа с помощью «веерного метода» по данным спиральной компьютерной томографии (МСКТ). **Материал и методы.** Исследованы МСКТ 121 человека обоего пола в возрасте от 20 до 88 лет с различной формой мозгового черепа. Рентгеновскую компьютерную томографию проводили на мультисрезовом спиральном рентгеновском компьютерном томографе Brilliance 64 Slice на базе отделения магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии РостГМУ по поводу предполагаемой сосудистой патологии головного мозга. **Результаты.** При определении на МСКТ формы лицевого черепа в исследуемой группе выявлено следующее распределение: брахикраны составляют 49 % ($n = 59$), мезокраны – 33 % ($n = 40$) и долихокраны – 18 % ($n = 22$). **Заключение.** В результате исследования выявлены типовые закономерности линейных размеров лицевого черепа при различной форме мозгового черепа. Данные мультиспиральной компьютерной томографии позволяют наиболее точно оценить разницу между величинами костных структур черепа с двух сторон.

Ключевые слова: лицевой череп, краниометрия, асимметрия, спиральная компьютерная томография

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-31-36>

Some typical patterns of linear dimensions of the facial skull (according to spiral computed tomography)

E.V. Chaplygina, M.G. Shepetyuk ✉, O.P. Sukhanova, I.M. Blinov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. Objective: To determine typical patterns of linear dimensions of the human facial skull with different shapes of the cerebral skull using the “fan method” based on spiral computed tomography (MSCT) data. **Material and methods:** MSCT of 121 people of both sexes aged 20 to 88 years with different shapes of the cerebral skull was studied. X-ray computed tomography was performed on a multislice spiral X-ray computed tomograph ““Brilliance 64 Slice”” at the Department of Magnetic Resonance and X-ray Computed Tomography of Rostov State Medical University for suspected vascular pathology of the brain. **Results:** When determining the shape of the facial skull in the study group using MSCT, the following distribution was revealed: brachycranes make up 49 % ($n = 59$), mesocranes – 33 % ($n = 40$) and dolichocranes – 18 % ($n = 22$). **Conclusions:** As a result of the study, typical patterns of the linear dimensions of the facial skull with different shapes of the cranial skull were identified. The data of multispiral computed tomography allow the most accurate assessment of the difference between the sizes of the bone structures of the skull on both sides.

Keywords: facial skull, craniometry, asymmetry, spiral computed tomography

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, вариабельность линейных размеров лицевого черепа обусловлена изменением мягких тканей, сосудов лица, мышц и костей черепа. В то время как влиянию мягких тканей на развитие черепа посвящено большое количество работ [1], малоизученным остается влияние костных структур на форму черепа современных людей.

В настоящее время краниометрические характеристики черепа являются актуальными в стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, травматологии, пластической хирургии в связи с возросшим количеством

проводимых пластических операций [2], увеличивается процент асимметричных аномалий в зубочелюстно-лицевой системе на зубоальвеолярном и скелетном уровнях, что обусловлено ростом этиологических и экологических факторов.

У пациентов с асимметриями в челюстно-лицевой области особенно важно точно определить объем требуемых хирургических манипуляций, так как даже небольшие погрешности в работе могут быть заметны и повлиять на качество жизни. В зависимости от локализации, контуров и объемов этих зон определяется план лечения [3]. Доказана связь ретенции

нижних третьих моляров с асимметрией ветвей нижней челюсти [4], а сама ретенция, по мнению авторов, свидетельствует о системных изменениях жевательного аппарата.

Для достижения высоких результатов в функциональной реабилитации пациентов с травматическими повреждениями скулоглазничной области врачам требуются знания морфометрической изменчивости локальных образований лицевого черепа. Одной из таких структур является клыковая ямка, являющаяся местом выхода подглазничных сосудов и нервов [5].

Типовые особенности черепа человека могут варьировать в зависимости от этно-территориальной группы исследуемых лиц [6].

Результаты исследования ряда авторов [7] показали, что основные формы лобных пазух могут быть соотнесены с особенностями пространственного расположения надглазничного края лобной кости. При этом было отмечено, что угловые размеры, характеризующие его положение, зависели от формы черепа, а линейные – от формы черепа. Анализ асимметрии представляет собой существенный аспект пластической реконструктивной хирургии для оценки формы головы пациентов с черепно-лицевыми деформациями [8].

Возможности спиральной КТ расширяют ее клиническое применение у пациентов с черепно-лицевой асимметрией для диагностики и планирования хирургического лечения.

Многосрезовая компьютерная томография является методикой выбора для обследования пациентов с переломами глазницы на предоперационном этапе, особенно для диагностики повреждений костных стенок и мягкотканых структур. В настоящее время в клинической практике широко используются методы прижизненной медицинской визуализации, которые очень «анатомичны» и позволяют анатомам изучать строение живого человека, получать новые уточненные данные о размерах, вариабельности строения органов и систем [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить типовые закономерности линейных размеров лицевого черепа человека при различной форме мозгового черепа с помощью «вверного метода» по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы МСКТ 121 человека обоего пола в возрасте от 20 до 88 лет с различной формой мозгового черепа. Рентгеновскую компьютерную томографию проводили на мультисрезовом спиральном рентгеновском компьютерном томографе Brilliance 64 Slice (Philips Medical Systems, Нидерланды) на базе отделения магнитно-резонансной и рентгеновской компью-

терной томографии РостГМУ по поводу предполагаемой сосудистой патологии головного мозга. Для анализа полученных изображений применяли аксиальные, MPR (multiplanar reconstruction) и SSD (surfaces hadow density) реконструкции в различных проекциях.

Проведенное исследование осуществляли на основе научной методологии доказательной медицины с соблюдением прав и свобод личности, гарантированных ст. 21, 22 Конституции РФ, действующим законодательством, принципами добровольности и этического информированного согласия обследуемых.

Критерии включения: отсутствие патологии костей черепа, отсутствие аномалий развития костей черепа и черепа в целом.

Критерии исключения: детский и юношеский возраст (до окончания формирования лицевого черепа), макроскопические признаки патологических изменений костей черепа, аномалии развития черепа.

Форму мозгового черепа определяли по величине черепного указателя ($Ч = \text{ПоД} / \text{ПрД} \times 100 \%$, где Ч – черепной указатель индекс, ПоД – поперечный диаметр, ПрД – продольный диаметр, при величине ППИ до 75 % – долихокrania, от 75 до 79,9 % – мезокrania, от 80 % – брахикrania) [10]. На МСКТ для оценки типовых особенностей линейных размеров лицевого черепа с помощью «вверного» метода определяли расстояния от стандартных точек до 27 нестандартных точек с каждой стороны.

Обработку статистического материала проводили с использованием пакета прикладных программ Excel и Statistica 10, рекомендованных для статистического анализа медико-биологических данных. Для каждого исследуемого параметра рассчитывали выборочную среднюю величину (M), ошибку средней величины (m). Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью непараметрического U критерия Манна – Уитни при ненормальном распределении исходных данных. Различия между группами показателей считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При определении на МСКТ формы лицевого черепа в исследуемой группе выявлено следующее распределение: брахикраны составляют 49 % ($n = 59$), мезокраны – 33 % ($n = 40$) и долихокраны – 18 % ($n = 22$).

В ходе работы определены линейные размеры лицевого черепа у лиц с различной формой мозгового черепа. Полученные данные представлены в табл. 1–3.

В ходе исследования (табл. 1) выявлены достоверно значимые отличия между линейными размерами лицевого черепа брахикранов и долихокранов: расстояние от назион до фронтотемпорале (N-Ft) составляет в среднем ($48,6 \pm 0,6$) и ($45,5 \pm 1,1$) мм слева, ($49,0 \pm 0,6$)

и $(45,7 \pm 1,0)$ мм справа, от назион до нижнего края грушевидного отверстия (N-ap.inf) – $(44,7 \pm 0,6)$ и $(41,1 \pm 1,1)$ мм слева, $(44,7 \pm 0,6)$ и $(41,1 \pm 1,1)$ мм справа; брахикранов и мезокранов: расстояние от назион до фронтоназале слева (N-Fn) – $(5,9 \pm 0,2)$ и $(5,7 \pm 0,2)$ мм слева, $(6,4 \pm 0,2)$ и $(6,3 \pm 0,2)$ мм справа, от назион до латерального края грушевидного отверстия слева

(N-ap.lat.s) – $(38,2 \pm 0,7)$ и $(37,0 \pm 0,9)$ мм; долихокранов и мезокранов: расстояние от назион до фронтотемпорале (N-Ft) – $(45,5 \pm 1,1)$ и $(48,8 \pm 1,0)$ мм слева, $(45,7 \pm 1,0)$ и $(49,3 \pm 1,1)$ мм справа, от назион до дакрион слева (N-Da) – $(13,9 \pm 0,8)$ и $(16,3 \pm 0,6)$ мм, от назион до зигмаксилляре (N-Zm) – $(55,0 \pm 1,3)$ и $(59,7 \pm 1,2)$ мм слева, $(55,9 \pm 1,4)$ и $(60,1 \pm 1,2)$ мм справа.

Таблица 1

**Линейные размеры верхнего «веера» у обследуемых с различной формой мозгового черепа, мм
($M \pm m, p < 0,05$)**

Линейный размер		I	II	III
N-Ft	S	$48,6 \pm 0,6^*$	$45,5 \pm 1,1^{*/***}$	$48,8 \pm 1,0^{***}$
	D	$49,0 \pm 0,6^*$	$45,7 \pm 1,0^{*/***}$	$49,3 \pm 1,1^{***}$
N-Fmt	S	$49,5 \pm 0,6$	$46,7 \pm 1,1$	$50,2 \pm 1,1$
	D	$49,7 \pm 0,6$	$47,2 \pm 1,1$	$50,8 \pm 1,2$
N-Da	S	$15,6 \pm 0,4$	$13,9 \pm 0,8^{***}$	$16,3 \pm 0,6^{***}$
	D	$15,3 \pm 0,3$	$13,7 \pm 0,8$	$15,9 \pm 0,6$
N-Infr	S	$31,8 \pm 0,6$	$30,7 \pm 1,1$	$31,7 \pm 0,8$
	D	$32,6 \pm 0,6$	$32,0 \pm 1,1$	$32,9 \pm 0,8$
N-Zm	S	$57,7 \pm 0,8$	$55,0 \pm 1,3^{***}$	$59,6 \pm 1,2^{***}$
	D	$58,2 \pm 0,7$	$55,9 \pm 1,4^{***}$	$60,1 \pm 1,2^{***}$
N-Fn	S	$5,9 \pm 0,2^{**}$	$5,6 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,2^{**}$
	D	$6,4 \pm 0,2^{**}$	$5,9 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,2^{**}$
N-max	S	$25,7 \pm 0,6$	$26,7 \pm 0,8$	$26,0 \pm 0,6$
	D	$25,8 \pm 0,6$	$26,4 \pm 0,8$	$26,0 \pm 0,6$
N-ap.lat.	S	$38,2 \pm 0,7^{**}$	$36,1 \pm 1,0$	$37,0 \pm 0,9^{**}$
	D	$38,1 \pm 0,7$	$35,9 \pm 0,9$	$37,7 \pm 0,9$
N-ap.inf	S	$44,7 \pm 0,6^*$	$41,1 \pm 1,1^*$	$44,5 \pm 1,0$
	D	$44,7 \pm 0,6^*$	$41,1 \pm 1,1^*$	$44,8 \pm 1,0$
N-min	S	$17,9 \pm 0,5$	$18,9 \pm 0,8$	$18,2 \pm 0,4$
	D	$17,9 \pm 0,6$	$18,4 \pm 0,7$	$18,3 \pm 0,4$

Примечание: I – брахикраны, II – долихокраны, III – мезокраны; $M \pm m$ – значения показателя линейных размеров у брахикранов, долихокранов и мезокранов в мм; N-Ft (назион – фронтотемпорале), N-Fmt (назион – фронтотемпорале-темпорале), N-Da (назион – дакрион), N-Infr (назион – инфраорбитале), N-Zm (назион – зигмаксилляре); N-Fn (назион – фронтоназале); N-max (назион – точка наибольшего удаления носовых костей), N-ap.lat (назион – латеральный край грушевидного отверстия), N-ap.inf (назион – нижний край грушевидного отверстия), N-min (назион – точка минимальной ширины носовых костей), S – слева; D – справа.

* Достоверно значимые отличия между линейными размерами лицевого черепа брахикранов и долихокранов;

** достоверно значимые отличия между линейными размерами лицевого черепа брахикранов и мезокранов;

*** достоверно значимые отличия между линейными размерами лицевого черепа мезокранов и долихокранов.

Таблица 2

**Линейные размеры нижнего «веера» у обследуемых с различной формой мозгового черепа, мм
($M \pm m, p < 0,05$)**

Линейный размер		I	II	III
S-Ft	S	$75,4 \pm 1,3^{*/**}$	$71,3 \pm 1,7^*$	$74,1 \pm 1,4^{**}$
	D	$75,9 \pm 0,9^*$	$71,0 \pm 1,6^*$	$74,3 \pm 1,3$
S-Fmt	S	$70,6 \pm 0,9$	$67,0 \pm 1,5$	$69,2 \pm 1,5$
	D	$70,1 \pm 0,9$	$66,5 \pm 1,5$	$69,5 \pm 1,5$
S-Zm	S	$44,3 \pm 0,6$	$42,2 \pm 0,6$	$44,8 \pm 1,0$
	D	$43,9 \pm 0,6$	$41,6 \pm 0,8^{***}$	$44,9 \pm 0,9^{***}$

Окончание табл. 2

Линейный размер		I	II	III
S-Fn	S	44,9 ± 0,7	42,4 ± 1,1	44,2 ± 1,0
	D	45,2 ± 0,7	42,6 ± 1,0	44,3 ± 1,0
S-Da	S	42,7 ± 0,6*	39,8 ± 0,9*/***	42,9 ± 1,0***
	D	42,9 ± 0,6	40,0 ± 0,9	42,9 ± 0,9
S-min	S	31,0 ± 0,8	27,7 ± 0,7	29,8 ± 1,2
	D	30,5 ± 0,9	27,7 ± 0,7	29,8 ± 1,2
S-infr	S	34,4 ± 0,5**	32,8 ± 0,7	33,0 ± 0,7**
	D	34,6 ± 0,5**	32,9 ± 0,8	33,1 ± 0,7**
S-max	S	23,8 ± 0,5*	21,5 ± 0,6*	23,36 ± 0,8
	D	23,3 ± 0,5*	21,3 ± 0,5*	23,0 ± 0,8
S-ap.lat.	S	14,7 ± 0,3	14,1 ± 0,4	15,2 ± 0,4
	D	15,2 ± 0,3	14,9 ± 0,4	15,3 ± 0,4
S-ap.infr.	S	6,8 ± 0,2	6,7 ± 0,4	6,5 ± 0,2
	D	7,0 ± 0,2	7,0 ± 0,3	6,8 ± 0,3

Примечание: I – брахикраны, II – долихокраны, III – мезокраны; $M \pm m$ – значения показателя линейных размеров у брахикранов, долихокранов и мезокранов в мм; Ss-Ft (супраспинале – фронтоназале), Ss-Fmt (супраспинале – фронтотемпорале), Ss-Zm (супраспинале – зигомаксиларе), Ss-Fn (супраспинале – фронтоназале), Ss-Da (супраспинале – дакрион), Ss-min (супраспинале – точка минимальной ширины носовых костей), Ss-infr (супраспинале – инфраорбитале), Ss-max (супраспинале – точка наибольшего удаления носовых костей), Ss-ap. Lat (супраспинале – латеральный край грушевидного отверстия), Ss-ap. Inf. (супраспинале – нижний край грушевидного отверстия), S – слева; D – справа.

* Достоверно значимые отличия между линейными размерами лицевого черепа брахикранов и долихокранов;

** достоверно значимые отличия между линейными размерами лицевого черепа брахикранов и мезокранов;

*** достоверно значимые отличия между линейными размерами лицевого черепа мезокранов и долихокранов.

По результатам проводимого исследования (табл. 2) выявлены достоверно значимые отличия между линейными размерами лицевого черепа брахикранов и долихокранов: расстояние от супраспинале до фронтотемпорале (Ss-Ft) составляет в среднем (75,4 ± 1,3) и (71,3 ± 1,7) мм слева, (75,9 ± 0,9) и (71,0 ± 1,6) мм справа, от супраспинале до дакрион слева (Ss-Da) – (42,7 ± 0,6) и (39,8 ± 0,9) мм, от супраспинале до точки наибольшего удаления носовых костей (Ss-max) (23,8 ± 0,5)

и (21,5 ± 0,6) мм слева, (23,3 ± 0,5) и (21,3 ± 0,5) мм справа; брахикранов и мезокранов: расстояние от супраспинале до фронтотемпорале слева (Ss-Ft) – (75,4 ± 1,3) и (74,1 ± 1,4) мм, от супраспинале до инфраорбитале (Ss-infr) – (34,4 ± 0,5) и (33,0 ± 0,7) мм слева, (34,6 ± 0,5) и (33,1 ± 0,7) мм справа; долихокранов и мезокранов: расстояние от супраспинале до зигомаксиларе справа (Ss-Zm) – (41,6 ± 0,8) и (44,9 ± 0,9) мм, от супраспинале до дакрион слева (Ss-Da) – (39,8 ± 0,9) и (42,9 ± 1,0) мм.

Таблица 3

Линейные размеры бокового «веера» у обследуемых с различной формой мозгового черепа, мм
($M \pm m, p < 0,05$)

Линейный размер		I	II	III
Zm-infra	S	23,2 ± 0,5	22,3 ± 1,0	22,6 ± 0,5
	D	23,8 ± 0,6	22,5 ± 1,1	23,2 ± 0,6
Zm-ap.lat	S	20,1 ± 0,4	20,8 ± 0,9	21,2 ± 0,6
	D	20,7 ± 0,4	20,9 ± 0,9	21,6 ± 0,7
Zm-ap.inf	S	18,7 ± 0,5	17,7 ± 0,8	18,0 ± 0,5
	D	19,3 ± 0,5**	17,9 ± 0,8	18,1 ± 0,5**
Zm-max	S	34,3 ± 0,9	33,1 ± 1,6	35,9 ± 1,3
	D	34,6 ± 0,8	33,5 ± 1,7	36,4 ± 1,2
Zm-Da	S	31,0 ± 0,6**	29,3 ± 1,2	29,5 ± 0,6**
	D	32,0 ± 0,7**	30,2 ± 1,2	30,7 ± 0,7**

Линейный размер		I	II	III
Zm-min	S	39,7 ± 0,8	39,9 ± 1,5	41,4 ± 0,9
	D	39,2 ± 0,8	40,2 ± 1,4	41,4 ± 0,9
Zm-Fn	S	44,9 ± 0,8	43,8 ± 1,1***	46,5 ± 0,8***
	D	44,9 ± 0,7	44,6 ± 1,1***	47,1 ± 0,9***

Примечание: I – брахикраны, II – долихокраны, III – мезокраны; $M \pm t$ – значения показателя линейных размеров у брахикранов, долихокранов и мезокранов в мм; Zm-infr (зигомаксилляре – инфраорбитале), Zm-ap.lat (зигомаксилляре – латеральный край грушевидного отверстия), Zm-ap.inf (зигомаксилляре – нижний край грушевидного отверстия), Zm-max (зигомаксилляре – точка наибольшей ширины носовых костей), Zm-Da (зигомаксилляре – дакрион), Zm-min (зигомаксилляре – точка минимальной ширины носовых костей), Zm-Fn (зигомаксилляре – фронтоназале), S – слева; D – справа.

* Достоверно значимые отличия между линейными размерами лицевого черепа брахикранов и долихокранов;

** достоверно значимые отличия между линейными размерами лицевого черепа брахикранов и мезокранов;

*** достоверно значимые отличия между линейными размерами лицевого черепа мезокранов и долихокранов.

Выявлены достоверно значимые отличия (табл. 3) между линейными размерами лицевого черепа брахикранов и мезокранов: расстояние от зигомаксилляре до точки на нижнем краю грушевидного отверстия справа (Zm-ap.inf) – (19,3 ± 0,5) и (18,1 ± 0,5) мм, от зигомаксилляре до дакрион (Zm-Da) – (31,0 ± 0,6) и (29,5 ± 0,6) мм слева, (32,0 ± 0,7) и (30,7 ± 0,7) мм справа; долихокранов и мезокранов: расстояние от зигомаксилляре до фронтоназале (Zm-Fn) – (43,8 ± 1,1) и (46,5 ± 0,8) мм слева, (44,6 ± 1,1) и (47,1 ± 0,9) мм справа; достоверно значимых отличий между линейными размерами лицевого черепа брахикранов и долихокранов не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования выявлены типовые закономерности линейных размеров лицевого черепа при различной форме мозгового черепа.

Данные мультиспиральной компьютерной томографии позволяют наиболее точно оценить разницу между величинами костных структур черепа с двух сторон.

Полученные данные могут быть использованы в биометрических технологиях для идентификации личности и создания систем защиты объектов с высокой степенью надежности, при анализе данных МСКТ, оценке степени асимметрии и деформации костей черепа в клинической практике пластических и челюстно-лицевых хирургов, а также специалистов в области лучевой диагностики и судебной медицины.

Также результаты исследования, проводимого с помощью методов прижизненной визуализации, могут быть интересны при сопоставлении данных, полученных в результате применения методов классической краниометрии на мацерированных черепах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Nur R., Çakan D., Arun T. Evaluation of facial hard and soft tissue asymmetry using cone-beam computed tomography. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2016;149(2):225–237. doi: 10.1016/j.ajodo.2015.07.038.

2. Гайворонская М.Г., Гайворонский И.В., Семенова А.А., Фаранова Ю.А. Сравнительная характеристика параметров верхнечелюстных пазух и взрослых людей, относящихся к различным возрастным группам. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия*. 2019;3(2):31.

3. Logvynenko I., Dakhno L. Segmental chin osteotomy (SCO): from virtual planning to realization with surgical positioning guide to be published in: Oral and maxillofacial surgery cases. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*. 2018;4(3): 97–107. doi: 10.1016/j.omsc.2018.04.006.

4. Гайворонский И.В., Гайворонская М.Г., Пономарев А.А., Фаранова Ю.А. Особенности асимметрии нижней челюсти при ретенции зубов мудрости. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016;4:97–107. doi: 10.1016/j.omsc.2018.04.006.

5. Галактионова Н.А., Алешина О.Ю., Коннова О.В., Бикбаева Т.С., Полкойова И.А. Сочетанная изменчивость формы клыковой ямки с формами глазницы и лицевого черепа у женщин. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019;4(52):101–110. doi: 10.21685/2072-3032-2019-4-11.

6. Девятириков Д.А., Путалова И.Н., Сусли А.П., Славнов А.А. Типологические особенности челюстно-лицевой области девушек Омска. *Морфологические ведомости*. 2021;29(4):605. doi: 10.20340/mv-mn.2021.29(4).605.

7. Виноградов А.А. Анатомическая изменчивость лобной пазухи человека и ее связь с формой надглазничного края. *Научные ведомости БелГМУ*. 2017;12(261):22–30.

8. Ефимова Е.Ю., Краюшкин А.И., Ефимов Ю.В. Корреляция параметров черепа с шириной зубных дуг. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2018;22(4):421–427. doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-4-421-427.

9. Изранов В.А., Казанцева Н.В., Мартинович М.В., Белеская М.А., Пономарев Н.А. Оценка точности исчисления стандартного объема при ультразвуковой волюметрии печени. *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки*. 2017;3:37–49.

10. Алексеев В.П., Дебеч Г.Ф. Краниометрия: методика антропометрических исследований. М.: Наука, 1964. 128 с.

REFERENCES

1. Nur R., Çakan D., Arun T. Evaluation of facial hard and soft tissue asymmetry using cone-beam computed tomography. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2016;149(2):225–237. doi: 10.1016/j.ajodo.2015.07.038.
2. Gaivoronskaya M.G., Gaivoronvsky I.V., Semenova A.A., Faranova Yu.A. Comparative characteristics of parameters of maxillary sinuses and adults belonging to different age groups. *Operativnaya khirurgiya i klinicheskaya anatomiya = Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2019;3(2):31. (In Russ.).
3. Logvynenko I., Dakhno L. Segmental chin osteotomy (SCO): from virtual planning to realization with surgical positioning guide to be published in: Oral and maxillofacial surgery cases. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*. 2018;4(3):97–107. doi: 10.1016/j.omsc.2018.04.006.
4. Gayvoronsky I.V., Gayvoronskaya M.G., Ponomarev A.A., Faranova Yu.A. Features of mandibular asymmetry in wisdom teeth retention. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e" = Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"*. 2016;4:97–107. (In Russ.) doi: 10.1016/j.omsc.2018.04.006.
5. Galaktionova N.A., Aleshkina O.Yu., Konnova O.V., Bikbaeva T.S.I, Polkovova I.A. The combined variability of the form of the fang fossa with the forms of the orbit and facial skull in women. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolozhskii region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2019;4(52):101–110. (In Russ.) doi: 10.21685/2072-3032-2019-4-11.
6. Devyatnikov D.A., Putalova I.N., Suslo A.P., Slavnov A.A. Typological features of the maxillofacial region of Omsk girls. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological statements*. 2021;29(4):605. (In Russ.) doi: 10.20340/mv-mn.2021.29(4).605.
7. Vinogradov A.A. Anatomical variability of the human frontal sinus and its relationship with the shape of the supraorbital margin. *Nauchnye vedomosti BelGMU = Scientific statements of BelGMU*. 2017;12(261):22–30. (In Russ.).
8. Efimova E.Y., Krayushkin A.I., Efimov Y.V. Correlation of the skull parameters with the width of the dental arches. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine*. 2018;22(4):421–427. (In Russ.) doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-4-421-427.
9. Izranov V.A., Kazantseva N.V., Martinovich M.V., Beleskaya M.A., Ponomarev N.A. Evaluation of the accuracy of calculating the standard volume in ultrasonic volumetry of baking. *Vestnik Baltiiskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta. Seriya: Estestvennye i meditsinskie nauki = IKBFU's Vestnik. Series: Natural Sciences*. 2017;3:37–49. (In Russ.).
10. Alekseev V.P., Debets G.F. Craniometry: methodology of anthropometric studies. Moscow; Science, 1964. 128 p. (In Russ.).

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

Сведения об авторах

Елена Викторовна Чаплыгина – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; ev.chaplygina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2855-4203>

Максим Геннадьевич Шепетюк – ассистент кафедры нормальной анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; mykshorosh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3950-0590>

Ольга Петровна Суханова – врач высшей категории отделения магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; suhanova1949@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8190-791X>

Игорь Михайлович Блинов – врач высшей категории отделения магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; bim-bim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3116-0560>

Статья поступила в редакцию 19.11.2024; одобрена после рецензирования 06.03.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Elena V. Chaplygina – MD, Professor, Head of the Department of Normal Anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ev.chaplygina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2855-4203>

Maxim G. Shepetyuk – Assistant Professor of the Department of Normal Anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; mykshorosh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3950-0590>

Olga P. Sukhanova – Doctor of the highest category of the Department of Magnetic Resonance and X-ray Computed Tomography, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; suhanova1949@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8190-791X>

Igor M. Blinov – Doctor of the highest category of the Department of Magnetic Resonance and X-ray Computed Tomography, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; bim-bim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3116-0560>

The article was submitted 19.11.2024; approved after reviewing 06.03.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Влияние морфофункциональных асимметрий на гормональный статус женщин-переселенцев перименопаузального возраста, длительно проживавших в зоне военного конфликта

Т.Л. Боташева¹, И.М. Фабрикант², Е.П. Горбанева², Р.А. Кудрин²✉,
М.Г. Водолажская³, В.А. Змиенко¹, М.С. Рымашевская⁴

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

³ Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

⁴ Медицинская клиника «Славия», Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Исследование адаптационного статуса у женщин климактерического возраста, длительно проживавших в зонах боевых действий, представляет особый научный интерес в связи со стресс-уязвимостью данной категории переселенцев, обусловленной нейровегетативными, психоэмоциональными, эндокринно-метаболическими изменениями, развивающимися на фоне снижения гормональной функции яичников. Морфофункциональные асимметрии (латеральный фенотип) являются важным конституциональным признаком, опосредующим характер адаптивности и неспецифической резистентности. Цель исследования заключалась в изучении закономерностей адаптации у женщин-беженцев в перименопаузальном периоде с учетом их латерального фенотипа. В исследовании участвовали 154 женщины из ДНР и ЛНР и 142 женщины из Ростовской области. Использовался тест Аннет (для определения латерального профиля). Уровни гормонов измерялись иммуноферментным анализом. Результаты проведенных исследований свидетельствовали о значимо более высоких уровнях гонадотропных и кортикотропных гормонов (ФСГ, ЛГ, и АКТГ) при значимо более выраженном снижении уровня мелатонина у женщин с амбидектральным латеральным фенотипом, преимущественно у жительниц ДНР и ЛНР на фоне хронического стресса.

Ключевые слова: женщины-переселенцы, перименопауза, латеральный фенотип, морфофункциональные асимметрии, гормональный профиль

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

The influence of morphofunctional asymmetries on the hormonal status of perimenopausal migrant women who lived in the zone of military conflict for a long time

T.L. Botasheva¹, I.M. Fabrikant², E.P. Gorbaneva², R.A. Kudrin²✉,
M.G. Vodolazhskaya³, V.A. Zmienko¹, M.S. Rymashevskaya⁴

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

³ North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

⁴ Medical Clinic "Slavia", Rostov-on-Don, Russia

Abstract. The study of adaptation status in menopausal women who have lived in war zones for a long time is of special scientific interest due to the stress vulnerability of this category of migrants caused by neurovegetative, psychoemotional, endocrine and metabolic changes that develop against the background of reduced ovarian hormonal function. Morphofunctional asymmetries (lateral phenotype) are an important constitutional trait mediating the character of adaptability and non-specific resistance. The aim of the study was to examine patterns of adaptation in perimenopausal refugee women, taking into account their lateral phenotype. The study involved 154 women from the DNR and LNR and 142 women from Rostov Oblast. The Annett test (to determine the lateral profile) was used. Hormone levels were measured by immunoenzyme analysis. The results of these studies showed significantly higher levels of gonadotropic and corticotropic hormones (FSH, LH, and ACTH) with a significantly more pronounced decrease in melatonin levels in women with ambidextrous lateral phenotype, predominantly in residents of the DNR and LNR against the background of chronic stress.

Keywords: migrant women, perimenopause, lateral phenotype, morphofunctional asymmetries, hormonal profile

ВВЕДЕНИЕ

Процессы адаптации продолжают привлекать повышенное внимание исследователей ввиду возрастания стрессовых нагрузок на человеческий организм, обусловленных экологическими, социальными, психологическими, медико-биологическими и информационными факторами [1, 2]. Особенный интерес вызывают исследования влияния экстремальных условий на адаптивные способности организма, где акцент делается на изучении механизмов, обеспечивающих выживание в неблагоприятной среде посредством приспособленности анатомических и функциональных систем к длительному воздействию негативных факторов [3, 4, 5].

Женщины климактерического возраста составляют основной поток среди переселенцев из зоны проведения специальной военной операции в ДНР и ЛНР, поскольку у представительниц данной возрастной группы отмечается наиболее высокая стресс-уязвимость [6, 7]. Стресс-уязвимость женщин данной возрастной группы усугубляется физиологической перестройкой практически всех функциональных процессов в женском организме в связи с изменениями в гормон-продуцирующей функции яичников, что сопровождается развитием нейровегетативных, психоэмоциональных и эндокринно-метаболических дисфункциональных отклонений (ДО) и рассматривается как эндогенный стресс [8].

К числу ведущих подсистем женского организма, аранжирующих адаптивность, резистентность и стресс-устойчивость, относится гормональная система [5], деятельность которой зависит от характера морфофункциональных асимметрий (МФА), относящихся к ведущим конституциональным принципам организации живых систем [9]. Основу МФА составляют межполушарные асимметрии мозга и висцеральные асимметрии. В зависимости от МФА, начиная со становления овариально-менструального цикла, затем во время беременности в женском организме в процессе длительного (девятимесячного) плодно-материнского взаимодействия формируется структурно-функциональный «след», существенно влияющий на характер гинекологической и соматической заболеваемости женщин на последующих этапах их жизни, в том числе – во время климакса [8, 9], в связи с чем была сформулирована цель настоящего исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение особенностей гормонального статуса у женщин-переселенцев в перименопаузальном периоде, длительно проживавших в зоне военных действий, в зависимости от морфофункциональных асимметрий женского организма.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на базе клинических и научных подразделений ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава

России в коммуникативном научном партнерстве с кафедрами нормальной физиологии, патофизиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Согласно отраслевому стандарту ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», от 29.12.1998 г. все женщины подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Текст информированного согласия и протокол исследования разработаны с учетом биоэтических принципов, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 г., дополнения – 1975, 1983, 1989, 2000 гг.).

Критериями включения являлись: женский пол, возраст 40–55 лет, аменорея от 60 дней и более, повышенная вариабельность менструальных циклов по длительности, преобладание ановуляторных циклов, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ≥ 25 МЕ/л, отсутствие тяжелой соматической патологии, проживание в соответствующем регионе (ДНР и ЛНР или Ростовская область) не менее 5 лет, индекс массы тела в интервале $18 \leq \text{ИМТ} \leq 27$.

К критериям невключения относились: беременность, хирургическая менопауза, прием комбинированных оральных контрацептивов и/или использование внутриматочной гормон-содержащей рилизинг-системы, менопаузальная гормональная терапия, наличие эндокринных и соматических заболеваний в стадии декомпенсации или утраты функции, значения индекса массы тела $18 \leq \text{ИМТ} \leq 27$.

Критерием исключения являлся отказ женщины от участия в исследовании на любом из его этапов.

У всех участников исследования определяли характер латерального поведенческого профиля асимметрий с помощью теста Аннет [10] [кодифицировали правый (ПЛФ), амбидекстральный (АЛФ) и левый (ЛЛФ) латеральный фенотип или поведенческий профили асимметрий].

Оценка уровней гормонов проводилась при помощи метода иммуноферментного анализа ИФА: определяли уровни пролактина (PRL, нг/мл), адренокортикотропного гормона (АКТГ, пг/мл), кортизола (нмоль/л), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ, МЕ/л), лютеинизирующего гормона (ЛГ, МЕ/л), прогестерона (P4, нмоль/л); эстрадиола (E2, пмоль/л), тиреотропного гормона (ТТГ, МЕ/л) в венозной крови в 8.00 утра натощак. Обсчит результатов проводился методом ИФА на фотометре Tecan Austria Sunrise (Tecan Austria GmbH, Австрия). Уровень мелатонина определяли при экскреции с утренней мочой 6-сульфатоксимелатонина (6-COM нг/мл), также при помощи метода ИФА. У женщин с еще сохраняющимся менструальным циклом анализ осуществлялся в период

с 3-го по 8-й день овариально-менструального цикла, у женщин с отсутствием менструального цикла – в любой день до начала проведения лечебных мероприятий. В процессе исследований соблюдались условия кратности, последовательности и времени их проведения. Все исследования проводились до начала каких-либо медицинских вмешательств.

В проспективном исследовании были сформированы: основная группа (I ОГ) – 154 женщины-переселенцы перименопаузального возраста, проживавшие в ДНР и ЛНР в течение 5 лет, начиная с 2014 года, и группа сравнения (II ГС) – 142 женщины аналогичного возраста, проживающие в Ростовской области (РО) также не менее 5 лет. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 14.01 (StatSoft, США), Excel 2019 (Microsoft, США), IBM SPSS Statistics 27.0 (SPSS: An IBM Company, США). Количественные данные были представлены в формате электронной таблицы Excel 2010 (Microsoft, США). Рассчитывались

значения медианы и интерквартильного размаха (25 %, 75 %); межгрупповые различия показателей определялись по непараметрическому критерию Манна – Уитни; внутригрупповые различия устанавливались путем апостериорного анализа с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони; статистически значимыми считались результаты при доверительной вероятности 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе межгруппового сравнения уровней ФСГ при анализе показателей гормонального профиля были выявлены более высокие показатели у женщин ОГ по сравнению с ГС во всех латеральных подгруппах: у жительниц ДНР и ЛНР с ЛЛФ уровень ФСГ был в 2,9 раза выше, с АЛФ – в 1,6 раза выше, при ПЛФ – в 1,9 раза выше по сравнению с одноименными по ЛФ подгруппами у жительниц РО ($p = 0,037$, $p = 0,001$ и $p = 0,043$ соответственно), (табл.).

Особенности гормонального статуса и ситуативной тревожности в перименопаузальном периоде у женщин, проживающих в Ростовской области, и беженцев из Донецкой и Луганской Республик, в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий

Параметр	I основная группа			II группа сравнения		
	Median (Q1; Q3)			Median (Q1; Q3)		
	ЛЛФ	АЛФ	ПЛФ	ЛЛФ	АЛФ	ПЛФ
ФСГ, МЕ/л	11,62*/* (6,99; 21,68)	32,76*/* (15,12; 53,5)	12,46* (10,41; 15,55)	4,59* (3,2; 28,2)	20,25 [▲] (6,09; 75,15)	4,54 (3,44; 26,64)
ЛГ, МЕ/л	6,45*/* (1,93; 20,65)	23,91*/* (11,27; 31,26)	4,47*/* (1,88; 7,03)	3,67* (3,25; 5,32)	11,13 [▲] (5,95; 37,72)	3,95 (3,18; 4,04)
ТГ, МЕ/л	2,07 (1,44; 2,55)	2,25 (1,72; 2,78)	2,14 (1,83; 2,67)	2,04 (1,09; 2,96)	2,32 (1,25; 3,21)	2,03 (1,45; 3,04)
PRL, нг/мл	15,44 (13,29; 17,34)	14,81 (12,77; 16,89)	15,79 (14,6; 17,83)	15,28 (12,77; 19,54)	14,74 (10,56; 20,47)	15,66 (11,11; 19,48)
E2 пмоль/л	76,55* (58,56; 87,94)	64,71 [▲] (58,2; 79,84)	89,08*/* (73; 102,19)	79,72* (67,69; 86,82)	69,74 [▲] (46,16; 100,6)	98,91* (68,38; 150,08)
P4 нмоль/л	0,17 (0,16; 0,21)	0,17 (0,14; 0,2)	0,15*/* (0,14; 0,17)	0,17 (0,14; 0,19)	0,17 (0,14; 0,21)	0,17 (0,13; 0,21)
АКТГ пг/мл	36,61* (34,25; 40,93)	39,87*/* (33,51; 42,17)	32,63* (29,96; 40,22)	22,01* (15,88; 48,77)	31,67 (17,43; 45,34)	29,67* (22,38; 44,36)
Кортизол нмоль/л	11,76* (9,61; 13,54)	13,61 [▲] (11,49; 15,85)	11,23 (9,87; 13,8)	7,96* (5,21; 13,48)	13,01 (9,46; 16,59)	11,48* (8,24; 15,08)
6СOM нг/мл	54,36*/* (52,67; 56,44)	46,16*/* (27,78; 51,6)	61,41*/* (56,57; 63,59)	66,42* (57,34; 84,29)	55,65 [▲] (34,84; 67,08)	82,6* (73,86; 110,33)

Примечания: ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; PRL – пролактин; E2 – эстрадиол; P4 – прогестерон; АКТГ – адренокортикотропный гормон; 6СOM – 6-сульфатоксимелатонин; СТ – ситуативная тревожность; ЛЛФ – левый латеральный фенотип; АЛФ – амбидекстральный латеральный фенотип; ПЛФ – правый латеральный фенотип.

* Статистически значимые отличия одноименного показателя в одноименных латеральных подгруппах у женщин в пределах одной исследуемой группы; [▲] статистически значимые отличия между ПЛФ и АЛФ; * между ПЛФ и ЛЛФ; * между АЛФ и ЛЛФ.

Внутригрупповое сравнение уровня ФСГ выявило наиболее высокие показатели у женщин ОГ с АЛФ по сравнению с ЛЛФ в 2,9 раза, $p = 0,001$,

а по сравнению с ПЛФ в 1,6 раза ($p = 0,02$). Аналогичное преобладание уровня ФСГ наблюдалось и в ГС. У женщин РО с АЛФ ФСГ был в 3,8 раза выше, чем

с ЛЛФ ($p = 0,001$) и в 3,7 раза выше, чем у женщин с ПЛФ ($p = 0,03$).

Межгрупповое сравнение уровня ЛГ выявило более низкие концентрации в ГС. В случае ЛЛФ и АЛФ у жительниц Ростовской области показатели ЛГ были ниже в 1,8 раза ($p = 0,001$) и в 2 раза ($p = 0,02$) соответственно. При ПЛФ показатели ЛГ у жительниц РО и ДНР, ЛНР значимо не отличались ($p > 0,05$).

При внутригрупповом сравнении у жительниц ДНР и ЛНР (ОГ) содержание в крови ЛГ у женщин с АЛФ в 3,1 раза превышало его уровень у женщин с ЛЛФ ($p = 0,01$) и в 5 раз больше было по сравнению с ПЛФ ($p = 0,0001$). Аналогичное соотношение уровней ЛГ наблюдалось и у жительниц РО (ГС): уровень ЛГ у АЛФ был в 3 раза выше, чем у ЛЛФ ($p = 0,026$) и в 2,9 раза выше, чем у ПЛФ ($p = 0,001$).

В процессе межгруппового сравнения статистически значимых отличий между показателями ТТГ в одноименных латеральных подгруппах выявлено не было ($p > 0,05$). При внутригрупповом сравнении в ОГ статистически значимо отличался более высокий уровень ТТГ при АЛФ по сравнению с ЛЛФ ($p = 0,041$). В ГС также установлены наиболее высокие показатели ТТГ в случае АЛФ по сравнению с ЛЛФ, $p = 0,038$ и ПЛФ, $p = 0,041$.

Достоверных отличий в уровнях пролактина, как при межгрупповом, так и при внутригрупповом сравнении выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализ уровня Е2 между ОГ и ГС выявил достоверно меньшие значения данного гормона у женщин с АЛФ и ПЛФ в ОГ по сравнению с этими фенотипами в ГС ($p = 0,046$; $p = 0,001$ соответственно).

При внутригрупповом сравнении у женщин ОГ с АЛФ значения Е2 были достоверно меньше, чем у представительниц ЛЛФ, $p = 0,039$ и ПЛФ, $p = 0,01$. При анализе уровня Е2 у жительниц РО (ГС) выявлены также более низкие значения данного гормона у женщин с АЛФ по сравнению с ЛЛФ, $p = 0,035$ и с ПЛФ, $p = 0,01$.

Уровни Р4 в процессе межгруппового сравнения статистически значимо отличались только у женщин с ПЛФ обеих групп. При этом у жительниц ДНР и ЛНР (ОГ) данный показатель был ниже по сравнению с жительницами РО (ГС) ($p = 0,046$). При внутригрупповом сравнении были выявлены статистически более низкие значения уровня Р4 у женщин с ПЛФ по сравнению с АЛФ ($p = 0,037$) и с ЛЛФ ($p = 0,041$) только в ОГ.

В процессе межгруппового сравнения одноименных латеральных подгрупп по уровню АКТГ были установлены статистически значимо более высокие концентрации данного гормона у женщин всех трех латеральных фенотипов ОГ по сравнению с подгруппами ГС: в ЛЛФ ($p = 0,037$), АЛФ ($p = 0,001$), ПЛФ ($p = 0,014$). Выявленный результат является классическим проявлением реализации неспецифического стресс-синдрома через активацию центрального

стрессового гормонального фактора – АКТГ. При этом внутригрупповое сравнение показало в обеих изучаемых группах значимое преобладание уровня АКТГ только у женщин с АЛФ в сравнении с ЛЛФ ($p = 0,028$ в ОГ; $p = 0,001$ в ГС).

Исследование выявило статистически значимые межгрупповые различия уровня кортизола. Так, у женщин ОГ в подгруппе ЛЛФ содержание гормона в крови было более высоким по сравнению с аналогичной латеральной подгруппой женщин ГС области ($p = 0,043$).

В пределах одной группы у женщин из ДНР и ЛНР с АЛФ имелся статистически значимый более высокий уровень кортизола по сравнению с ПЛФ ($p = 0,027$). В то же время у женщин из РО были значимо более низкие значения кортизола при ЛЛФ по сравнению с АЛФ ($p = 0,034$) и с ПЛФ ($p = 0,041$).

По данным исследования уровня 6-СОМ установлено, что у женщин ОГ его концентрация имела значимо более низкие значения, чем в ГС во всех ЛФ (при ЛЛФ $p = 0,043$; при АЛФ $p = 0,001$; при ПЛФ $p = 0,001$).

При внутригрупповом анализе наибольшие значения концентрации 6-СОМ зарегистрированы в случае ПЛФ, а наименьшие – у женщин с АЛФ в обеих группах, у жительниц ДНР и ЛНР при сравнении АЛФ с ЛЛФ ($p = 0,001$) и при сравнении с ПЛФ ($p = 0,001$); у жительниц РО при сравнении АЛФ с ЛЛФ ($p = 0,029$) и при сравнении АЛФ с ПЛФ ($p = 0,0001$).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о более высоких уровнях ФСГ в гормональном профиле женщин, проживавших в условиях экстремального экзогенного стресса на территориях ДНР и ЛНР (ОГ). Изначально (физиологически) гиперсекреция гормона могла быть вызвана естественной стрессовой стимуляцией аденогипофизарной активности, которая в свою очередь потенцировалась гонадотропин-рилизинг-гормоном гипоталамуса. При этом больший уровень ФСГ у женщин с ЛЛФ связан с преимущественным участием данного ЛФ в формировании острой шоковой фазы стресс-синдрома на фоне доминирования правополушарных структур большого мозга по сравнению с иными профилями асимметрий, из которых АЛФ участвует в формировании начала пролонгированной фазы резистентности на фоне снижения коэффициента межполушарной асимметрии, а ПЛФ – в формировании фазы истощения, которая (до своего определенного индивидуального предела) тоже является нормой защиты на фоне доминирования левополушарных структур головного мозга. Кроме того, гликопротеиновая природа ФСГ вероятно мобилизует, а затем и истощает общий белковый пул в организме женщин ОГ на фоне течения фаз стресс-синдрома, что может быть предвестником ряда патологий.

Внутригрупповое преобладание уровня ФСГ у женщин с АЛФ как ОГ, так и ГС, позволяет предположить, что особенностью амбидекстрального фенотипа

в условиях военных действий, сопровождающихся угрозой жизни (то есть при действии стрессового фактора супермаксимальной силы), является непроявленность той адаптивной устойчивости и реактивности приспособления, которая свойственна ему вне экстремальных воздействий.

Примечательно, что в ОГ у женщин на фоне действия стрессора интенсивно секретировался пептидный гормон аденогипофиза – ЛГ, который так же, как и ФСГ, являющийся гликопротеином. Следовательно, вызываемая им природная направленность на дифференцировку и пролиферацию фолликулов в периоде перименопаузы могла оказывать избыточное воздействие на регулирующее его гипоталамическое звено по механизму положительной обратной связи. Причем среди латеральных фенотипов гиперсекреция доминировала в АЛФ.

Вещество 6-сульфатоксимелатонин является основным метаболитом мелатонина и служит показателем его активности в организме, являясь маркером для оценки секреции мелатонина в утренней моче. Известно, что длительный стресс приводит к снижению антистрессовой защиты мозга мелатонином, что проявляется уменьшением уровня 6-СОМ в моче. Это происходит потому, что длительное воздействие стресса истощает ресурсы организма, включая эндокринную систему. Постоянное повышение уровня кортизола (основного гормона стресса) подавляет функцию эпифиза, что приводит к уменьшению выработки мелатонина и, соответственно, его метаболита – 6-СОМ [11]. Полученные результаты настоящего исследования согласуются с этими представлениями. У женщин ОГ, перенесших длительный экстремальный стресс, наблюдалось угнетение пинеальных клеток эпифиза в условиях истощающих требований к ним с целью нейрозащиты в срочной и переходной стадиях формирования состояния адаптированности. Кроме того, этот процесс усугублялся высокими уровнями гликопротеинов – ЛГ и ФСГ, а также кортизола и АКТГ, подчеркивая физиологическую взаимосвязь изучаемых параметров в масштабах целостного организма. Причем наиболее физиологически сложное, инертное преодоление стадий стрессового синдрома, по-видимому, будет выявляться у представительниц АЛФ по сравнению с другими типами латеральной конституции, поскольку именно у них во всех исследуемых группах обнаружены наименьшие абсолютные значения уровня 6-СОМ – маркера мелатонина, участвующего в антистрессовой защите мозга и организма в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что характер адапционно-приспособительных процессов у женщин в перименопаузальном периоде, в значительной степени, определяется спецификой гормональных про-

цессов в условиях доминирования полярных (правоориентированных и левоориентированных) и симметричных (амбидекстральных) межполушарных отношений в большом мозге. У женщин с амбидекстральным латеральным фенотипом, преимущественно у жительниц ДНР и ЛНР, на фоне хронического стресса установлены более высокие уровни гонадотропных и кортикотропных гормонов (ФСГ, ЛГ, и АКТГ) и сниженный уровень мелатонина. Выявленные особенности гормонального статуса позволяют прогнозировать снижение адаптационного потенциала у женщин перименопаузального возраста с амбидекстральным латеральным фенотипом в условиях хронического стресса, обусловленного опасностью для жизни, и формировать соответствующую группу риска.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Малюкова Т.И. Реакция сердечно-сосудистой системы на стрессовые воздействия. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;6. doi: 10.17513/spno.30248.
2. Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебрянникова С.Н., Семинский И.Ж. Стресс (общий адаптационный синдром). *Байкальский медицинский журнал*. 2022;1(1):70–80. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-70-80.
3. Агаджанян Н.А., Коновалова Г.М., Ожева Р.Ш., Уракова Т.Ю. Воздействие внешних факторов на формирование адаптационных реакций организма человека. *Новые технологии*. 2010;2:142–144. EDN: MUBFMT.
4. Радзинский В.Е., Боташева Т.Л., Папышева О.В., Котайш Г.А. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 528 с.
5. Казенная Е.В. Современные зарубежные исследования посттравматического стрессового расстройства и его лечения эффективными психотерапевтическими методами у взрослых. *Современная зарубежная психология*. 2020;9(4):110–119. doi:10.17759/jmfp.2020090410.
6. Карауш И.С., Абрамов С.В. Современные психотерапевтические подходы к лечению посттравматического стрессового расстройства. *Российский психиатрический журнал*. 2024;4:55–66. EDN: XJVYHQ.
7. Тювина Н.А., Балабанова В.В., Воронина Е.О. Депрессии у женщин, манифестирующие в период климактерия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(3):22–27. doi: 10.17116/jnevro20171173122-27.
8. Черноситов А.В. Функциональная межполушарная асимметрия мозга: медико-биологические, психологические, социально-педагогические аспекты. Ростов н/Д.: Эверест; 2009. 181 с. EDN: QKRYCP.
9. Жаворонкова Л. А. Нейрофизиология: межполушарная асимметрия мозга человека (правши-левши): монография. 3-е изд. М.: Издательство Юрайт, 2025. 217 с. EDN: LEYXIK.
10. Annett M. Left, right, hand and brain: The right shift theory. London. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1985.
11. Шилова А.В., Ананьева Н.И., Сафонова Н.Ю., Лукина Л.В. Мелатонин в регуляции жизнедеятельности

человека и его роль в развитии патологии. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2023;57(2):20–29. doi: 10.31363/2313-7053-2023-612.

REFERENCES

1. Malyukova T.I. Response of the cardiovascular system to stress effects. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2020;6. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.30248.
2. Gutsol L.O., Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N., Seminsky I.J. Stress (general adaptation syndrome). *Baikal'skii meditsinskii zhurnal = Baikal Medical Journal*. 2022;1(1):70–80. (In Russ.) doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-70-80.
3. Agajanian N.A., Konovalova G.M., Ozheva R.Sh., Urakova T.Yu. The impact of external factors on the formation of adaptation reactions of the human body. *Novye tekhnologii = New technologies*. 2010;2:142–144. EDN: MUBFMT. (In Russ.).
4. Radzinsky V.E., Botasheva T.L., Papysheva O.V., Kotaish G.A.. Obesity. Diabetes. Pregnancy. Versions and counter-versions. Clinical practices. Perspectives. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 528 p. (In Russ.).
5. Kazennaya E.V. Modern foreign studies of posttraumatic stress disorder and its treatment by effective psychotherapeutic methods in adults. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya = Modern foreign psychology*. 2020;9(4):110–119. (In Russ.) doi: 10.17759/jmfp.2020090410.
6. Karaush I. S., Abramov S. V. Modern psychotherapeutic approaches to the treatment of post-traumatic stress disorder. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal = Russian Psychiatric Journal*. 2024;4:55–66. EDN: XJVYHQ. (In Russ.).
7. Tyuvina N.A., Balabanova V.V., Voronina E.O. Depression in women manifesting during menopause. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry. C.C. Korsakov*. 2017;117(3):22–27. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171173122-27.
8. Chernositov A.V. Functional interhemispheric asymmetry of the brain: medico-biological, psychological, socio-pedagogical aspects. Rostov-on-Don: Everest; 2009. 181 c. EDN: QKRYCP. (In Russ.).
9. Zhavoronkova L. A. Neurophysiology: interhemispheric asymmetry of the human brain (right-handed-left-handed). A monograph. 3rd ed. Moscow; Yurait Publishing House, 2025. 217 p. EDN: LEYXIK. (In Russ.).
10. Annett M. Left, right, hand and brain: The right shift theory. London. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1985.
11. Shilova A.V., Ananyeva N.I., Safonova N.Yu., Lukina L.V. Melatonin in the regulation of human vital activity and its role in the development of pathology. *Obozrenie psikhiat-rii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2023;57(2):20–29. (In Russ.) doi: 10.31363/2313-7053-2023-612.

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

Информация об авторах

Татьяна Леонидовна Боташева – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; t_botasheva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-2121-7695>

Илья Михайлович Фабрикант – врач – травматолог-ортопед отделения травматологии и ортопедии, Областная клиническая больница № 2, соискатель кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; forilusha@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0967-3037>

Елена Петровна Горбанева – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; gorbaneva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1598-6194>

Родион Александрович Кудрин – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; rodion.kudrin76@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0022-6742>

Маргарита Геннадиевна Водолажская – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры коррекционной психологии и педагогики психолого-педагогического факультета, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия; domabiomed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3934-6733>

Вера Андреевна Змиенко – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; vesazonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9959-846X>

Мария Сергеевна Рымашевская – врач медицинской клиники «Славия», Ростов-на-Дону, Россия; gymashevskaya.mari@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2462-4946>

Статья поступила в редакцию 08.02.2025, одобрена после рецензирования 17.04.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Tatiana L. Botasheva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology No. 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; t_botasheva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-2121-7695>

Ilya M. Fabrikant – Traumatologist-Orthopaedist, Department of Traumatology and Orthopaedics, Regional Clinical Hospital No. 2, co-researcher, Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; forilusha@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0967-3037>

Elena P. Gorbaneva – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor, Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; gorbaneva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1598-6194>

Rodion A. Kudrin – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ rodion.kudrin76@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0022-6742>

Margarita G. Vodolazhskaya – Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor Department of Correctional Psychology and Pedagogy, Faculty of Psychology and Pedagogy, North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia; domabiomed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3934-6733>

Vera A. Zmienko – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynaecology № 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; vesazonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9959-846X>

Maria S. Rymashevskaya – doctor, Medical Clinic “Slavia”, Rostov-on-Don, Russia; rymashevskaya.mari@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2462-4946>

The article was submitted 08.02.2025; approved after reviewing 17.04.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Анализ корреляционных взаимосвязей ферментативных антиоксидантов и уровня FGF21 при фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени

Е.А. Раскина¹✉, С.С. Попов¹, А.Н. Веревкин², Е.Д. Крыльский²

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

² Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Аннотация. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является сложным, не до конца изученным заболеванием в развитии которого принимают участие большое количество факторов, одним из ключевых является изменение функционирования антиоксидантной системы организма. При этом отсутствуют четко регламентированные подходы к терапии данного заболевания. **Цель** исследования – изучить влияние фармакотерапии на активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, уровень FGF21 в сыворотке крови больных НАЖБП, а также установить степень корреляционных взаимосвязей между указанными показателями и биохимическими маркерами развития патологии. **Материалы и методы.** Было проведено обследование 35 пациентов в возрасте от 32 до 79 лет с НАЖБП. Активность СОД и каталазы определяли спектрофотометрически. Содержание FGF21 определяли иммуноферментным методом. **Результаты.** Установлено, что проводимая фармакотерапия приводила к изменению показателей углеводного, липидного обмена, маркерных показателей цитолиза гепатоцитов, оксидативного статуса в сторону контрольных значений. **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о значительной взаимосвязи между активностями антиоксидантных ферментов, уровнем FGF21 и биохимическими маркерами патологии у больных НАЖБП, а также указывают на существенное значение оксидативного статуса организма в достижении положительного влияния проводимой терапии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, активные формы кислорода, супероксиддисмутаза, каталаза, фактор роста фибробластов 21

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-44-48>

Correlation between enzymatic antioxidants and FGF21 levels, within the context of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease.

E.A. Raskina¹✉, S.S. Popov¹, A.N. Verevkin², E.D. Kryl'skii²

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

² Voronezh State University, Voronezh, Russia

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a complex disease with a multifactorial aetiology, the development of which is influenced by a number of factors, primarily alterations in the body's antioxidant system. Currently, there is a lack of clearly regulated therapeutic approaches for the management of this condition. **Purpose of the study:** was to investigate the effect of pharmacotherapy on the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase, the level of FGF21 in the serum of patients with NAFLD, as well as to establish the degree of correlation between these indicators and biochemical markers of pathology development. **Materials and methods:** Thirty-five patients aged between 32 and 79 years with NAFLD were examined. The activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase was determined spectrophotometrically. The content of fibroblast growth factor 21 (FGF21) was determined by means of an enzyme immunoassay. **Results:** The study indicated that the pharmacotherapy intervention resulted in alterations in carbohydrate and lipid metabolism, as well as marker indicators of hepatocytes cytolysis and oxidative status, demonstrating a shift towards control values. **Conclusions:** The findings of this study suggest a substantial correlation between the activities of antioxidant enzymes, the level of FGF21, and biochemical markers of pathology in patients with NAFLD. The results of the present study serve to further emphasise the significant importance of the oxidative status of the organism in mediating the therapeutic efficacy.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, reactive oxygen species, superoxide dismutase, catalase, fibroblast growth factor 21

Как известно, развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) является сложным процессом и не до конца изученным. Важное значение в развитии патологического процесса принадлежит повреждению митохондрий, что приводит к замедлению бета-окисления жирных кислот, активации провоспалительных и апоп-

тотических сигнальных путей. Кроме того, эндоплазматический ретикулум и пероксисомы способны продуцировать различные виды активных форм кислорода (АФК) в ткани печени [1]. Таким образом, в гепатоцитах за счет различных механизмов значительно усиливается интенсивность свободнорадикальных процессов [2].

Защиту клеток и макромолекул от повреждения свободными радикалами осуществляет многоуровневая система антиоксидантной защиты, включающая ферментативные и неферментативные звенья. Ключевыми ферментами, которые нейтрализуют АФК, являются супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза.

В последнее время активно исследуется эндогенный стресс-индуцируемый гормон – фактор роста фибробластов 21 (FGF21). Основным местом продукции FGF21 является печень. Считается, что он регулирует энергетическое состояние клеток, уровень глюкозы и липидный гомеостаз, что проявляется в уменьшении жировой массы и облегчении последствий гипергликемии, инсулинорезистентности, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний и неалкогольного стеатогепатита [3]. FGF21, помимо участия в метаболических процессах, способен регулировать функцию врожденного иммунитета, оказывая противовоспалительное действие [4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние фармакотерапии на активность СОД и каталазы, уровень FGF21 в сыворотке крови больных неалкогольной жировой болезнью печени, а также установить корреляционные взаимосвязи между указанными показателями и биохимическими маркерами развития патологии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование были включены 35 пациентов в возрасте от 32 до 79 лет с НАЖБП, находившиеся на стационарном лечении. Средний срок пребывания больных в стационаре составил 14 койко-дней. Диагноз

НАЖБП выставлялся на основании клинико-лабораторных признаков поражения печени при отсутствии факта злоупотребления алкоголем, наличии гиперлипидемии, гипергликемии, ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД2), отрицательных тестов на anti-HCV и HbsAg, а также по данным ультразвукового исследования печени (увеличение размеров печени, повышение эхогенности, снижение плотности печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс <1). В диагностике НАЖБП нами были также использованы индексы NAIR, FLI и НОМА (показатель инсулинорезистентности). Значение индекса НОМА >2,7 расценивалось как инсулинорезистентность. Критериями исключения из исследования являлись: острый инфаркт миокарда, злокачественные новообразования, острое нарушение мозгового кровообращения, вирусные гепатиты, острые инфекционные заболевания, СД 1-го типа. В качестве контроля использовали 65 добровольцев в возрасте от 21 до 52 лет с нормальными показателями общего и биохимического анализов крови.

Работа была одобрена этическим комитетом ВГМУ им Н.Н. Бурденко (протокол от 27.02.2018 № 1). Перед проведением клинического исследования получено информированное согласие всех пациентов в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013) и Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

В ходе клинического исследования использовали сыворотку крови больных. Назначенные в составе фармакотерапии НАЖБП лекарственные препараты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, включенных в исследование

Группа лекарственных средств	Назначенные препараты
Пероральные гипогликемические средства	Бигуаниды (метформин – 500–1500 мг внутрь 1 раз вечером, 14 дней). Препараты сульфонилмочевины (гликлазид –30–90 мг внутрь 1 раз в день, 14 дней). Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин – 50–100 мг внутрь 1–2 раза в день 14 дней, алоглиптин – 12,5–25 мг внутрь 1 раз в день 14 дней)
Гепатопротекторное средство	Адеметионин 400 мг внутрь 1 раз в день 14 дней
Гиполипидемические средства	Статины (аторвастатин – 20–40 мг внутрь 1 раз в день, 14 дней, розувастатин 10 мг внутрь 1 раз в день 14 дней)

Активность СОД и каталазы определяли спектрофотометрически при длине волны 540 и 410 нм соответственно. Уровень FGF21 анализировали с помощью набора ELISA kit (CUSABIO, США).

Результаты анализировали с помощью программы SPSS Statistics 23.0 с использованием одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова для анализа нормальности распределения значений

переменных. В группах значения сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна – Уитни. Корреляционные взаимосвязи анализировали с использованием коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена для значений с нормальным распределением и непараметрических показателей соответственно. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Общая характеристика пациентов с НАЖБП, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование. Данные представлены как среднее значение ± SD

Показатели	До лечения	После лечения	<i>p</i>
<i>Антропометрические показатели</i>			
Пол, м/ж	21/14	–	–
Возраст	57,23 ± 11,80	–	–
Вес, кг	95,60 ± 18,88	–	–
Рост, см	168,66 ± 10,91	–	–
ИМТ, кг/м ²	33,80 ± 7,13	–	–
<i>Неинвазивные методы скрининга НАЖБП</i>			
Индекс NAIR (≤2)	2,86 ± 0,10	–	–
Индекс FLI (≤60)	93,2 ± 3,1	–	–
Индекс НОМА-IR (1,4 ± 0,2)	5,6 ± 0,7	–	–
<i>Биохимические показатели</i>			
Глюкоза натощак, ммоль/л	13,93 ± 5,13	7,17 ± 1,53	<0,001
Глюкоза пост-прандиальная, ммоль/л	15,75 ± 3,66	8,71 ± 1,25	<0,001
АСАТ, Ед./л	55,63 ± 10,63	32,31 ± 3,35	<0,001
АЛАТ, Ед./л	57,97 ± 9,55	31,83 ± 3,19	<0,001
ГГТП, Ед./л	80,40 ± 2,76	52,20 ± 1,75	<0,001
Холестерин общий, ммоль/л	6,74 ± 0,50	4,45 ± 0,25	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,86 ± 0,85	1,89 ± 0,92	<0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,51 ± 1,06	2,62 ± 0,82	<0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,30 ± 0,35	1,77 ± 0,38	<0,001
Коэффициент атерогенности	5,44 ± 0,50	3,45 ± 0,25	<0,001

Установленные изменения как углеводного, так и липидного обмена, а также маркерных показателей цитолиза гепатоцитов свидетельствуют о положительном эффекте лечения, в том числе благодаря комбинированному действию используемых пре-

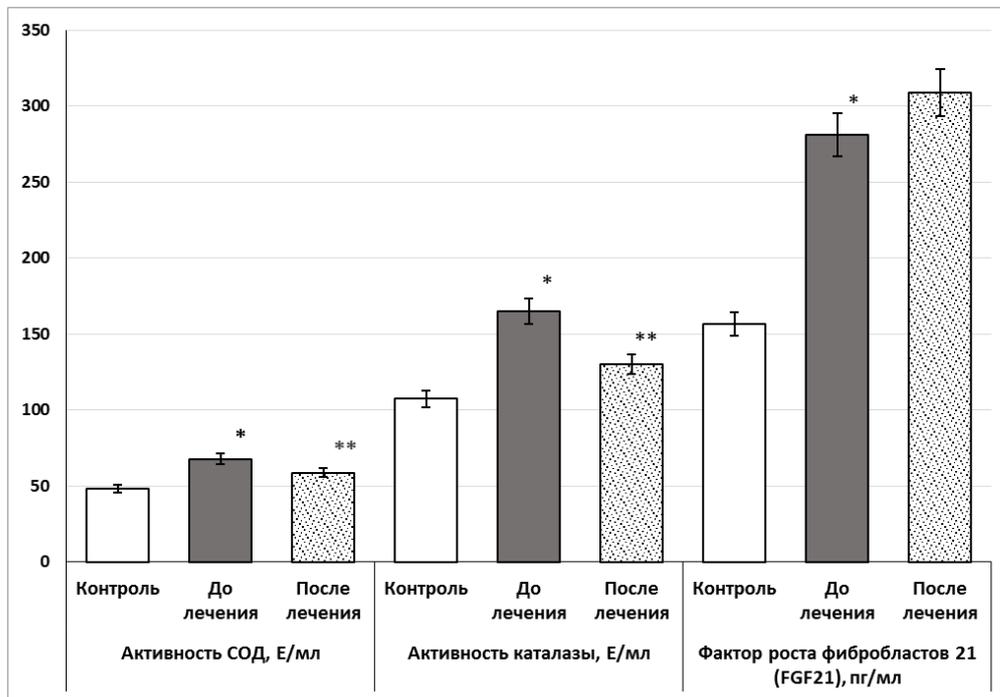
паратов. Так, адеметионин – природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина – активно участвует в синтезе фосфатидилхолина, основного компонента плазматических мембран, что нормализует текучесть и проницаемость мембран, повышает активность Na⁺/K⁺-АТФазы и способствует повышению выживаемости и стабилизации метаболизма гепатоцитов [5]. Кроме того, имеются данные о том, что адеметионин снижает экспрессию TNFα и других медиаторов, участвующих в развитии воспаления и фиброза печени [6]. Применение ингибиторов дипептидилпептидаз-4 (ДПП-4) может улучшать структуру ткани печени, уменьшая степень фиброза и предотвращая прогрессирование заболевания [7].

После проведенной терапии активность СОД и каталазы в сыворотке крови больных НАЖБП, возрастающая при патологии, снизилась в 1,16 и 1,27 раза (*p* < 0,05) по сравнению с показателями, полученными до лечения (рис.).

Ряд исследований как экспериментальных, так и клинических продемонстрировали терапевтический эффект адеметионина при остром повреждении и фиброзе печени. Гепатопротекторное действие препарата может быть связано с уменьшением интенсивности свободнорадикальных процессов в гепатоцитах и воспалительных реакций путем ингибирования ядерного фактора каппа В (NF-κB) и активации нуклеарного эритроцитарного фактора транскрипции (Nrf2) [8]. Вероятно, воздействием на данные транскрипционные факторы адеметионин и способствовал изменению активности исследуемых антиоксидантных ферментов. Ингибиторы ДПП-4, вероятно, также способствовали снижению уровня реактивных молекул, тем самым уменьшая нагрузку на антиоксидантные ферменты и снижая повреждающее действие на печень [7].

Показано, что после проведенной фармакотерапии наблюдалась тенденция к увеличению уровня FGF21, при этом достоверных отличий по сравнению с результатами до лечения выявлено не было (рис.). Вероятно, наблюдаемое изменение связано с активацией транскрипционного фактора Nrf2 на фоне проводимой терапии, включающей в том числе адеметионин [9]. Известно, что введение FGF21 вызывает поглощение глюкозы жировой тканью и окисление жирных кислот посредством индукции генов, связанных с метаболизмом углеводов и липидов [10]. Таким образом, выявленные изменения в уровне глюкозы, а также содержании липопротеидов, холестерина и триглицеридов может быть, в том числе, обусловлено повышением уровня FGF21.

Анализ корреляционных связей показал значительную степень корреляции между изучаемыми показателями у больных НАЖБП (табл. 3).



* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** $p < 0,05$ по сравнению с группой до лечения.

Рис. Активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (Б), выраженная в виде Е/мл сыворотки, и концентрация фактора роста фибробластов 21 (FGF21) в исследуемых группах

Таблица 3

Корреляция между клинико-биохимическими показателями, активностью антиоксидантных ферментов и уровнем FGF21 у участников исследования. Данные представлены как коэффициент корреляции r

Переменная	Корреляция, r
Глюкоза натощак	АЛАТ, $r = 0,435, p = 0,009$, ГГТП, $r = 0,587, p < 0,001$, холестерин общий, $r = 0,563, p < 0,001$, ХС-ЛПНП, $r = 0,537, p = 0,001$, коэффициент атерогенности, $r = 0,563, p < 0,001$, СОД, $r = 0,421, p = 0,012$, каталаза, $r = 0,551, p = 0,001$, FGF21, $r = 0,588, p < 0,001$
Глюкоза постприандиальная	АЛАТ, $r = 0,544, p = 0,008$, каталаза, $r = 0,441, p = 0,0013$, FGF21, $r = 0,444, p = 0,012$
АСАТ	ХС-ЛПВП, $r = -0,391, p = 0,020$, каталаза, $r = 0,377, p = 0,025$, FGF21, $r = 0,368, p = 0,030$
АЛАТ	ГГТП, $r = 0,421, p = 0,012$, триглицериды, $r = 0,460, p = 0,005$, ХС-ЛПНП, $r = 0,416, p = 0,013$, СОД, $r = 0,386, p = 0,022$, каталаза, $r = 0,449, p = 0,007$
ГГТП	ХС-ЛПВП, $r = -0,389, p = 0,021$
Холестерин общий	Каталаза, $r = 0,421, p = 0,012$
Триглицериды	ХС-ЛПНП, $r = 0,399, p = 0,018$, СОД, $r = 0,564, p < 0,001$, каталаза, $r = 0,380, p = 0,024$, FGF21, $r = 0,362, p = 0,033$
ХС-ЛПНП	Коэффициент атерогенности, $r = 0,368, p = 0,030$, СОД, $r = 0,407, p = 0,015$, каталаза, $r = 0,358, p = 0,035$, FGF21, $r = 0,344, p = 0,043$
Коэффициент атерогенности	Каталаза, $r = 0,421, p = 0,012$
СОД	Каталаза, $r = 0,497, p = 0,002$, FGF21, $r = 0,476, p = 0,004$
Каталаза	FGF21, $r = 0,441, p = 0,008$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с НАЖБП были выявлены нарушение ферментативного звена антиоксидантной системы и интенсификация воспалительного процесса. В результате проведенного стационарного лечения происходило изменение активности антиоксидантных ферментов

в сторону нормы. При этом концентрация FGF21 повышалась, что могло свидетельствовать о снижении выраженности воспалительного стресса. Выявленные положительные корреляционные связи между показателями углеводного и липидного обмена, и компонентами ферментативного звена антиоксидантной системы

подтверждают сложные системные взаимосвязи между указанными параметрами, в том числе при развитии и прогрессировании НАЖБП. При этом уровень FGF21 имел тесную корреляцию как с нарушениями обмена веществ и маркерами повреждения печени, так и с активностями СОД и каталазы, что говорит, с одной стороны, о взаимозависимости антиоксидантной и противовоспалительной защиты, а с другой – о непосредственном участии данного фактора роста в патогенезе НАЖБП, развивающейся при СД2. Таким образом, определение активностей СОД и каталазы, а также уровня FGF21 может использоваться не только в диагностических целях определения развития окислительного и воспалительного стресса при НАЖБП, но и как маркеры, позволяющие прогнозировать клиническое течение и эффективность лечения данного заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Bradbury M.W., Berk P.D. Lipid metabolism in hepatic steatosis. *Clinics in liver disease*. 2004;8(3):639–671. doi: 10.1016/j.cld.2004.04.005.
2. Jang J., Park S., Jin Hur H., Cho H.-J., Hwang I., Kang Y.P. et al. 25-hydroxycholesterol contributes to cerebral inflammation of X-linked adrenoleukodystrophy through activation of the NLRP3 inflammasome. *Nature communications*. 2016;7(1):13129. doi: 10.1038/ncomms13129.
3. Geng L., Lam K., Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(11):654–667. doi: 10.1038/s41574-020-0386-0.
4. Ren Y., Zhao H., Yin C., Lan X., Wu L., Du X. et al. Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:873699. doi: 10.3389/fendo.2022.873699.
5. Nouredin M., Mato J.M., Lu S.C. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Experimental biology and medicine*. 2015;240(6):809–820. doi: 10.1177/1535370215579161.
6. Khadieva T.A., Pokrovskaya T.G., Belousova Y. Pharmacological correction of endothelial dysfunction using ademetionin and taurine. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(2):13–21. doi: 10.3897/rpharmacology.5.32730.
7. Bae J.C. DPP-4 inhibitor in type 2 diabetes mellitus patient with non-alcoholic fatty liver disease: achieving two goals at once? *Endocrinology and Metabolism*. 2022;37(6):858–860. doi: 10.3803/EnM.2022.605.
8. Au A.Y., Hasenwinkel J.M., Frondoza C.G. Hepatoprotective effects of S-adenosylmethionine and silybin on canine hepatocytes in vitro. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2013;97(2):331–341. doi: 10.1111/j.1439-0396.2012.01275.x.
9. Furusawa Y., Uruno A., Yagishita Y., Higashi Ch., Yamamoto M. Nrf2 induces fibroblast growth factor 21 in diabetic mice. *Genes to cells*. 2014;19(12):864–878. doi: 10.1111/gtc.12186.
10. Xu J., Lloyd D.J., Hale C., Stanislaus Sh., Chen M., Sivits G. et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes*. 2009;58(1):250–259. doi: 10.2337/db08-0392.

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

Информация об авторах

Екатерина Александровна Раскина – ассистент кафедры терапевтических дисциплин, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; ek-raskina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2195-4116>

Сергей Сергеевич Попов – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; porov-endo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4438-9201>

Алексей Николаевич Веревкин – кандидат биологических наук, кафедра медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия; verevkin@bio.vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7412-9988>

Евгений Дмитриевич Крыльский – кандидат биологических наук, доцент, кафедра медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия; evgenij.krylsky@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8855-5515>

Статья поступила в редакцию 06.02.2025; одобрена после рецензирования 16.04.2024; принята к публикации 17.04.2025

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Ekaterina A. Raskina – Assistant of the Department of Therapeutic Disciplines, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ek-raskina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2195-4116>

Sergei S. Popov – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Organisation of Pharmaceutical Business, Clinical Pharmacy and Pharmacognosy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; popov-endo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4438-9201>

Aleksei N. Verevkin – Candidate of Biological Sciences, Department of Medical Biochemistry, Molecular and Cell Biology, Voronezh State University, Voronezh, Russia; verevkin@bio.vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7412-9988>

Evgenii D. Kryl'skii – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Medical Biochemistry, Molecular and Cell Biology, Voronezh State University, Voronezh, Russia; evgenij.krylsky@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8855-5515>

The article was submitted 06.02.2025; approved after reviewing 16.04.2025; accepted for publication 17.04.2025.

Роль нейрофизиологического фактора в формировании дисфункций височно-нижнечелюстного сустава

М.Ш. Абдурахманова¹✉, М. А. Амхадова¹, А. Кхир Бек², М.А. Джабраилова¹

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

² Российский университет медицины имени А.С. Семашко, Москва, Россия

Аннотация. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава – термин, охватывающий ряд клинических проявлений, связанных с патологией височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и жевательных мышц. Наиболее распространенным признаком или симптомом является боль в области ВНЧС, ограничение диапазона открывания рта и шумовые явления в области ВНЧС (щелчки, хруст). **Материал и методы.** Была проведена диагностика височно-нижнечелюстного сустава и шейного отдела позвоночника с использованием методов исследования: клинических (изучение окклюзии), лучевых – магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгенография шейного отдела позвоночника; нейрофизиологических – электромиография (ЭМГ), стимуляционная электромиография (СЭМГ), игольчатая электромиография (ИЭМГ); ультразвуковая диагностика мышц (УЗИ) – у 60 пациентов, которые были разделены на группы. В первую группу ($n = 20$) вошли пациенты с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава без патологий шейного отдела позвоночника. Вторую группу ($n = 20$) составили пациенты с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и с патологией шейного отдела позвоночника. Третья группа (контрольная) ($n = 20$) была сформирована из пациентов, не имеющих патологию височно-нижнечелюстного сустава и шейного отдела позвоночника. **Результаты.** По данным нейрофизиологических исследований было выявлено, что у пациентов второй группы определялись статистически значимые различия по изучаемым параметрам «Амплитуда», «Латентность», «Спонтанная активность» в изучаемых мышцах ($p < 0,001$). Встречаемость структурных изменений в жевательных мышцах по данным ультразвуковой диагностики также была выше во второй группе. **Выводы.** Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава сопряжена с патологией шейного отдела позвоночника.

Ключевые слова: дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, электромиография, патология шейного отдела позвоночника

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-49-57>

The role of neurophysiological factors in the formation of temporomandibular joint dysfunctions

M.Sh. Abdurakhmanova¹✉, M.A. Amkhadova¹, A. Khir Bek², M.A. Dzhabrailova¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

² Semashko Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract. Temporomandibular joint dysfunction is a term that encompasses a number of clinical manifestations related to the pathology of the TMJ and masticatory muscles. The most common sign or symptom is pain in the temporomandibular joint, limited range of mouth opening, and noise phenomena in the TMJ (clicks, crunching). **Materials and methods:** The diagnosis of the temporomandibular joint and the cervical spine was performed using clinical (study of occlusion), radiation – magnetic resonance imaging (MRI), radiography of the cervical spine; neurophysiological – electromyography (EMG), stimulation electromyography (SEM), needle electromyography (IEMG); ultrasound diagnostics of muscles (ultrasound) methods. The studies were conducted in 60 patients who were divided into groups. The first group ($n = 20$) included patients with temporomandibular joint dysfunction without pathologies of the cervical spine. The second group ($n = 20$) consisted of patients with temporomandibular joint dysfunction and pathology of the cervical spine. The third group (control) ($n = 20$) was formed from patients without pathology of the temporomandibular joint and cervical spine. **Results:** According to neurophysiological studies, it was found that patients in the second group had statistically significant differences in the studied parameters “Amplitude”, “Latency”, and “Spontaneous activity” in the studied muscles ($p < 0,001$). The incidence of structural changes in the masticatory muscles according to ultrasound diagnostics was also higher in the second group. **Conclusions:** Dysfunction of the temporomandibular joint is associated with pathology of the cervical spine.

Keywords: temporomandibular joint dysfunction, electromyography, pathology of the cervical spine

Актуальность. Распространенность дисфункций височно-нижнечелюстного сустава составляет от 20 до 80 % процентов населения [1, 2, 3]. Существует

ряд клинических проявлений, указывающих на дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС): ограничение диапазона открывания нижней челюсти,

шумовые явления (щелчки, звон, хруст), смещения траектории открывания рта (девиация, дефлексия) [4, 5, 6].

Актуальность проблемы свидетельствует о необходимости поиска новых критериев для изучения патогенетических факторов, формирующих дисфункцию ВНЧС и жевательной мускулатуры.

Многочисленные исследования подтверждают, что одним из ведущих методов диагностики нейромышечной системы среди нейрофизиологических исследований является глобальная электромиография (ЭМГ) [7, 8, 9]. Исследование позволяет изучить биоэлектрическую активность и денервационные изменения мышц с обеих сторон, изучая при этом несколько групп мышц. Стимуляционная электромиография используется для диагностики скорости распространения нервного импульса по нервному волокну, что позволяет оценить степень иннервации исследуемой мышцы. Для диагностики и определения функционального состояния периферической нервной системы и ядер тройничного и лицевого нервов, стволовых проводящих структур используют мигательный рефлекс (МР). Для определения спонтанной активности и потенциала двигательных единиц в мышцах используется игольчатая электромиография (ИЭМГ) [10]. Диагностика статических нарушений шейного отдела позвоночника и краниовертебральной зоны позволяет получить дополнительную информацию об изменениях, влияющих на функцию височно-нижнечелюстного сустава.

По данным исследований зарубежных авторов, у пациентов с патологией шейного сегмента позвоночника встречались более активные триггерные точки как жевательных, так и в шейных мышцах. При сочетании миофасциального болевого синдрома в жевательной мускулатуре и мышцах шейного отдела позвоночника наблюдалась более длительная продолжительность болевого симптома ВНЧС с большей интенсивностью. Уменьшение межпозвоночного расстояния шейных позвонков наблюдалось у пациентов в группе с миофасциальным болевым синдромом в жевательной мускулатуре и мышцах шеи. Дегенеративные изменения на уровне С2-С3 показали значимую связь в количестве активных триггерных точек в жевательной мускулатуре и в мышцах шеи [9, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка алгоритма диагностики при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе кафедры хирургической стоматологии и имплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского было проведено обследование 121 пациента с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. В исследование было включено 40 пациентов, которые после

основного и дополнительного исследования были разделены на группы:

1. Пациенты с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава без патологии шейного отдела позвоночника.

2. Пациенты с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и с патологией шейного отдела позвоночника.

Также в исследование была включена сравнительная группа здоровых лиц (20 пациентов), не имеющих жалоб на дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава.

Алгоритм обследования включал в себя клиническое обследование и дополнительные методы диагностики ВНЧС и шейного отдела позвоночника. Клиническое обследование – внешний осмотр и осмотр полости рта, физикальное обследование мышц челюстно-лицевой области и мышц шейно-воротниковой зоны.

Рентгенологическое обследование: магнитно-резонансная томография (МРТ) для изучения морфофункционального состояния структур височно-нижнечелюстного сустава; рентгенография шейного сегмента позвоночника была проведена с целью изучения шейного сегмента позвоночника в различных позициях на предмет нестабильности и гипермобильного синдрома. Изучали степень смещения шейного отдела позвоночника от основного вектора как в сторону кифоза, так и в сторону гиперлордоза. Исследование проводилось с функциональными пробами в прямой и боковой проекции, рентгенография через рот с наклоном головы вправо и влево для визуализации С1-С2; нейрофизиологическое обследование для изучения функционального состояния скелетно-мышечной мускулатуры – электромиография мышц. Первым этапом была проведена восьмиканальная глобальная электромиография с использованием отводящих электродов. В исследование одновременно были включены *m. masseter*; *m. temporalis*, *m. trapezius*, *m. sternocleidomastoideus*. Исследование мышц челюстно-лицевой области и шейно-воротниковой зоны позволило определить комплексно мышечный баланс. Целью проведения стимуляционной электромиографии было изучение проводимости нервного импульса по нервному волокну. Были включены нервы верхних конечностей: *n. medianus*, *n. ulnaris*, что позволило получить дополнительную информацию состояния верхнего шейного отдела позвоночника. В стимуляционную электромиографию также был включен мигательный рефлекс с изучением *n. facialis*, *n. trigeminus*; игольчатая электромиография позволила выявить денервационные изменения, это наличие и/или отсутствие положительных острых волн, потенциалы фибрилляции, которые свидетельствуют о денервационных изменениях в скелетно-мышечной мускулатуре – *m. masseter*; *m. temporalis*, *m. trapezius*, *m. sternocleidomastoideus*.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

По результатам клинического обследования окклюзионные нарушения не имели статистической значимой разницы в первой и во второй группе, по результатам физикального обследования встречаемость триггерных точек было несколько выше во второй группе, чем в первой группе и в контрольной группе.

Данные магнитно-резонансной томографии позволили подтвердить диагноз – дисфункция височно-нижнечелюстного сустава у пациентов первой и второй группы.

По анализу результатов рентгенографии шейного отдела позвоночника с функциональными пробами выявлено, что у пациентов первой группы и контрольной группы не определялась патология шейного отдела позвоночника. Анализ данных второй группы позволил выявить такие изменения как «Кифоз», «Гипермобильный синдром», «Нестабильность C1, C3, C5», «Гиперлордоз». Таким образом, была сформирована вторая группа – пациенты с дисфункцией ВНЧС и патологией в шейном отделе позвоночника (табл. 1).

Таблица 1

Показатели рентгенографии шейного отдела позвоночника всех групп, абс. (%) Median [25 %; 75 %], от Minimum до Maximum

Рентгенография	Overall, N = 60	1, N = 20	2, N = 20	3, N = 20	p-value
<i>Кифоз</i>					
0	49 (82)	20 (100)	9 (45)	20 (100)	<0,001
1	11 (18)	0 (0)	11 (55)	0 (0)	
<i>Гипермобильный синдром</i>					
0	48 (80)	20 (100)	8 (40)	20 (100)	<0,001
1	12 (20)	0 (0)	12 (60)	0 (0)	
<i>Нестабильность C1-C3, C3-C5</i>					
0	48 (80)	20 (100)	8 (40)	20 (100)	<0,001
1	12 (20)	0 (0)	12 (60)	0 (0)	
<i>Гиперлордоз</i>					
0	52 (87)	20 (100)	12 (60)	20 (100)	<0,001
1	8 (13)	0 (0)	8 (40)	0 (0)	

Примечание: здесь и далее: 0 – отсутствие патологии; 1 – наличие патологии; p-value – Fisher’s exact test; Kruskal – Wallis rank sum test.

По результатам глобальной электромиографии жевательных мышц встречаемость асимметричной работы была значительно выше в первой и во второй группе по сравнению с контрольной (p < 0,001). Так, по изучаемому параметру «Амплитуда» пара-

метры достигали статистически значимых значений (p < 0,034) по сравнению с группой контроля. Полученные результаты отражают низкую функциональную активность исследуемой мышцы, с асимметричным распределением функциональной нагрузки (табл. 2, 3).

Таблица 2

Показатели электромиографии жевательной мышцы всех групп по параметру «Амплитуда», «Частота», абс. (%) Median [25 %; 75 %], от Minimum до Maximum

Characteristic	Overall, N = 60	1, N = 20	2, N = 20	3, N = 20	p-value
<i>Амплитуда жевательной мышцы</i>					
Правая сторона	369 [227; 509], от 101 до 1,141	385 [186; 523], от 101 до 779	317 [214; 452], от 109 до 1,141	432 [296; 532], от 172 до 1,101	0,371
<i>Амплитуда жевательной мышцы</i>					
Левая сторона	334 [214; 487], от 80 до 1,234	318 [210; 376], от 105 до 889	273 [175; 405], от 80 до 623	448 [271; 548], от 163 до 1,234	0,034
<i>Частота жевательной мышцы</i>					
Правая сторона	196 [143; 297], от 16 до 756	184 [147; 224], от 95 до 544	178 [115; 292], от 16 до 756	240 [176; 369], от 68 до 520	0,220
<i>Частота жевательной мышцы</i>					
Левая сторона	182 [143; 293], от 52 до 728	172 [143; 197], от 52 до 412	178 [110; 307], от 52 до 728	224 [168; 356], от 84 до 488	0,138

Примечание: здесь и далее: p-value – Fisher’s exact test; Kruskal – Wallis rank sum test.

Таблица 3

Показатели электромиографии височной мышцы всех групп по параметру «Амплитуда», «Частота», абс. (%) Median [25 %; 75 %], от Minimum до Maximum

Characteristic	Overall, N = 60	1, N = 20	2, N = 20	3, N = 20	p-value
<i>Амплитуда височной мышцы</i>					
Правая сторона	368 [263; 431], от 101 до 1,300	368 [274; 418], от 101 до 968	319 [232; 390], от 126 до 1,300	401 [281; 490], от 180 до 1,029	0,267
<i>Амплитуда височной мышцы</i>					
Левая сторона	274 [161; 390], от 89 до 1,099	230 [161; 328], от 108 до 629	209 [138; 352], от 89 до 839	335 [286; 490], от 158 до 1,099	0,008
<i>Частота височной мышцы</i>					
Правая сторона	190 [126; 346], от 20 до 527	202 [139; 295], от 91 до 527	131 [98; 317], от 20 до 468	216 [159; 384], от 84 до 456	0,145
<i>Частота височной мышцы</i>					
Левая сторона	176 [122; 293], от 52 до 692	174 [124; 215], от 87 до 458	145 [97; 275], от 52 до 692	220 [155; 372], от 112 до 496	0,044

Анализ работы мышц шейно-воротниковой зоны показал статистически значимые различия в виде разных показателей по изучаемым параметрам «Амплитуда», «Частота» справа и слева во второй

группе ($p < 0,040$) по сравнению с первой, что позволяет сделать вывод о асимметрии работы мышц шейно-воротниковой зоны у пациентов с патологией в шейном отделе позвоночника (табл. 4, 5).

Таблица 4

Показатели электромиографии грудино-ключично-сосцевидной мышцы всех групп по параметру «Амплитуда», «Частота», абс. (%) Median [25 %; 75 %], от Minimum до Maximum

Characteristic	Overall, N = 60	1, N = 20	2, N = 20	3, N = 20	p-value
<i>Амплитуда грудино-ключично-сосцевидной мышцы</i>					
Правая сторона	352 [236; 445], от 109 до 1,284	334 [269; 408], от 190 до 753	314 [190; 468], от 109 до 1,109	383 [239; 569], от 142 до 1,284	0,503
<i>Амплитуда грудино-ключично-сосцевидной мышцы</i>					
Левая сторона	320 [235; 414], от 106 до 1,074	320 [269; 381], от 106 до 679	316 [169; 378], от 115 до 612	369 [247; 574], от 151 до 1,074	0,234
<i>Частота грудино-ключично-сосцевидной мышцы</i>					
Правая сторона	184 [120; 267], от 24 до 575	144 [119; 221], от 100 до 424	165 [114; 237], от 32 до 428	246 [182; 361], от 24 до 575	0,089
<i>Частота грудино-ключично-сосцевидной мышцы</i>					
Левая сторона	162 [117; 282], от 24 до 768	140 [115; 178], от 78 до 379	169 [104; 243], от 24 до 768	210 [158; 385], от 44 до 502	0,065

Таблица 5

Показатели электромиографии трапецевидной мышцы всех групп по параметру «Амплитуда», «Частота», абс. (%) Median [25 %; 75 %], от Minimum до Maximum

Characteristic	Overall, N = 60	1, N = 20	2, N = 20	3, N = 20	p-value
<i>Амплитуда трапецевидной мышцы</i>					
Правая сторона	350 [242; 435], от 93 до 1,083	360 [266; 432], от 208 до 619	317 [180; 420], от 93 до 1,083	373 [247; 488], от 166 до 945	0,321
<i>Амплитуда трапецевидной мышцы</i>					
Левая сторона	325 [209; 415], от 90 до 1,160	338 [244; 402], от 196 до 562	228 [171; 342], от 90 до 1,160	384 [249; 514], от 159 до 889	0,040

Окончание табл. 5

Characteristic	Overall, N = 60	1, N = 20	2, N = 20	3, N = 20	p-value
<i>Частота трапецевидной мышцы</i>					
Правая сторона	182 [105; 317], от 44 до 736	143 [110; 220], от 99 до 430	107 [89; 357], от 45 до 736	234 [182; 350], от 44 до 476	0,107
<i>Частота трапецевидной мышцы</i>					
Левая сторона	169 [111; 269], от 56 до 768	144 [105; 170], от 97 до 316	138 [104; 321], от 56 до 768	208 [173; 348], от 56 до 524	0,018

Полученные нами данные по глобальной электромиографии свидетельствуют о том, что изменение биоэлектрической активности в мышцах в виде снижения потенциала работы значительно выше у пациентов с патологией шейного отдела позвоночника.

Стимуляционная электромиография. По данным стимуляционной электромиографии и анализа параметров F волн установлено, статистически значимое

изменение амплитудных показателей с большим количеством выпадов амплитудных компонентов F волн во второй группе ($p < 0,001$). Полученные результаты подтверждают наличие функциональной нестабильности шейного отдела позвоночника. По результатам сенсорных и моторных ответов по периферическим нервам статистически значимых изменений между группами не выявлено (табл. 6, 7).

Таблица 6

Показатели стимуляционной электромиографии n. Ulnaris по изучаемым параметрам «Амплитуда», «Латентность» «F – волна» всех групп», абс. (%) Median [25 %; 75 %], от Minimum до Maximum

Characteristic	Overall, N = 60	1, N = 20	2, N = 20	3, N = 20	p-value
<i>Амплитуда F Ulnaris</i>					
Правая сторона	143 [132; 157], от 0 до 556	143 [136; 153], от 126 до 161	345 [0; 398], от 0 до 556	139 [132; 144], от 125 до 153	0,105
<i>Амплитуда F Ulnaris</i>					
Левая сторона	148 [129; 160], от 0 до 549	132 [128; 150], от 114 до 159	310 [0; 392], от 0 до 549	149 [144; 156], от 123 до 162	0,043
<i>Латентность F Ulnaris</i>					
Правая сторона	26 [24; 27], от 21 до 29	23 [22; 25], от 21 до 27	27 [26; 28], от 22 до 29	27 [26; 27], от 24 до 29	<0,001
<i>Латентность F Ulnaris</i>					
Левая сторона	26 [24; 27], от 18 до 30	25 [22; 27], от 18 до 29	26 [24; 27], от 19 до 30	26 [25; 27], от 23 до 29	0,274

Таблица 7

Показатели стимуляционной электромиографии n. Medianus по изучаемым параметрам «Амплитуда», «Латентность», «F – волн» всех групп», абс. (%) Median [25 %; 75 %], от Minimum до Maximum

Characteristic	Overall, N = 60	1, N = 20	2, N = 20	3, N = 20	p-value
<i>Амплитуда F Medianus</i>					
Правая сторона	147 [131; 169], от 0 до 420	134 [126; 145], от 115 до 170	175 [50; 223], от 0 до 420	155 [145; 165], от 135 до 210	0,013
<i>Амплитуда F Medianus</i>					
Левая сторона	148 [134; 160], от 0 до 450	136 [129; 144], от 118 до 165	175 [74; 270], от 0 до 450	153 [147; 156], от 134 до 180	0,017
<i>Латентность F Medianus</i>					
Правая сторона	26 [24; 27], от 22 до 31	27 [25; 27], от 22 до 30	26 [25; 27], от 22 до 31	25 [24; 27], от 22 до 28	0,597
<i>Латентность F Medianus</i>					
Левая сторона	26 [24; 28], от 22 до 31	26 [22; 28], от 22 до 30	27 [26; 30], от 23 до 31	26 [23; 27], от 22 до 30	0,026

По анализу параметров мигательного рефлекса было установлено достоверное изменение амплитудных показателей и/или полный блок позднего компо-

нента мигательного рефлекса, во второй группе значительно больше ($p < 0,002$), чем в первой и в третьей (табл. 8).

Таблица 8

Показатели параметров «Амплитуда» и «Латентность» мигательного рефлекса R1, R2, R2 (поздний) компонентов всех групп», абс. (%) Median [25 %; 75 %], от Minimum до Maximum

Characteristic	Overall, N = 60	1, N = 20	2, N = 20	3, N = 20	p-value ²
Мигательный рефлекс Латентность R1 (ранний)					
Правая сторона	11 [10; 11], от 5 до 17	11 [11; 11], от 10 до 12	10 [9; 11], от 5 до 17	10 [10; 11], от 9 до 12	0,059
<i>Мигательный рефлекс Латентность R2 (ранний)</i>					
Правая сторона	31 [28; 33], от 22 до 44	31 [27; 32], от 22 до 35	29 [27; 35], от 23 до 44	32 [30; 33], от 27 до 35	0,258
<i>Мигательный рефлекс Латентность R2 (поздний)</i>					
Правая сторона	32 [28; 33], от 15 до 39	33 [32; 34], от 29 до 35	28 [24; 31], от 15 до 36	31 [28; 34], от 26 до 39	0,002
<i>Мигательный рефлекс Амплитуда R1 (ранний)</i>					
Правая сторона	92 [89; 116], от 27 до 380	92 [89; 96], от 85 до 249	128 [64; 263], от 27 до 380	91 [90; 92], от 77 до 97	0,514
<i>Мигательный рефлекс Амплитуда R2 (ранний)</i>					
Правая сторона	105 [98; 131], от 0 до 690	110 [101; 119], от 89 до 400	166 [69; 344], от 0 до 690	101 [99; 106], от 92 до 115	0,251
<i>Мигательный рефлекс Амплитуда R2 (поздний)</i>					
Правая сторона	101 [97; 120], от 0 до 968	101 [98; 120], от 90 до 348	119 [0; 353], от 0 до 968	101 [98; 105], от 95 до 113	0,725
<i>Мигательный рефлекс Латентность R1 (ранний)</i>					
Левая сторона	10 [9; 11], от 5 до 13	10 [10; 11], от 9 до 12	9 [8; 10], от 5 до 12	11 [10; 11], от 10 до 13	<0,001
<i>Мигательный рефлекс Латентность R2 (ранний)</i>					
Левая сторона	30 [29; 32], от 0 до 35	31 [29; 32], от 27 до 35	30 [28; 32], от 0 до 35	30 [29; 31], от 26 до 35	0,709
<i>Мигательный рефлекс Латентность R2 (поздний)</i>					
Левая сторона	30 [27; 32], от 0 до 35	30 [29; 32], от 27 до 34	27 [25; 32], от 0 до 35	31 [29; 32], от 25 до 34	0,100
<i>Мигательный рефлекс Амплитуда R1 (ранний)</i>					
Левая сторона	95 [87; 116], от 0 до 929	95 [89; 107], от 86 до 230	123 [78; 223], от 0 до 929	93 [89; 96], от 87 до 114	0,309
<i>Мигательный рефлекс Амплитуда R2 (ранний)</i>					
Левая сторона	101 [90; 162], от 0 до 915	108 [98; 135], от 89 до 315	334 [49; 423], от 0 до 915	92 [89; 100], от 86 до 130	0,032
<i>Мигательный рефлекс Амплитуда R2 (поздний)</i>					
Левая сторона	105 [96; 133], от 0 до 566	117 [109; 133], от 95 до 216	121 [0; 272], от 0 до 566	100 [96; 103], от 89 до 112	0,022

Анализ показателей игольчатой электромиографии определил статистически значимые результаты у пациентов второй группы ($p < 0,001$) в виде спонтанной активности – потенциал фибрилляции и положительно острые волны, что говорит в пользу денервационных изменений в исследуемых мышцах. В ряде случаев наблюдали миопатические паттерны (патологическая коак-

тивация мышц). Регистрация потенциала двигательных единиц (ПДЕ) была с увеличением и в ряде случаев с уменьшением. Результаты игольчатой электромиографии позволили подтвердить связь влияния патологического состояния шейного отдела позвоночника на денервацию жевательных мышц. Было выявлено, что у пациентов с патологией шейного отдела определялась высокая

встречаемость денервационных изменений мышц, что позволяет говорить о нарушении нервно-мышечной проводимости у данной группы пациентов. Встречаемость спонтанной активности в изучаемых мышцах у пациентов второй группы также сопряжена с нестабильностью

шейного отдела позвоночника. По результатам нашего исследования основным фактором изменения биоэлектрической активности в мышцах у пациентов с нестабильностью шейного сегмента позвоночника являются нарушения в виде денервации (табл. 9).

Таблица 9

Показатель «Спонтанная активность» по игольчатой электромиографии (ИЭМГ) у обследуемых, абс. (%) Median [25 %; 75 %], от Minimum до Maximum

Characteristic	Overall, N = 60	1, N = 20	2, N = 20	3, N = 20	p-value2
<i>ИЭМГ Спонтанная активность т. masseter. Правая сторона</i>					
0	42 (70)	18 (90)	4 (20)	20 (100)	<0,001
1	18 (30)	2 (10)	16 (80)	0 (0)	
<i>ИЭМГ Спонтанная активность т. masseter. Левая сторона</i>					
0	49 (82)	20 (100)	9 (45)	20 (100)	<0.001
1	11 (18)	0 (0)	11 (55)	0 (0)	
<i>ИЭМГ Спонтанная активность т. Temporalis. Правая сторона</i>					
0	49 (82)	20 (100)	9 (45)	20 (100)	<0,001
1	11 (18)	0 (0)	11 (55)	0 (0)	
<i>ИЭМГ Спонтанная активность т. Temporalis. Левая сторона</i>					
0	51 (85)	20 (100)	11 (55)	20 (100)	<0,001
1	9 (15)	0 (0)	9 (45)	0 (0)	
<i>ИЭМГ Спонтанная активность т. St.cl.m. Правая сторона</i>					
0	46 (77)	19 (95)	7 (35)	20 (100)	<0,001
1	14 (23)	1 (5.0)	13 (65)	0 (0)	
<i>ИЭМГ Спонтанная активность т. St.cl.m. Левая сторона</i>					
0	49 (82)	20 (100)	9 (45)	20 (100)	<0,001
1	11 (18)	0 (0)	11 (55)	0 (0)	
<i>ИЭМГ Спонтанная активность т. Trapezius. Правая сторона</i>					
0	54 (90)	20 (100)	14 (70)	20 (100)	0,002
1	6 (10)	0 (0)	6 (30)	0 (0)	
<i>ИЭМГ Спонтанная активность т. Trapezius. Левая сторона</i>					
0	54 (90)	20 (100)	14 (70)	20 (100)	0,002
1	6 (10)	0 (0)	6 (30)	0 (0)	

Для комплексного обследования пациентов с дисфункцией ВНЧС и разработки адекватного плана лечения необходимо включение в практику врача стоматолога исследование шейного сегмента в качестве дополнительного метода диагностики дисфункций ВНЧС. В комплекс диагностических мероприятий при обследовании пациентов с дисфункцией ВНЧС должен быть включен мигательный рефлекс, позволяющий оценить нервно-мышечную передачу импульса по нервам, мышцам и оценить уровень передачи нервного импульса по рефлекторной дуге. Полученные данные необходимо учитывать при определении плана лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патология шейного отдела позвоночника сопряжена с денервационными изменениями жевательной мускулатуры, мышц шеи и плечевого пояса. Денервационные изменения перечисленных мышц, в частности, жевательных, сопряжены с изменением динамических параметров, приводящих к дисфункции ВНЧС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Амхадова М.А., Абдурахманова М.Ш., Амхадов И.С., Хамраев Т.К. Клинико-рентгенологические особенности диагностики дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Российский стоматологический журнал.* 2020;24:87–97.

2. Абдурахманова М.Ш., Амхадова М.А., Кхир Бек М., Писсаренко И.К. Аналитическая оценка современных методов диагностики височно-нижнечелюстных расстройств. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2020;4:74–82.

3. Fernández-de-las-Penas C., Svensson P. Myofascial Temporomandibular Disorder. *Current Rheumatology Reviews*. 2016;12(1):40–54.

4. Абдурахманова М.Ш., Амхадова М.А., Кхир Бек М. Алгоритм диагностики при височно-нижнечелюстных расстройствах. *Новые технологии в стоматологии*. 2021:8–12.

5. Амхадова М.А., Кхир Бек М., Абдурахманова М.Ш., Батырбекова Ф.Р., Хулаев И.В. Комплексный подход к диагностике мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2022;3:5–11.

6. Fink M., Tschernitschek H., Stiesch-Scholz M. Asymptomatic cervical spine dysfunction (CSD) in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Cranio*. 2002;20(3):192–197.

7. Кхир Бек М., Мамедова Л.А., Ефимович О.И. Использование компьютерной стабиллографии и нейрофизиологических методов исследования в диагностике постуральных и денервационных нарушений при пародонтите. *Возможности стоматологии сегодня*. 2016;2:14–21.

8. Постников М.А., Трунин Д.А., Габдрафиков Р.Р., Панкратов Е.А., Булычева Е.А. Диагностика дисфункций ВНЧС и планирование комплексного стоматологического лечения на клиническом примере. *Институт стоматологии*. 2018;3:78–81.

9. Cortese S., Mondello A., Galarza R., Biondi A. Postural alterations as a risk factor for temporomandibular disorders. *Acta Odontologica Latinoamericana*. 2017;30(2):57–61.

10. Kielnar R., Mika A., Bylina D., Sołtan J., Stolarczyk A., Pruszczyński B. et al. The influence of cervical spine rehabilitation on bioelectrical activity (sEMG) of cervical and masticatory system muscles. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250746. doi: 10.1371/journal.pone.0250746.

11. Шатров И.М., Жолудев С.Е. Электромиографическая оценка реакции жевательных и височных мышц на нагрузку как показатель функциональной адаптации зубочелюстной системы. *Проблемы стоматологии*. 2016;1:103–109.

REFERENCES

1. Amkhadova M.A., Abdurakhmanova M.S., Amkhadov I.S., Khamraev T.K. Clinical and radiological features

of diagnosis of temporomandibular joint dysfunction. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal*. 2020;24:87–97. (In Russ.).

2. Abdurakhmanova, M.Sh., Amkhadova M.A., Khir Bek M., Pissarenko I.K. Analytical assessment of modern diagnostic methods for temporomandibular disorders. *Vestnik posle diplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya = Bulletin of Postgraduate Education in healthcare*. 2020;4:74–82. (In Russ.).

3. Fernández-de-las-Penas C., Svensson P. Myofascial Temporomandibular Disorder. *Current Rheumatology Reviews*. 2016;12(1):40–54.

4. Abdurakhmanova M.Sh., Amkhadova M.A., Khir Bek M. Diagnostic algorithm for temporomandibular disorders. *Novye tekhnologii v stomatologii = New technologies in dentistry*. 2021:8–12. (In Russ.).

5. Amkhadova M.A., Khir Bek M., Abdurakhmanova M.Sh., Batorybekova F.R., Khulaev I.V. An integrated approach to the diagnosis of musculoskeletal dysfunction of the temporomandibular joint. *Gospital'naya meditsina: nauka i praktika = Hospital medicine: science and practice*. 2022;3:5–11. (In Russ.).

6. Fink M., Tschernitschek H., Stiesch-Scholz M. Asymptomatic cervical spine dysfunction (CSD) in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Cranio*. 2002;20(3):192–197.

7. Kheer Bek M., Mammadova L.A., Efimovich O.I. The use of computer stabilography and neurophysiological research methods in the diagnosis of postural and denervation disorders in periodontitis. *Vozmozhnosti stomatologii segodnya = Possibilities of dentistry today*. 2016;2:14–21. (In Russ.).

8. Postnikov M.A., Trunin D.A., Gabdrifikov R.R., Pankratov E.A., Bulycheva E.A. Diagnosis of TMJ dysfunctions and planning of comprehensive dental treatment using a clinical example. *Institut stomatologii = The Dental Institute*. 2018;3:78–81. (In Russ.).

9. Cortese S., Mondello A., Galarza R., Biondi A. Postural alterations as a risk factor for temporomandibular disorders. *Acta Odontologica Latinoamericana*. 2017;30(2):57–61.

10. Kielnar R., Mika A., Bylina D., Sołtan J., Stolarczyk A., Pruszczyński B. et al. The influence of cervical spine rehabilitation on bioelectrical activity (sEMG) of cervical and masticatory system muscles. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250746. doi: 10.1371/journal.pone.0250746.

11. Shatrov I.M., Zholudev S.E. Electromyographic assessment of the reaction of the masticatory and temporal muscles to stress as an indicator of the functional adaptation of the maxillary system. *Problemy stomatologii = Actual Problems in Dentistry*. 2016;1:103–109. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Меседо Шехахмедовна Абдурахманова – ассистент кафедры хирургической стоматологии и имплантологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; ✉ abdurahmaova.mesedo@mail.ru

Малкан Абдрашидовна Амхадова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и имплантологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; amkhadova@mail.ru

Амина Кхир Бек – Российский университет медицины имени А.С. Семашко, Москва, Россия; aminakhirb@gmail.com

Марьям Абуевна Джабраилова – ассистент кафедры хирургической стоматологии и имплантологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; maryam9191@bk.ru

Статья поступила в редакцию 29.01.2025, одобрена после рецензирования 12.05.2025, принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Mesedo Sh. Abdurakhmanova – Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Implantology, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; ✉ abdurahmaova.mesedo@mail.ru

Malkan A. Amkhadova – MD, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Implantology, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; amkhadova@mail.ru

Amina Khir Bek – Semashko Russian University of Medicine, Moscow, Russia; aminakhirb@gmail.com

Maryam A. Dzhabrailova – Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Implantology, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; maryam9191@bk.ru

The article was submitted 29.01.2025; approved after reviewing 12.05.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Потребление антимикробных препаратов в стационарах Калининграда: результаты проекта GLOBAL-PPS 2021

А.А. Цапкова, Л.В. Михайлова, Н.О. Крюкова ✉, В.В. Рафальский, Е.В. Русина, С.В. Корнев

Балтийский федеральный университет имени И. Канта, Калининград, Россия

Аннотация. Для улучшения практики применения антимикробных препаратов (АМП) рекомендуется регулярно проводить одномоментные исследования применения АМП, составлять индивидуальный план коррекции нерационального использования АМП в отдельных ЛПУ и осуществлять контроль эффективности внедренных мер. **Материалы и методы.** В рамках проекта GLOBAL-PPS проводилось исследование применения АМП в трех ЛПУ Калининграда в сентябре-декабре 2021 г. В ходе исследования изучали классы назначаемых АМП, характер терапии (эмпирический или этиотропный), соответствие назначения результатам микробиологического исследования и клиническим рекомендациям. **Результаты.** В среднем АМП получали 43,7 % пациентов в исследованных стационарах. Установлено, что самым назначаемым классом АМП являлись цефалоспорины III поколения. Наиболее частыми биомаркерами бактериальной инфекции в стационарах являлись С-реактивный белок и лейкоцитоз крови. АМП в режиме этиотропной терапии получали от 0 до 8,5 % пациентов. В медицинской документации не всегда присутствует обоснование назначения АМП, часто отсутствует документирование сроков отмены/смены АМП.

Ключевые слова: антимикробные препараты, антимикробная терапия, резистентность микроорганизмов, одномоментное исследование, фармакоэпидемиология

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-58-64>

Antimicrobial consumption in hospitals in Kaliningrad: results of the GLOBAL-PPS 2021 project

A.A. Tsapkova, L.V. Mikhailova, N.O. Kryukova ✉, V.V. Rafalsky, E.V. Rusina, S.V. Korenev

I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Abstract. To improve the practice of use antimicrobial drugs (AMD) it is necessary to conduct point prevalence surveys with a certain frequency, draw up an individual plan for correcting deficiencies and monitor the effectiveness of implemented measures. **Materials and methods:** Global Point Prevalence Survey (Global-PPS) was conducted on September-December 2021 in three hospitals in Kaliningrad. Were studied the class of AMD, the empirical or targeted use of antimicrobials, the compliance of the prescription with the results of microbiological research and clinical recommendations. **Results:** AMD was received by 43.7 % of patients. The most frequently prescribed class of AMD was cephalosporins of the third generation. The most frequent biomarkers of bacterial infection were C-reactive protein and blood leukocytosis. From 0 to 8.5 % of patients received an antimicrobial drug as a targeted therapy. The medical records do not always contain a justification for the prescription of AMD, and there is often no documentation of the timing of cancellation/change of AMD.

Keywords: antimicrobials, antimicrobial therapy, microbial resistance, point prevalence study, pharmacoepidemiology

С началом использования антимикробных препаратов (АМП) существенно снизились заболеваемость и смертность, связанные с бактериальными инфекциями. Однако очень быстро стала развиваться устойчивость к АМП, что было вызвано их нерациональным применением: назначением при отсутствии показаний, использованием неверно выбранной дозы АМП или низкой комплаентностью пациентов к терапии [1]. Основной стратегией сдерживания резистентности микроорганизмов является содействие рациональному применению АМП: наблюдение за использованием АМП, мониторинг за появлением и распространением

резистентных штаммов микроорганизмов. Эти мероприятия позволяют разработать меры для обеспечения надлежащего применения АМП. Мониторинг использования АМП особенно важен для стационаров, так как показано, что это одна из самых часто назначаемых групп лекарственных препаратов, объем их использования в стационарах составляет около 20 % от числа назначаемых лекарств [2]. Удобным и недорогим методом изучения применения АМП в стационарах являются одномоментные фармакоэпидемиологические исследования. За последние три десятилетия было проведено значительно количество подобных

исследований, однако методологические различия между ними затрудняют проведение сравнения между странами [3, 4].

Крупным международным проектом, целью которого является сравнительная оценка потребления АМП в разных странах, является исследование «The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance» (GLOBAL-PPS). Global-PPS с помощью облачных технологий объединяет в международную исследовательскую сеть стационары, которые предоставляют собранные данные для оценки и сравнения количественных и качественных показателей потребления АМП и антибиотикорезистентности [5]. Данный проект позволяет получить информацию об особенностях применения АМП у пациентов в стационаре, а также выявить проблемы на уровне каждого лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) для дальнейшего составления индивидуального плана по улучшению практики применения АМП и осуществления контроля эффективности внедренных мер. Проект был организован в 2014 г., с 2015 г. Российская Федерация также активно принимала в нем участие. К концу 2018 г. протокол данного исследования был реализован в более чем 700 стационарах в более чем 70 странах [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение локальной практики применения АМП на базе трех ЛПУ Калининградской области и сравнении с данными по РФ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор данных проводился в трех стационарах города Калининграда в период с сентября по декабрь 2021 г. ЛПУ для соблюдения конфиденциальности обозначены номерами от 1 до 3. ЛПУ № 1 и 2 включают в себя только отделения для взрослого населения, а ЛПУ № 3 имеет в своей структуре два педиатрических отделения. ЛПУ № 3 в период проведения исследования был реформирован для лечения новой коронавирусной инфекции (НКИ). Данные о практике назначения АМП собирались во всех отделениях каждого стационара, сбор данных в одном отделении проводился в течение одного дня. Изучались характеристики отделения, общее количество коек и госпитализированных пациентов. Анализировались все карты госпитализированных пациентов, отбирались и тщательно анализировались карты пациентов, получавших АМП с целью профилактики или лечения на момент исследования.

Протокол исследования, результаты предыдущих исследований, проведенных в РФ и других странах, представлены на сайте проекта: www.global-pps.com. Согласно протоколу исследования GLOBAL-PPS критериями качества антимикробной терапии (АМТ) были выбраны следующие параметры:

1. Наличие обоснования назначения АМП в медицинской документации.
2. Соответствие назначения имеющимся клиническим рекомендациям.
3. Документирование даты отмены или смены АМП.
4. Назначение АМП на основании биомаркеров.
5. Выбор АМП на основании данных бактериологического исследования.

Все три стационара были зарегистрированы на портале исследования www.global-pps.com. Данные вносились в базу данных проекта согласно протоколу исследования. После окончания сроков исследования данные были подтверждены и финализированы, после чего проектной командой были предоставлены отчеты по каждому стационару, в которых изложены статистические данные ЛПУ, а также общие данные по стране. Анализ данных проводился в программе MS Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общее число обследованных отделений и количество включенных пациентов представлено в табл. 1. В связи с особенностями внутреннего документооборота в ЛПУ № 1 в отчет не включены данные по ОРИТ.

Таблица 1

Характеристика обследованных лечебных учреждений, n

Характеристики	ЛПУ № 1	ЛПУ № 2	ЛПУ № 3
Число отделений в ЛПУ	6	27	12
Терапевтические отделения	1	10	5
Хирургические отделения	5	13	4
ОРИТ	0	4	1
Педиатрические отделения	0	0	2
Общее число пациентов, включенных в исследование	186	745	186
Бактериологическая лаборатория	нет	есть	есть

Во всех стационарах число пациентов, получающих АМП, был выше в отделениях хирургического профиля и отделениях реанимации и интенсивной терапии (табл. 2).

Наиболее часто назначаемыми АМП в исследуемых стационарах стали цефалоспорины III поколения (ЦС III), за исключением ЛПУ № 3, где лидирующую позицию заняли фторхинолоны (ФХ), а ЦС III заняли второе место. В ЛПУ № 1 второе место по частоте назначений заняли ФХ, в ЛПУ № 2 – ингибиторозащищенные

пенициллины (ИЗП). Третьими по частоте стали в ЛПУ № 1 – производные имидазола, в ЛПУ № 2 – ФХ, в ЛПУ № 3 – карбапенемы. В РФ самыми часто назначаемыми АМП оказались ЦС III, ФХ заняли второе место, а третьими по частоте назначений стали ИЗП (табл. 3).

При анализе структуры диагнозов, было выявлено, что в ЛПУ № 1 АМП были назначены для лечения пиелонефрита (75 %) и цистита (25 %), в ЛПУ № 3 ведущими диагнозами были коронавирусная инфекция (58,7 %) и пневмония (41,3 %). Перечень диагнозов был обширнее в ЛПУ № 2 и помимо ранее упомянутых заболеваний (коронавирусная инфекция – 11,9 %, пневмония – 11,9 %, пиелонефрит – 5,9 %), включал в себя инфекции кожи и мягких тканей (17,8 %), бронхит (3,4 %), желудочно-кишечные инфекции (3,4 %), лихорадку неясного генеза (3,4 %) и другие (23,7 %).

Установлено, что наиболее частым биомаркером, используемым для верификации бактериальной инфекции, явились: в ЛПУ № 3 С-реактивный белок, в ЛПУ № 1 и № 2 лейкоцитоз крови. Прокальцитонин в качестве критерия для начала АМТ использовался реже всего.

Таблица 2

Число пациентов, получающих АМП в отделениях различного профиля в ЛПУ Калининградской области и в Российской Федерации в целом, %/n

Отделения	ЛПУ № 1	ЛПУ № 2	ЛПУ № 3	РФ*
Общее число пациентов, получающих АМП	41,4/186	45,1/745	44,7/170	36,2/1980
Терапевтические отделения	38,3/47	12,0/216	46,2/52	22,0/728
Хирургические отделения	42,4/139	68,2/396	31,9/69	45,3/1028
ОРИТ	–	75,9/29	100/16	86,5/52
Отделения пульмонологии	–	53,1/32	93,3/15	53,7/82
Отделения онкогематологии	–	1,4/72	0/18	1,1/90

* Данные по РФ получены из предоставленных отчетов проектной команды GLOBAL-PPS за 2021 г.

Таблица 3

Частота назначения разных групп АМП в ЛПУ Калининградской области и в Российской Федерации в целом, %

Группа АМП	ЛПУ № 1 (n = 96)	ЛПУ № 2 (n = 448)	ЛПУ № 3 (n = 136)	РФ* (n = 922)
Пенициллины	–	1,3	2,2	1,0
ИЗП	–	9,4	2,9	7,7
Цефалоспорины I поколения	–	3,8	–	2,4
Цефалоспорины III поколения	75,0	61,2	22,8	54,3
Цефалоспорины IV поколения	–	4,2	5,1	4,2
Карбапенемы	–	3,8	11,8	5,5
Макролиды	–	1,6	4,4	1,6
Линкозамиды	–	0,9	–	0,7
Аминогликозиды	3,1	1,8	2,2	2,0
Фторхинолоны	10,4	5,4	27,2	11,0
Гликопептидные антибиотики	1,0	1,1	1,5	1,4
Полимиксины	–	0,2	–	0,1
Производные имидазола (ПИ)	7,3	4,7	8,8	5,1
Другие АМП	–	0,7	10,3	1,8

* Данные по РФ получены из предоставленных отчетов проектной команды GLOBAL-PPS за 2021 г.

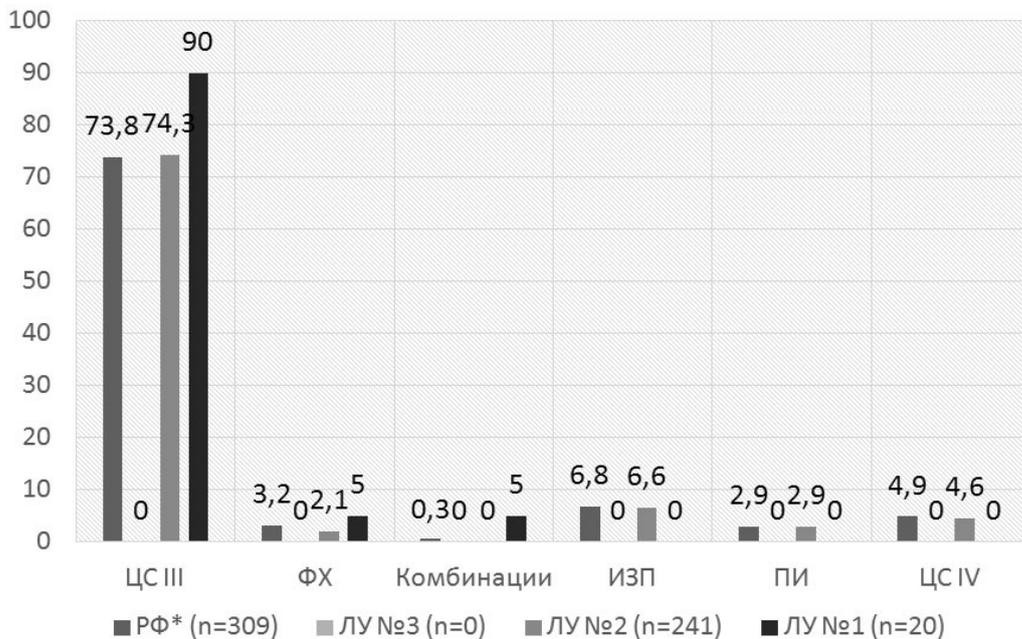
С целью антибиотикопрофилактики в ЛПУ № 2, как и в целом в России, АМП назначались чаще в отделениях хирургического профиля – 99,6 и 92,3 % соответственно. Однако в ЛПУ № 1 частота использования АМП с целью профилактики была выше в терапевтических отделениях и составила 55,6 %. В ЛПУ № 3 назначений АМП для профилактических целей зарегистрировано не было. Препаратами выбора для проведения периперационной профилактики были ЦС III

(рис. 1). При этом длительность данной профилактики в ЛПУ № 1 в 100 % случаев составила больше одного дня. В ЛПУ № 2 периперационная профилактика длилась больше одного дня в 70 % случаев, в 1 % случаев ее длительность составила один день, а в 29 % это было однократное введение.

В ходе исследования были собраны данные о этиотропном назначении АМП. Наиболее высокий процент этиотропного назначения АМП был в ЛПУ № 2,

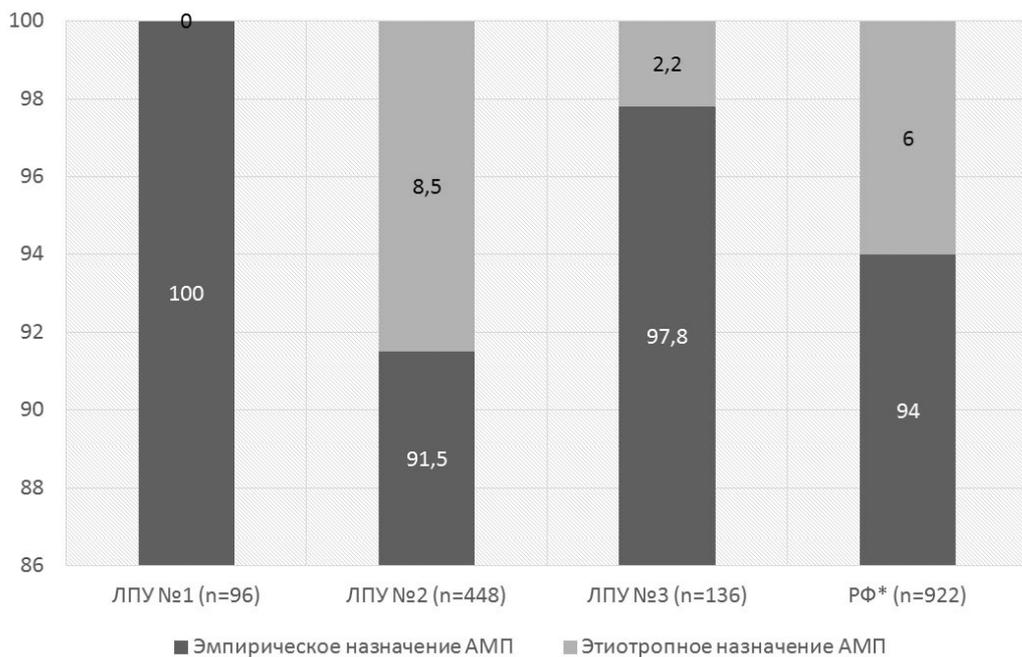
он составил 8,5 %. В ЛПУ № 1 все 100 % назначений были эмпирическими. В ЛПУ № 3 этиотропная анти-микробная терапия проводилась у 2,2 % пациентов. В России доля этиотропного назначения АМП соста-

вила 6 % (рис. 2), при этом доля назначений, основанных на данных микробиологической лаборатории, составил 0 % в ЛПУ № 1, 15,1 % в ЛПУ № 2, 3,3 % в ЛПУ № 3, что в среднем сравнимо с данными по РФ – 7,7 %.



* Данные по РФ получены из предоставленных отчетов проектной команды GLOBAL-PPS за 2021 г.

Рис. 1. Группы АМП, назначаемые с целью хирургической профилактики, в ЛПУ Калининградской области и в Российской Федерации в целом, %



* Данные по РФ получены из предоставленных отчетов проектной команды GLOBAL-PPS за 2021 г.

Рис. 2. Частота эмпирического и этиотропного назначения АМП в ЛПУ Калининградской области и в Российской Федерации в целом, %

Для оценки качества использования АМП были собраны данные: 1) обоснование назначения АМП в медицинской документации, 2) соответствие клиническим рекомендациям и 3) наличие даты отмены или смены АМП в истории болезни. В ЛПУ № 1 обоснование назначения присутствовало в 95,4 % случаях терапевтических назначений и в 87,1 % хирургических, показатель соответствия рекомендациям составил 80,9 % в терапевтических отделениях и в 66,7 % в хирургических, а дата отмены/смены препарата указана была в 78,5 % назначениях терапевтического профиля и в 48,4 % назначений хирургического профиля. В ЛПУ № 2 собраны следующие данные: обоснование назначения – 81,7 % терапевтические отделения и 88,1 % хирургические, соответствие рекомендациям – 75 % у терапевтического направления и 97,6 % у хирургического, дата отмены/смены ЛП – 78,3 % у терапевтических назначений и 84,6 % у хирургических. Кроме того, в отделениях реанимации ЛПУ № 2 во всех случаях применения АМП было указано обоснование для назначения и все назначения соответствовали клиническим рекомендациям, при этом отметка о дате отмены или смены препарата во многих случаях отсутствовала (данный показатель составил всего 39,5 %) В ЛПУ №3 в связи с реформированием госпиталя данные предоставлены только для терапевтических назначений. Показатель наличия обоснования назначения антибиотикотерапии составил 93,4 %, соответствие рекомендациям – 98,1 %, а дата отмены или смены препарата была указана только в 8,1 % случаях.

В России в целом обоснование назначений встречалось одинаково часто как в документах пациентов терапевтического, так и хирургического профиля, 90,3 и 90,8 % соответственно. При этом соответствие клиническим рекомендациям чаще всего было выявлено в терапевтических отделениях, 80,7 %, а реже – в отделениях реанимации, 68 %. Дата отмены АМП у пациентов хирургических отделений была зафиксирована в 76,1 % случаев, у пациентов терапевтических отделений – в 40,8 % и самый худший показатель был в ОРИТ, который составил 31,3 %.

Полученные нами результаты свидетельствуют об относительно высокой частоте использования системных АМП в исследуемых стационарах Калининграда, если сравнивать с данными по стране в целом (41,4–44,7 против 36,2 %). На первом месте по потреблению АМП предсказуемо оказались отделения реанимации, где АМП получают до 100 % пациентов.

Выявлено, что наиболее часто используемой группой АМП в стационарах Калининградской области и в России в целом являются цефалоспорины III поколения. Такое широкое применение цефалоспоринов, особенно III поколения, несет высокий риск селекции резистентности как у патогенных бактерий, так и у колонизирующей микрофлоры [6]. Кроме того, ЦС III широко применяли не только с лечебной, но и с профилактической целью. Известно, что использование

ЦС III в рамках периоперационной антибиотикопрофилактики не рекомендуется в связи отсутствием значимых преимуществ перед цефалоспорины I–II поколений по эффективности и высоким риском селекции резистентности [7]. Не соответствовала стандартам и длительность периоперационной антибиотикопрофилактики. При рекомендованном однократном введении АМП (с введением повторной дозы при длительном оперативном вмешательстве) [7] в подавляющем большинстве случаев профилактика длилась более 1 суток. Подобная практика не только не улучшает эффективность вмешательства, но и сопровождается повышенным риском развития нежелательных лекарственных реакций. Как известно, в настоящее время наибольшее клиническое значение имеет рост резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий к современным цефалоспорином и карбапенемам. Распространенность БЛРС-продуцентов в различных ОРИТ РФ составляет от 10 до 92 % [8]. Таким образом, назначение цефалоспоринов III поколения является нерациональным.

В ЛПУ № 3 чаще всего из АМП назначались ФХ, что может быть связано с оказанием медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией и широким использованием данной фармакологической группы для АМТ при осложненных формах COVID-19. Такая тактика согласуется с практикой назначения АМП по России в целом: отмечено, что к основным системным антибиотикам, назначавшимся пациентам с инфекциями нижних дыхательных путей в отделениях COVID-19 в больницах РФ относятся цефтриаксон (в среднем 31,5 %), левофлоксацин (19,1 %) и цефоперазон/сульбактам (11 %) [9].

Обращает на себя внимание и низкая частота назначения карбапенемов в ЛПУ №1 и ЛПУ № 2 – 0 и 3,8 % соответственно. В ЛПУ № 3 данный показатель составил 11,8 %, а в РФ – 5,5 %. Также стоит отметить крайне низкий процент назначения АМП, обладающих активностью в отношении MRSA, таких как ванкомицин и линезолид, а также препаратов, позволяющих преодолевать резистентность к карбапенемам.

В исследуемых стационарах г. Калининград в медицинской документации не всегда присутствует обоснование назначения АМП (от 81,7 до 100 % исследованных историй болезней), а также часто отсутствует документирование сроков отмены/смены АМП (от 8,1 до 84,6 % историй болезней). Подобные результаты получены и в аналогичных исследованиях в Российской Федерации, в частности, Ю.А. Бельковой и соавторами было выявлено, что наличие обоснования назначений в медицинской документации пациентов в разных регионах РФ регистрировалось в 79–99,4 % случаев. А частота регистрации в медицинской документации сроков отмены/смены АМП в части центров была 90–98,9 %, а в других составила не более 2 % [10]. Устранение установленных недостатков должно стать основными задачами программы оптимизации применения АМП в данных стационарах. Включение информации, обосновывающей назначение АМП и длительность их применения

в медицинскую документацию, позволит снизить долю необоснованных назначений и обеспечит рациональный подход к применению АМП.

В стационарах г. Калининграда в подавляющем большинстве случаев АМП назначали эмпирически (от 91,5 до 100 %), также выявлен низкий показатель назначений АМТ на основании данных микробиологической лаборатории (от 0 до 15,1 %). Отличающиеся значения частоты эмпирической АМТ выявлены в упомянутом ранее исследовании – 48,3–100 % [10]. В то же время прямое сравнение данных нашего исследования с другими исследованиями отечественных авторов имеет некоторые ограничения. В частности, наблюдается разная вариативность данных в исследованиях между отдельными ЛПУ. Так, в стационарах г. Калининграда она была значительно ниже, в то время как в исследовании Ю.А. Бельковой отмечается значительные колебания между отдельными ЛПУ, поэтому более информативным подходом может быть сравнение данных по отдельными ЛПУ.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости оптимизации использования АМП в ЛПУ Калининграда. Повышение доли этиотропной терапии и использование биомаркеров (С-реактивный белок, прокальцитонин) также может быть полезным инструментом оптимизации АМТ.

Таким образом, результаты проекта должны использоваться для выявления внутренних проблем ЛПУ и разработки мероприятий по улучшению практики применения АМП в динамике. Для этого необходимо регулярно проводить повторные одномоментные исследования в стационаре. Стандартизированная процедура проекта GLOBAL-PPS и использование интерактивных систем сбора и анализа данных минимизируют затраты на проведение подобных исследований и позволяют выполнять их регулярно, а также привлекать новые ЛПУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нерациональное использование АМП в стационарах может приводить к неблагоприятным последствиям для отдельного пациента и для общества в целом. Чтобы этого избежать, необходимо стремиться к тому, чтобы врачи располагали информацией о применении АМП в стационаре для своевременной оптимизации АМТ.

С учетом полученных данных в стационарах Калининграда первоочередной коррекции подлежат: необоснованная и неоправданно длительная периоперационная антимикробная профилактика, широкое использование цефалоспоринов III поколения с лечебной и профилактической целью, отсутствие обоснования назначения АМТ и сроков ее смены/отмены в медицинской документации. Кроме того, для оптимизации применения АМП необходимо более широкое использование этиотропной терапии.

Данные, собранные в ходе исследования, могут быть использованы для разработки мер по улучшению качества АМТ, учитывая особенности каждого отдель-

ного стационара. Для оценки эффективности принятых мер по устранению недостатков АМТ рекомендовано повторное участие каждого ЛПУ в подобном проекте.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ghosh D., Veeraghavan B., Elangovan R., Vivekanandan P. Antibiotic Resistance and Epigenetics: More to It than Meets the Eye. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(2):e02225–19. doi: 10.1128/AAC.02225-19.
2. Middleton J. Public health in England in 2016 – the health of the public and the public health system: a review. *British Medical Bulletin.* 2017;121(1):31–46. doi: 10.1093/bmb/2F1dw054.
3. The RAISIN Working Group. “RAISIN” – a national programme for early warning, investigation and surveillance of healthcare-associated infection in France. *Euro Surveill.* 2009;14(46):pii=19408. doi: 10.2807/ese.13.41.19003-en.
4. Reilly J., Stewart S., Allardice G.A., Noone A., Robertson C., Walker A. et al. Results from the Scottish national HAI prevalence survey. *Journal of Hospital Infection.* 2008;69:62–68. doi: 10.1016/j.jhin.2008.02.019
5. Pauwels I., Versporten A., Vermeulen H., Vlieghe E., Goossens H. Assessing the impact of the Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (Global-PPS) on hospital antimicrobial stewardship programmes: results of a worldwide survey. *Antimicrobial Resistance & Infection Control.* 2021;10(1):138. doi: 10.1186/s13756-021-01010-w.
6. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2011;13(4):322–334. EDN OKEJ CZ.
7. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.А. Кубышкина, Р.С. Козлова, Н.Н. Хачатрян. 2-е изд. М.: МАИ, 2015.
8. Avdeev S., Rachina S., Belkova Y., Kozlov R., Versporten A., Pauwels I. et al. On Behalf Of Russian Global-PPS Project Study Group. Antimicrobial Prescribing Patterns in Patients with COVID-19 in Russian Multi-Field Hospitals in 2021: Results of the Global-PPS Project. *Tropical Medicine and Infectious Disease.* 2022;7(5):75. doi: 10.3390/tropicalmed7050075.
9. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(2):147–159. doi: 10.36488/cmac.2019.2.147-159.
10. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Кулешов В.Г., Васильева И.С., Куркова А.А. и др. Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023;25(2):150–158.

REFERENCES

1. Ghosh D., Veeraghavan B., Elangovan R., Vivekanandan P. Antibiotic Resistance and Epigenetics: More

to It than Meets the Eye. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(2):e02225–19. doi: 10.1128/AAC.02225-19.

2. Middleton J. Public health in England in 2016 – the health of the public and the public health system: a review. *British Medical Bulletin.* 2017;121(1):31–46. doi: 10.1093/bmb/bfw054.

3. The RAISIN Working Group. “RAISIN” – a national programme for early warning, investigation and surveillance of healthcare-associated infection in France. *Euro Surveill.* 2009;14(46):pii=19408. doi: 10.2807/ese.13.41.19003-en.

4. Reilly J., Stewart S., Allardice G.A., Noone A., Robertson C., Walker A. et al. Results from the Scottish national HAI prevalence survey. *Journal of Hospital Infection.* 2008;69:62–68. doi: 10.1016/j.jhin.2008.02.019

5. Pauwels I., Versporten A., Vermeulen H., Vlieghe E., Goossens H. Assessing the impact of the Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (Global-PPS) on hospital antimicrobial stewardship programmes: results of a worldwide survey. *Antimicrobial Resistance & Infection Control.* 2021;10(1):138. doi: 10.1186/s13756-021-01010-w.

6. Kozlov R.S., Golub A.V. Antimicrobial Stewardship as a Renaissance of the ‘Golden Age’ of Antibiotics. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2011;13(4):322–334. EDN OKEJ CZ. (In Russ).

7. Surgical infections of the skin and soft tissues: Russian national recommendations. B.R. Gel’fanda, V.A. Kubyschkina, R.S. Kozlova, N.N. Khachatryan (Eds.). 2nd edition. Moscow; MAI, 2015. (In Russ).

8. Avdeev S., Rachina S., Belkova Y., Kozlov R., Versporten A., Pauwels I. et al. On Behalf Of Russian Global-PPS Project Study Group. Antimicrobial Prescribing Patterns in Patients with COVID-19 in Russian Multi-Field Hospitals in 2021: Results of the Global-PPS Project. *Tropical Medicine and Infectious Disease.* 2022;7(5):75. doi: 10.3390/tropicalmed7050075.

9. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shajdullina E.R., Mikotina A.V. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON 2015–2016”. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(2):147–159. (In Russ) doi: 10.36488/emac.2019.2.147-159.

10. Belkova YU.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Kuleshov V.G., Vasilieva I.S., Kurkova A.A. et al. Point prevalence multicenter survey of antimicrobial consumption in Russian hospitals: results of the Global-PPS 2021. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2023;25(2):150–158. (In Russ).

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

Информация об авторах

Алина Андреевна Цапкова – врач клинический фармаколог Центра клинических исследований, Балтийский федеральный университет имени И. Канта, Калининград, Россия; alina.tsapkova@inbox.ru

Лариса Викторовна Михайлова – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой терапии онко «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», Балтийский федеральный университет имени И. Канта, Калининград, Россия; mihalysa@mail.ru

Надежда Олеговна Крюкова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фундаментальной медицины онко «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», Балтийский федеральный университет имени И. Канта, Калининград, Россия; krukovano@yandex.ru

Владимир Витальевич Рафальский – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии онко «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», Балтийский федеральный университет имени И. Канта, Калининград, Россия; v.rafalskiy@mail.ru

Елена Викторовна Русина – старший преподаватель кафедры хирургических дисциплин онко «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», Балтийский федеральный университет имени И. Канта, Калининград, Россия; vrusina@kantiana.ru

Сергей Владимирович Корнев – доктор медицинских наук профессор, директор Высшей школы медицины, Балтийский федеральный университет имени И. Канта, Калининград, Россия; korenevsv@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.03.2024; одобрена после рецензирования 25.02.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alina A. Tsapkova – Clinical Pharmacologist at the Clinical Research Center, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia; alina.tsapkova@inbox.ru

Larisa V. Mikhailova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Therapy at the Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia; mihalysa@mail.ru

Nadezhda O. Kryukova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine at the Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia; krukovano@yandex.ru

Vladimir V. Rafalsky – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy at the Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia; v.rafalskiy@mail.ru

Elena V. Rusina – Senior Lecturer at the Department of Surgical Disciplines at the Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia; vrusina@kantiana.ru

Sergey V. Korenev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Higher School of Medicine, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia; korenevsv@mail.ru

The article was submitted 27.03.2024; approved after reviewing 25.02.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Влияние фармакологической коррекции на формирование морфофункциональных изменений в коре головного мозга и гиппокампе крыс зрелого возраста при моделировании сахарного диабета I-го типа

И.Н. Тюренков, А.В. Смирнов, А.И. Джукеева ✉, М.Р. Экова, Д.А. Бакулин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Целью нашего исследования является характеристика особенностей экспрессии Nf-kB в первичной соматосенсорной коре (ПСК) головного мозга и гиппокампе при диабетической энцефалопатии (ДЭ). На основе результатов иммуногистохимического исследования ПСК были обнаружены следующие различия между интактными животными и группой сахарного диабета I-го типа (СД1) без лечения: в группе СД1 без лечения экспрессия иммунореактивного материала (ИРМ) Nf-kB в ПСК обнаруживалась преимущественно в ядрах поврежденных нейронов, в гиппокампе наблюдалась слабо выраженная экспрессия в цитоплазме перикарионов нейронов. Экспрессия ИРМ Nf-kB в аксонах нейронов, расположенных вертикально, была обнаружена у интактных животных в ПСК. В группе СД1 без лечения не было обнаружено экспрессии Nf-kB в вертикальных отростках нейронов ПСК.

Ключевые слова: сахарный диабет, Nf-kB, кора головного мозга, гиппокамп

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 24-25-00247.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-65-71>

Effect of pharmacological correction on morphofunctional changes in the cerebral cortex and hippocampus of mature rats in the modelling of type I diabetes mellitus

I.N. Tyurenkov, A.V. Smirnov, A.I. Dzhukeeva ✉, M.R. Ekova, D.A. Bakulin

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Objective. The aim of our study is to characterize the features of Nf-kB expression in the primary somatosensory cortex (PSC) of the brain and the hippocampus in diabetic encephalopathy (DE). Based on the results of an immunohistochemical study of the PSC cortex, the following differences were found between intact animals and the group of type 1 diabetes mellitus (DM1) without treatment: in the group of type 1 diabetes without treatment, the expression of the immunoreactive material (IRM) Nf-kB in the PSC was found mainly in the nuclei of damaged neurons, weakly expressed in the hippocampus expression in the cytoplasm of pericaryons of neurons. The expression of IRM Nf-kB in the axons of neurons located vertically was found in intact animals in the PSC. In the group of DM1 without treatment, no expression of Nf-kB was found in the vertical processes of PSC neurons.

Keywords: diabetes mellitus, Nf-kB, cerebral cortex, hippocampus

Funding: The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00247.

Сахарный диабет – одна из самых распространенных нозологий среди хронических заболеваний. По прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), в настоящее время число больных с установленным диагнозом «Сахарный диабет» в возрастном диапазоне 20–80 лет равно 537 млн человек. В будущем эта цифра будет неуклонно расти, и к 2045 г. количество больных сахарным диабетом (СД) превысит 783 млн. По мере прогрессирования заболевания растет и распространенность его осложнений, что в последующем будет являться основной причиной инвалидизации и ранней смертности населения. Повышение уровня сахара в крови оказывает негативное системное влияние на все органы и ткани

в организме. Длительная гипергликемия является основным звеном в развитии диабетической энцефалопатии (ДЭ), которая проявляется психоэмоциональными, сомоторными и когнитивными нарушениями. На основании метаанализа 122 исследований было установлено, что наличие СД повышает риск развития когнитивных дисфункций в 1,25–1,9 раза по сравнению с лицами без СД. Поэтому лечение СД направлено не только на нормализацию уровня глюкозы в крови, но и профилактику и лечение его осложнений, в частности ДЭ [1].

Моторная кора и первичная соматосенсорная кора (ПСК) тесно взаимосвязаны между собой: моторная кора получает информацию от ПСК и управляет

двигательными центрами в стволе мозга и спинном мозге, которые контролируют сокращение скелетных мышц [2].

Длительное повышение уровня глюкозы в крови при СД не только вызывает глюкозо- и липотоксичность, но и усиливает окислительный и нитрозативный стресс, воспалительные процессы и другие заболевания. Это может способствовать ускоренному апоптозу и гибели клеток в различных органах и тканях. Среди всех органов наиболее чувствительным и уязвимым к указанным патологическим факторам является головной мозг, особенно такие структуры, как гиппокамп и кора [3]. По данным литературы, СД приводит к нейродегенеративным изменениям в ПСК. Сенсомоторные нарушения являются следствием не только периферической полинейропатии, но и нейродегенерации непосредственно в ПСК, что проявляется в замедлении прохождения импульсов по кортикоспинальному тракту [4].

Наши предыдущие исследования о морфофункциональных изменениях коры головного мозга при СД подтверждают данные литературы об отрицательном влиянии гипергликемии на моторную кору и ПСК головного мозга [2, 5].

Патогенез ДЭ сложен и до конца не изучен. Известно, что нейровоспаление является важным звеном в развитии ДЭ. Нейровоспаление – это воспалительный процесс, контролируемый микроглиальными клетками и астроцитами в головном мозге. При воздействии патологического процесса на структуры центральной нервной системы (ЦНС) микроглия индуцирует выработку провоспалительных факторов, активацию которых регулирует ядерный фактор NF-κB [6].

Разнообразие возможных димеров обеспечивает высокую степень специфичности регуляторного действия NF-κB, позволяя ему тонко настраивать экспрессию генов в зависимости от клеточного контекста и стимула. Интересно, что экспрессия этих субъединиц в клетках головного мозга весьма вариабельна и зависит от типа нейронов, глиальных клеток или других клеток нервной ткани, что обуславливает различия в ответах различных популяций клеток на воспалительные или другие сигналы [7].

В неактивном состоянии NF-κB находится в цитоплазме клетки, связанный с ингибиторными белками IκB (ингибиторы κB). Эти белки маскируют ядерную локализационную сигнальную последовательность (NLS) в составе NF-κB, препятствуя его перемещению в ядро. Активация NF-κB происходит в ответ на разнообразные стимулы, запускающие сложные каскады внутриклеточных событий, в конечном итоге приводящие к фосфорилированию IκB. Фосфорилированный IκB подвергается убиквитинированию и последующей деградации протеасомой. Освободившись от IκB, NF-κB становится доступным для транслокации в ядро через ядерные поры [8].

В ядре NF-κB связывается со специфическими последовательностями ДНК в промоторных и энхансерных областях генов-мишеней, регулируя их транскрипцию. Таким образом, нарушение регуляции NF-κB может играть существенную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний. Поэтому изучение тонких механизмов регуляции NF-κB остается актуальной задачей современной науки [9].

Данные зарубежной литературы о роли транскрипционного фактора NF-κB в ЦНС представляют собой сложную и противоречивую картину. С одной стороны, существует множество исследований, утверждающих, что NF-κB выполняет нейропротекторные функции в нейронах головного мозга, способствуя улучшению синаптической активности. Например, известна роль белка RelA/p65 в регуляции роста дендритных отростков нейронов гиппокампа, что является ключевым аспектом для формирования нейронных связей и памяти. Кроме того, NF-κB продемонстрировал свою антиапоптотическую активность, регулируя экспрессию различных антиапоптотических генов, таких как ингибиторы каспаз, факторы, связанные с TNF-рецепторами, TRAF1 и TRAF2, а также семейство белков Bcl-2 (включая Bcl-2, Bcl-xL и Bfl-1). Это приводит к повышению выживаемости нейронов при воздействии патологических стимулов, таких как окислительный стресс или нейротоксические агенты [10, 11]. С другой стороны, ряд исследований утверждает, что NF-κB может усиливать апоптоз нейронов в ЦНС, действуя через провоспалительные механизмы. Долговременная активация NF-κB в глиальных клетках может приводить к нейровоспалению, что, в свою очередь, вызывает гибель нейронов [12].

Наши предыдущие исследования моторной коры с использованием антител против Nf-κB подтверждают эти противоречивые данные. Мы наблюдали снижение экспрессии иммунореактивного материала (ИРМ) Nf-κB в группе экспериментального СД 1-го типа (СД1) в сравнении с группой контроля (интактных крыс без СД). Однако на фоне общего снижения экспрессии ИРМ Nf-κB в ядрах поврежденных нейронов и глиальных клетках экспрессия Nf-κB была более выраженной, что указывало на транслокацию NF-κB в ядро клетки и активацию сигнальных путей, связанных с нейровоспалением в ответ на патологические процессы. Также интересно, что мы обнаружили наличие NF-κB в цитоплазме неповрежденных нейронов и их отростках без его транслокации в ядро, что может свидетельствовать о его нейропротективной роли в этих клетках. Таким образом, контекст, в котором NF-κB активируется, имеет решающее значение для его функции в ЦНС [13].

Таким образом, дальнейшие исследования в этой области могут помочь нам лучше понять, как NF-κB может быть использован в качестве потенциальной

мишени для терапии, направленной на защиту нейронов и восстановление функций ЦНС при различных заболеваниях. Исследование взаимодействия между NF- κ B, нейровоспалением и нейропротекцией в ПСК может открыть новые горизонты для разработки эффективных методов лечения и профилактики нейропатологий.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является одним из ключевых медиаторов ЦНС и играет важнейшую роль в регуляции нейронной активности. Она выступает в качестве главного тормозного медиатора, обеспечивая баланс между возбуждающей и тормозной активностью в мозге. В этом контексте ГАМК находится в постоянной конкуренции с глутаматом, который является основным возбуждающим медиатором [14, 15].

Интересно, что в нейронах ГАМК выполняет две основные функции. Примерно 1 % ГАМК работает как тормозной медиатор, в то время как оставшаяся часть, около 99 % или даже больше, участвует в обмене энергии в митохондриях. Эта часть ГАМК играет важную роль в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ) и распаде глюкозы, что критично для обеспечения энергии клеток. Такой путь метаболизма характерен именно для нейронов, в отличие от других типов клеток, где этот процесс не столь выражен. ГАМК также важен для ряда когнитивных функций, включая внимание, двигательный контроль и эмоциональную регуляцию. Например, при недостатке ГАМК может наблюдаться повышенная возбудимость нейронов, что может привести к различным неврологическим и психическим расстройствам, таким как тревожные расстройства, эпилепсия и депрессия. Это подчеркивает, насколько важно поддерживать баланс между ГАМК и глутаматом для нормального функционирования мозга [16].

Таким образом, препараты ГАМК являются не только важным тормозным медиатором, но и универсальным веществом, играющим ключевую роль в различных аспектах функционирования мозга. Ее влияние на когнитивные функции, эмоциональное состояние и физическую активность подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области, чтобы лучше понять механизмы ее действия и потенциальные способы применения в медицине и психологии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Характеристика особенностей экспрессии Nf- κ B в первичной соматосенсорной коре головного мозга и гиппокампе при диабетической энцефалопатии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование было произведено на 30 белых беспородных крысах-самках, достигших 12-месячного возраста. Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным 12-часовым циклом дня и ночи при температуре

воздуха (20 ± 2) °C, влажности 60 %, свободным доступом к воде и пище. Для изучения отдаленных последствий влияния СД1 на кору головного мозга, моделирование СД1 проводили в течение 6 мес. Было произведено однократное введение растворенного в цитратном буфере (0,1 М, pH 4,5) стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 60 мг/кг после 48-часовой пищевой депривации внутрибрюшинно. В исследование были включены животные с уровнем тощаковой (отсутствие корма в течение 4 ч до измерения) гликемии $\geq 15,0$ ммоль/л. Контроль гликемии был произведен через 3 дня и 6 мес. после инъекции стрептозотоцина. Исследуемое производное ГАМК, сукцикард, вводили перорально в течение 30 дней в дозе 50 мг/кг. Группе негативного контроля вводили физиологический раствор (крысы с СД без лечения). В качестве позитивного контроля использовали крыс без СД (интактных) той же партии животных. После курсового лечения исследуемыми соединениями у наркотизированных хлоргидратом животных был произведен забор образцов тканей коры головного мозга.

Головной мозг был фиксирован в течение 24 часов в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4). После чего образцы тканей головного мозга обезвоживали и заливали в парафин по общепринятой гистологической методике. Расположение первичной соматосенсорной коры и гиппокампа в гистологических препаратах головного мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа (<https://www.amazon.com/PaxinosFranklins-Stereotaxic-CoordinatesCompact/dp/0128161590>). Выявление ядерного фактора транскрипции (Nf- κ B) проводили с помощью иммуногистохимического исследования с использованием первичных антител к белку Nf- κ B (transcription factor of the nuclear factor- κ B) в соответствии с инструкциями производителя, (разведение 1 : 50) (Affinity Biosciences, China) и визуализирующей системы LSAB Kit (DAKO, Glostrup, Denmark). Определяли относительную площадь, занимаемую иммунопозитивным материалом во внутреннем пирамидном слое первичной соматосенсорной коры. Гистологические срезы фотографировали цифровой камерой AxioCam 305 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) на базе микроскопа AxioImager A2 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с использованием объективов $\times 20$, $\times 40$.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и аналитической статистики с применением программного обеспечения Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). Для каждого показателя определяли значения медианы (Me) и интерквартильного диапазона (IQR).

Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Распределение количественных показателей оценивали с использованием

критерия Шапиро – Уилка. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Краскела – Уоллиса и апостериорного критерия Данна. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У интактных крыс была зафиксирована умеренная до выраженной экспрессия ИРМ NF-kB в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях коры, а также умеренно выраженная экспрессия в перикарионах нейронов CA1, CA3 гиппокампа. Это указывает на активность NF-kB в этих областях, что может быть связано с нормальными физиологическими процессами, происходящими в нейронах, такими как синтез белков и поддержание гомеостаза, а также в обработке сенсорной информации и, возможно, в процессах обучения и памяти. Внутренний пирамидный слой, в свою очередь, демонстрировал более низкую, но все же заметную экспрессию ИРМ NF-kB, что может указывать на его менее активное участие в этих процессах. Интересно отметить, что экспрессия NF-kB преимущественно локализовалась в цитоплазме неповрежденных нейронов, что может быть связано с его функцией в регуляции клеточных процессов на уровне цитоплазмы. В некоторых нейронах также была зафиксирована экспрессия ИРМ NF-kB в ядре, что может указывать на его роль в регуляции транскрипции генов, ответственных за адаптацию нейронов к различным стрессовым ситуациям. Низкая экспрессия NF-kB в микроглии может свидетельствовать о том, что в условиях отсутствия патологии эти клетки не активированы. Обнаружено наличие выраженной экспрессии ИРМ NF-kB в вертикальных отростках нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев. Это может указывать на повышение синаптической пластичности нейронов. В то же время в вертикальных отростках внутреннего зернистого, внутреннего пирамидного и слоя полиморфных клеток была зафиксирована слабая экспрессия, что может отражать различия в функциональной активности этих слоев коры. При исследовании ПСК крыс с моделируемым СД1 без лечения, с использованием антител против NF-kB была отмечена слабовыраженная экспрессия этого белка во всех слоях коры. Это может указывать на то, что диабет приводит к снижению активности NF-kB, что, в свою очередь, может негативно сказываться на нейронной функции и способности к адаптации. Особенно примечательно, что в вертикальных отростках нейронов экспрессия NF-kB снижалась вплоть до полного исчезновения, что может свидетельствовать о значительных нарушениях в нейронной активности и синаптической передаче. У крыс с СД1 без лечения была обнаружена неоднородная экспрессия иммунореактивного

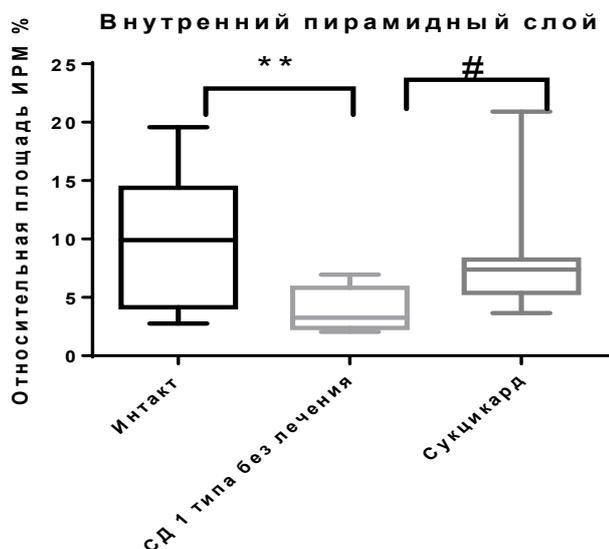
материала NF-kB в цитоплазме и ядрах нейронов ПСК коры головного мозга в виде гранул. Это свидетельствует о том, что диабет вызывает изменения в распределении NF-kB внутри клеток, что может быть связано с нарушением нормальных клеточных процессов. Цитоплазматическая экспрессия NF-kB также была обнаружена в некоторых неповрежденных нейронах ПСК головного мозга и в перикарионах нейронов CA1 и CA3 гиппокампа, которая носила слабо выраженный характер, что может указывать на наличие адаптивных механизмов, которые активируются в ответ на метаболические или оксидативные стрессы, характерные для СД. Важно отметить, что в периваскулярно расположенных глиоцитах была зафиксирована умеренная экспрессия ИРМ NF-kB, что может свидетельствовать о реактивности этих клеток в условиях диабета и их возможной роли в ответе на воспалительные процессы.

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования показывают, что экспрессия ИРМ NF-kB в ПСК крыс зависит от состояния здоровья: в норме она выражена умеренно, тогда как при СД1 наблюдается значительное снижение экспрессии, что может негативно сказываться на нейронной функции и приводить к нарушению сенсорной обработки информации. Эти изменения подчеркивают важность NF-kB в поддержании нормального функционирования нервной системы и могут служить основой для дальнейших исследований в области патофизиологии СД и его влияния на ЦНС.

В группе с фармакокоррекцией сукцикардом отмечалась слабовыраженная экспрессия ИРМ NF-kB в наружном зернистом слое ПСК, а также в цитоплазме перикарионов нейронов пирамидного слоя CA1, CA3 гиппокампа и от слабой до умеренно-выраженной экспрессии ИРМ NF-kB в нейронах наружного пирамидного и внутреннего пирамидного слоев ПСК.

У интактных крыс во внутреннем пирамидном слое относительная площадь ИРМ составила 9,9 % (4,15–14,4), в группе СД1 – 3,26 % (2,39–5,82), что продемонстрировало достоверное снижение относительной площади ИРМ на 6,64 % в группе СД1 ($p < 0,01$). В группе сукцикарда относительная площадь ИРМ NF-kB составила 7,38 % (5,37–8,23), что достоверно выше значений площади ИРМ NF-kB в группе СД1 на 4,12 % ($p < 0,05$) (рис.).

Исследование морфологических изменений в ПСК головного мозга и гиппокампе при СД1 выявило значительное уменьшение площади ИРМ в нейронах и нейропиле во внутреннем пирамидном слое ПСК в сравнении с интактными животными, что позволяет предположить связь снижения площади экспрессии ИРМ и наличие более выраженной экспрессии в микроглии и ядрах поврежденных нейронов в виде гранул с выраженностью нейродегенеративных процессов.



** Различия между группами СД1 и интактных животных статистически значимы (Аnоvа-Тест), $p < 0,01$;

различия между группами фармакокоррекции в сравнении с группой СД1 статистически значимы (Аnоvа-Тест), $p < 0,05$.

Рис. Динамика изменения относительной площади Nf-kB-иммунореактивного материала во внутреннем пирамидном слое первичной соматосенсорной коры головного мозга

Более детальный анализ показал увеличение экспрессии ИРМ NF-kB именно в ядрах поврежденных нейронов ПСК в группе СД1. NF-kB – это ключевой регулятор воспалительных процессов, и его повышенная экспрессия в ядрах нейронах и глии свидетельствует о развитии нейровоспаления, характерного для диабетической нейропатии [13]. Также во внутреннем пирамидном слое ПСК у крыс с СД1 по сравнению с группой фармакокоррекции сукцикардом отмечалось снижение экспрессии относительной площади ИРМ. Характер экспрессии был схож с картиной интактных крыс, как в ПСК, так и в гиппокампе. Это наблюдение указывает на потенциальный нейропротективный эффект данных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемое соединение, представленное производным ГАМК, играет важную роль в регуляции воспалительных процессов и нейропротекции. Известно, что ГАМК может непосредственно ингибировать активность NF-kB, тем самым предотвращая каскад реакций, приводящих к окислительному и нитрозативному стрессу, апоптозу и воспалению. Противовоспалительное действие ГАМК частично опосредуется через экспрессию белка Клото, который, в свою очередь, ингибирует NF-kB. Более того, ГАМК активирует сигнальные пути SIRT-1, PI3K-Akt и CREB-IRS-2, которые играют важную роль

в клеточной регенерации и дифференцировке [15, 16]. Активация этих путей может способствовать восстановлению поврежденных нейронов и улучшению функции моторной коры. Интересно, что сукцикард продемонстрировал нейропротективный эффект в исследовании и, возможно, его нейропротективное действие частично обусловлено модуляцией активности ГАМК-эргической системы, которая в свою очередь влияет на уровень NF-kB. Таким образом, наши данные и обширные литературные данные подтверждают перспективность использования препаратов, модулирующих активность ГАМК, в качестве терапевтической стратегии для лечения осложнений СД1, связанных с энцефалопатией [16].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Смирнов А.В., Экова М.Р., Бисинбекова А.И., Снигур Г.Л. и др. Нейропротективные свойства ГАМК и её производных при диабетической энцефалопатии у старых животных. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3):211–227.
2. Смирнов А.В., Тюренков И.Н., Бисинбекова А.И., Бакулин Д.А. Морфофункциональные изменения моторной коры головного мозга при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2024;13(2):46–53.
3. Jiménez-Balado J., Eich T.S. GABAergic dysfunction, neural network hyperactivity and memory impairments in human aging and Alzheimer’s disease. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2021;116(5):146–159.
4. Ferris J.K., Inglis J.T., Madden K.M., Boyd L.A. Brain and Body: A Review of Central Nervous System Contributions to Movement Impairments in Diabetes. *Diabetes*. 2020;18(5):3–11.
5. Смирнов А.В., Бисинбекова А.И., Бакулин Д.А., Тюренков И.Н. Морфофункциональные изменения первичной соматосенсорной коры головного мозга при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2024;21(3):146–152. doi: 10.19163/1994-9480-2024-21-1-146-152.
6. Kwon H.S., Koh S.H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*. 2020;9(1):42. doi: 10.1186/s40035-020-00221-2.
7. Park M.H., Hong J.T. Roles of NF-kB in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*. 2016;29;5(2):15–18.
8. Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Дерюшева И.В., Казанцева П.В., Гарбуков Е.Ю., Слонимская Е.М. и др. Экспрессия мРНК гена BRCA1 в опухолях молочной железы как предиктор ответа на неoadъювантную химиотерапию. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(1):53–59. doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-1-53-59.
9. Medeiros M., Candido M.F., Valera E.T., Brassesco M.S. The multifaceted NF-kB: are there still prospects of its inhibition for clinical intervention in pediatric central nervous system tumors? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;8:17–18.

10. Boersma M.C., Dresselhaus E.C., De Biase L.M., Mihalas A.B., Bergles D.E., Meffert M.K. A requirement for nuclear factor-kappaB in developmental and plasticity-associated synaptogenesis. *Journal of Neuroscience*. 2011;31:25–52.

11. Oikawa K., Odero G.L., Platt E., Neuendorff M., Hatherell A., Bernstein M.J. et al. NF-kappaB p50 subunit knockout impairs late LTP and alters long term memory in the mouse hippocampus. *BMC Neuroscience*. 2012;13(2):45–48.

12. Shih R.H., Wang C.Y., Yang C.M. NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2015;8:77–80.

13. Тюренков И.Н., Смирнов А.В., Бисинбекова А.И., Бакулин Д.А., Галкин М.А. Особенности экспрессии NF-kb в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях моторной коры крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1 типа. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2024;21(2):58–64.

14. Koh W., Kwak H., Cheong E., Lee C.J. GABA tone regulation and its cognitive functions in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2023;24(9):523–539.

15. Czapski G.A., Strosznajder J.B. Glutamate and GABA in Microglia-Neuron Cross-Talk in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):11–18.

16. Sears S.M., Hewett S.J. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*. 2021;46(9):1069–1083. doi: 10.1177/1535370221989263.

REFERENCE

1. Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Smirnov A.V., Ekova M.R., Bisinbekova A.I., Snigur G.L. et al. Neuroprotective properties of GABA and its derivatives in diabetic encephalopathy in old animals. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2023;11(3):211–227. (In Russ.).

2. Smirnov A.V., Tyurenkov I.N., Bisinbekova A.I., Bakulin D.A. Morphofunctional changes in the motor cortex of the brain in experimental type 1 diabetes mellitus. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2024;13(2):46–53. (In Russ.).

3. Jiménez-Balado J., Eich T.S. GABAergic dysfunction, neural network hyperactivity and memory impairments in human aging and Alzheimer's disease. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2021;116(5):146–159.

4. Ferris J.K., Inglis J.T., Madden K.M., Boyd L.A. Brain and Body: A Review of Central Nervous System Contributions to Movement Impairments in Diabetes. *Diabetes*. 2020;18(5):3–11.

5. Smirnov A.V., Bisinbekova A.I., Bakulin D.A., Tyurenkov I.N. Morphofunctional changes in the primary somatosensory cortex of the brain in experimental type 1

diabetes mellitus. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2024;21(3):146–152. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2024-21-1-146-152.

6. Kwon H.S., Koh S.H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*. 2020;9(1):42. doi: 10.1186/s40035-020-00221-2.

7. Park M.H., Hong J.T. Roles of NF-kB in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*. 2016;29;5(2):15–18.

8. Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Deryusheva I.V., Kazantseva P.V., Garbukov E.Yu., Slonimskaya E.M. et al. BRCA1 mRNA expression levels as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii = Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(1):53–59. (In Russ.) doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-1-53-59.

9. Medeiros M., Candido M.F., Valera E.T., Brassesco M.S. The multifaceted NF-kB: are there still prospects of its inhibition for clinical intervention in pediatric central nervous system tumors? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;8:17–18.

10. Boersma M.C., Dresselhaus E.C., De Biase L.M., Mihalas A.B., Bergles D.E., Meffert M.K. A requirement for nuclear factor-kappaB in developmental and plasticity-associated synaptogenesis. *Journal of Neuroscience*. 2011;31:25–52.

11. Oikawa K., Odero G.L., Platt E., Neuendorff M., Hatherell A., Bernstein M.J. et al. NF-kappaB p50 subunit knockout impairs late LTP and alters long term memory in the mouse hippocampus. *BMC Neuroscience*. 2012;13(2):45–48.

12. Shih R.H., Wang C.Y., Yang C.M. NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2015;8:77–80.

13. Tyurenkov I.N., Smirnov A.V., Bisinbekova A.I., Bakulin D.A., Galkin M.A. Features of nf-kb expression in the outer granular and outer pyramidal layers of the motor cortex of rats with experimental type 1 diabetes mellitus. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal = Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2024;21(2):58–64. (In Russ.).

14. Koh W., Kwak H., Cheong E., Lee C.J. GABA tone regulation and its cognitive functions in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2023;24(9):523–539.

15. Czapski G.A., Strosznajder J.B. Glutamate and GABA in Microglia-Neuron Cross-Talk in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):11–18.

16. Sears S.M., Hewett S.J. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*. 2021;46(9):1069–1083. doi: 10.1177/1535370221989263.

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

Информация об авторах

Иван Николаевич Тюренков – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fibfv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Алексей Владимирович Смирнов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; alexeysmirnov.volgsmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Айслу Ильнуровна Джукеева – ассистент кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; aandm08@mail.ru

Мария Рафаэлевна Экова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, научный сотрудник, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; maria.ekova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8655-1441>

Дмитрий Александрович Бакулин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mbfdoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

Статья поступила в редакцию 04.03.2025; одобрена после рецензирования 23.04.2025; принята к публикации 24.04.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Ivan N. Tyurenkov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Alexey V. Smirnov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; alexeysmirnov.volgsmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Aislu I. Dzhukeeva – Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; aandm08@mail.ru

Maria R. Ekova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Researcher, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; maria.ekova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8655-1441>

Dmitry A. Bakulin – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mbfdoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

The article was submitted 04.03.2025; approved after reviewing 23.04.2025; accepted for publication 24.04.2025.

Метод построения окклюзионной линии на боковой телерентгенограмме при физиологической окклюзии

В.В. Шкарин¹, И.В. Фомин², Д.В. Михальченко¹✉, Д.С. Дмитриенко¹, А.Д. Михальченко¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Аннотация. Актуальность работы определяется противоречивыми сведениями о расположении окклюзионной плоскости в структуре черепа и в различиях использования ориентиров для ее построения. Целью работы была разработка метода построения окклюзионной линии на боковой телерентгенограмме при физиологической окклюзии. Для достижения цели проведен ретроспективный анализ 126 архивных телерентгенограмм пациентов с физиологическим прикусом. Вертикальные размеры лица оценивали по величине назального комплекса между точками «n-sn» в сравнительном аспекте с межчелюстным расстоянием «sn-sm». Окклюзионная линия соединяла переднюю (vPOcP) и заднюю (hPOcP) окклюзионные точки. Анализ положения сустава оценивали по точке «Cond», расположенной на вершине суставной головки. В результате аналитического исследования боковых телерентгенограмм людей с физиологическим прикусом был разработан метод построения окклюзионной плоскости (линии), основанный на определении вертикальных размеров лица, расположения суставной головки в структуре черепа и взаиморасположении геометрических диагностических фигур кранио-фациального комплекса. Отличительной особенностью предложенного метода было построение суставного круга, являющегося, с нашей точки зрения, центром биомеханики нижней челюсти. Параллельность окклюзионной плоскости с линией, проведенной от мандибулярного ориентира от передней поверхности нижней челюсти по касательной к суставному кругу, позволяет ее использование в клинической практике в качестве ориентира прогнозирования протетической плоскости при дистально неограниченных дефектах зубных арок в боковых сегментах.

Ключевые слова: окклюзионная плоскость, Камперовская горизонталь, физиологическая окклюзия, анатомия нижней челюсти, телерентгенография

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-72-77>

Method of constructing an occlusion line on a lateral teleroentgenogram in physiological occlusion

V.V. Shkarin¹, I.V. Fomin², D.V. Mikhalchenko¹✉, D.S. Dmitrienko¹, A.D. Mikhalchenko¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Abstract. The relevance of the work is determined by contradictory information about the location of the occlusal plane in the structure of the skull and in the differences in the use of landmarks for its construction. The aim of the work was to develop a method for constructing an occlusal line on a lateral teleroentgenogram during physiological occlusion. To achieve the goal, a retrospective analysis of 126 archival teleroentgenograms of patients with physiological occlusion was carried out. The vertical dimensions of the face were estimated by the size of the nasal complex between the points “n-sn” in comparison with the intermaxillary distance “sn-sm”. An occlusal line connected the anterior (vPOcP) and posterior (hPOcP) occlusal points. The analysis of the position of the joint was evaluated by the point “Cond” located at the top of the articular head. As a result of an analytical study of lateral teleroentgenograms of people with physiological occlusion, a method for constructing an occlusal plane (line) was developed, based on determining the vertical dimensions of the face, the location of the articular head in the structure of the skull and the mutual arrangement of geometric diagnostic figures of the craniofacial complex. A distinctive feature of the proposed method was the construction of the articular circle, which, from our point of view, is the center of the biomechanics of the lower jaw. The parallelism of the occlusal plane with the line drawn from the mandibular landmark of the anterior surface of the lower jaw tangentially to the articular circle allows its use in clinical practice as a guideline for predicting the prosthetic plane in distally unbounded defects of the dental arches in the lateral segments.

Keywords: occlusal plane, Camper horizontal, physiological occlusion, anatomy of the lower jaw, teleroentgenography

Телерентгенография по праву считается одним из основных методов исследования в клинической стоматологии и позволяет с большой точностью определить взаиморасположение основных костных структур

тур черепно-лицевого комплекса [1]. Большинство методов исследования считаются хрестоматийными, и при этом используются основные точечные ориентиры с последующим построением линий и плоскостей

в вертикальном, горизонтальном и радиальном направлении. Большая часть методов применяется в клинике ортодонтии.

В то же время в ортопедической стоматологии немаловажное значение имеет анализ расположения окклюзионной линии, которая определяет конструирование протетической плоскости при дефектах большой протяженности, включая полное отсутствие зубов [2]. При этом одним из основных ориентиров построения протетической плоскости считается НР-плоскость и Камперовская горизонталь.

Основу окклюзионной плоскости, по мнению специалистов, определяет взаимоотношение зубочелюстных дуг, параметры которых весьма переменны и определяются типологией зубных дуг, которая встречается при физиологических видах прикуса [3, 4]. В приведенных исследованиях авторы детально представили многообразие размеров верхних и нижних арок и их соразмерность с параметрами лицевой области. Отмечено, что индивидуальность размеров зубных дуг оказывает влияние на особенности окклюзионных соотношений.

Особое внимание специалисты обращают на окклюзионный статус при различных типах роста лица и, в частности, челюстных костей [5]. В приведенном исследовании приведены данные о корреляции размеров зубов с линейными (трансверсальными и диагональными) параметрами зубных дуг.

В последнее время появляются сведения о вариабельности ротации зубов в дуге при различных вариантах зубных дуг, которые определяют особенности окклюзионных взаимоотношений [6].

Исследование зубных дуг и окклюзионного статуса с учетом полового диморфизма показало, что на размеры и особенности зубных дуг в меньшей мере оказывает принадлежность человека к определенному полу, чем размеры лицевой области в целом [7]. Однако приведенные аналитические исследования были проведены у пациентов с физиологической окклюзией.

При аномалиях окклюзионного соотношения существенно меняются параметры зубных дуг, положение челюстей в структуре черепа, окклюзионный статус и состояние тканей пародонта зубов, что представлено в работах большинства специалистов [8, 9, 10]. Наиболее выраженные изменения и нарушения окклюзионного статуса происходят при горизонтальных видах деформаций, способствующих не только изменениям в пародонте, но и приводящих к резорбции костной ткани альвеолярных костей [11]. При деформациях подобного рода отмечается и смещение ключевых зубов окклюзии (в частности, моляров), что в последующем затрудняет анализ окклюзионной плоскости [12].

Наличие дефектов, не ограниченных в задних отделах зубных дуг, как правило, способствует снижению высоты гнатической части лица. Редукция гнатического отдела по вертикали отличается многообра-

зием вариантов, но, независимо от этого, отмечается пропорциональная взаимосвязь между вертикальными размерами назальной и гнатической части лица. Указанные ориентиры широко используются в протетической стоматологии для определения высоты прикуса и выбора конструкций протезов [13].

Безусловно, основу биомеханики нижней челюсти определяет положение элементов височно-нижнечелюстного сустава, размеры и форма которого, по мнению исследователей, определяются окклюзионным взаимоотношением анатанирующих зубных арок [14]. В данном исследовании авторы обращают внимание на особенности сустава при разных типах дуг нижней челюсти. Также не исключено влияние конституции человека и окклюзионное положение антагонизирующих медиальных резцов [15, 16]. При анализе формы суставных головок и суставных ямок широко распространены методы рентгенологической диагностики, включая телерентгенографию и конусно-лучевую компьютерную томографию [17].

Таким образом, приведенный анализ литературных источников по изучаемой теме определил актуальность исследований, направленных на уточнение расположения окклюзионной линии при различных типах физиологической окклюзии. Учитывая многообразие вариантов окклюзионных соотношений и методов анализа боковых телерентгенограмм, необходим поиск оптимального построения протетической (окклюзионной) плоскости.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать метод построения окклюзионной линии на боковой телерентгенограмме при физиологической окклюзии зубов постоянного прикуса.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное исследование 126 архивных боковых телерентгенограмм людей молодого возраста с физиологическим окклюзионным статусом.

На телерентгенограммах, масштабированных 1 : 1, наносили основные точечные ориентиры. Из многообразия общепринятых в клинической стоматологии точек использовали точки, позволяющие в последующем оценивать вертикальные размеры лицевой области, положение элементов сустава и окклюзионные ориентиры. Для определения положения плоскости основания черепа использовали среднюю точку входа в турецкое седло (*Se*), которую соединяли с точкой соединения лобной и носовых костей (*N*), как было рекомендовано А.М. Schwarz (1958). Перпендикулярно к ней из назального костного ориентира опускали линию (прототип вертикали Дрейфуса), которая позволяла определять положение верхней челюсти относительно структур черепа в целом. Кроме этого из костных ориентиров использовали верхнюю точку

суставной головки (*Cond*), заднюю окклюзионную точку (*hPOcP*), расположенную на дистальном бугорке второго моляра, и переднюю окклюзионную точку (*vPOcP*) в месте смыкания антагонизирующих медиальных резцов. Соединение указанных точек определяло положение окклюзионной линии (плоскости). Из кожных ориентиров использовали назальную точку (*n*), субназальный ориентир (*sn*) и супраментальную кожную точку (*sm*). Для удобства измерений через указанные кожные точки проводили горизонтальные линии перпендикулярно к вертикали Дрейфуса и измеряли вертикальные размеры лица, в частности «*n-sn*» и «*sn-sm*» (рис. 1).

Учитывая вариабельность вертикальных размеров лицевой области, обусловленных типом роста

челюстей и лица, после получения абсолютных величин нами оценивались относительные показатели, в частности отношение размеров назального комплекса («*n-sn*») к межчелюстной вертикали («*sn-sm*»). Также оценивали положение окклюзионной линии к вертикали Дрейфуса и другим линейным ориентирам, принятым в стоматологии, в частности к Камперовской горизонтали, нижнечелюстной (мандибулярной) линии.

Для оценки типа роста использовали наиболее удобный показатель, такой как угол нижней челюсти. Основные точки для построения угла были наиболее выступающие части ветви, обозначаемые литерами (*Ar*) и (*T₁*), и тела челюсти (*T₂*) и (*Me*). Линии, соединяющие отмеченные точки, определяли угол нижней челюсти и положение конструктивной точки «*Go*» (рис. 2).

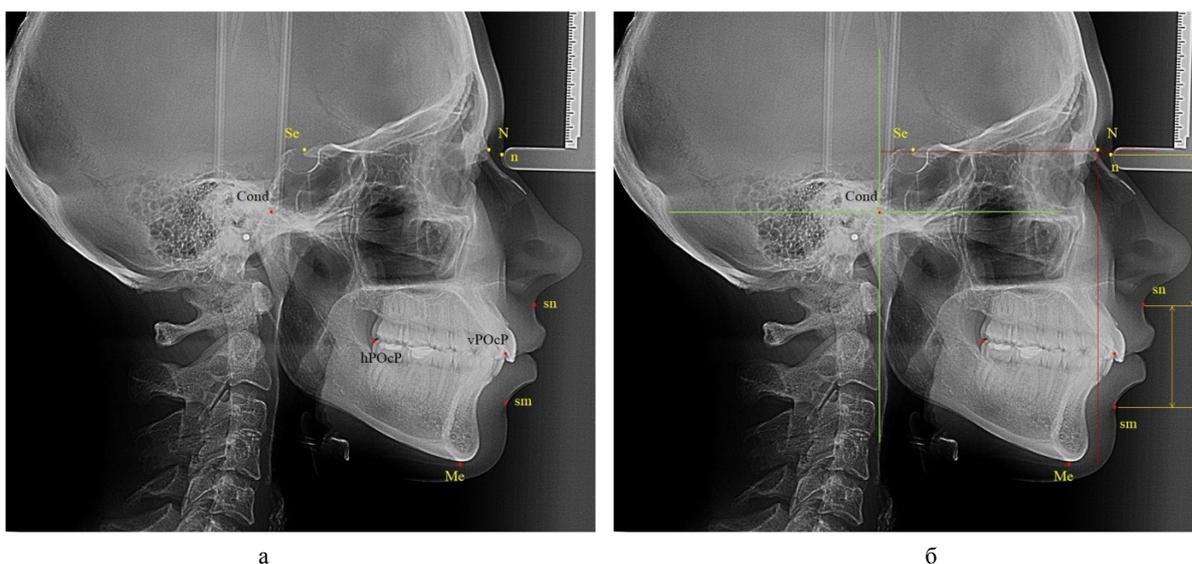


Рис. 1. Некоторые точки (а) и линии (б) для анализа боковой телерентгенограммы

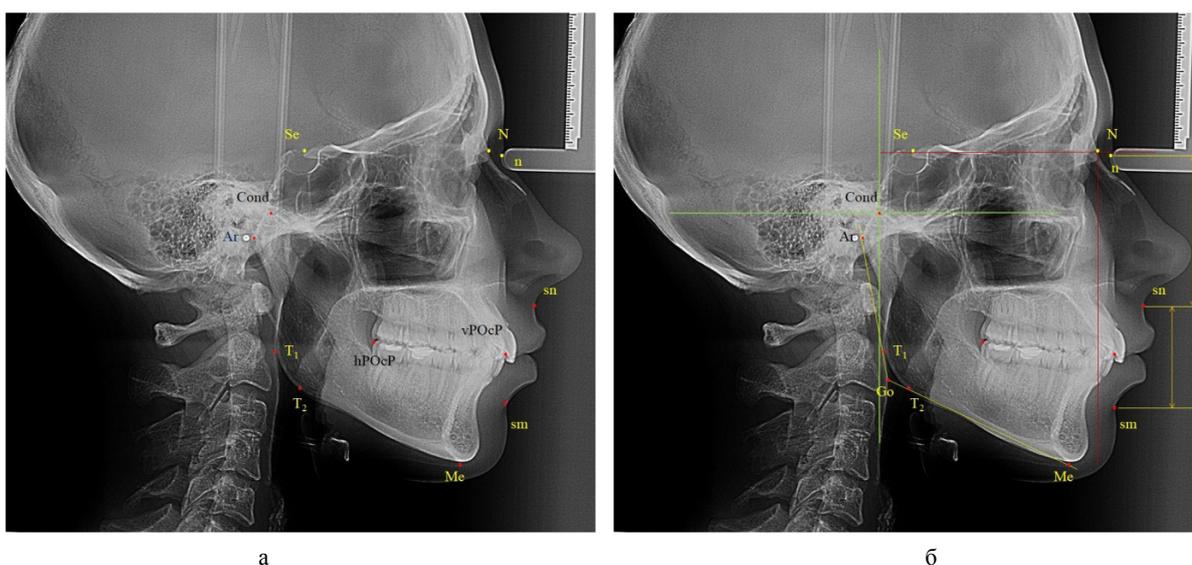


Рис. 2. Точки (а) и линии (б) для анализа угла нижней челюсти

Нейтральный тип роста и нижнечелюстного угла определялся при его величине от 119 до 123 градусов. Увеличение размеров свидетельствовало о принадлежности к вертикальному типу, а уменьшение – к горизонтальному типу.

Статистический анализ проводился традиционными методами с построением вариационных рядов в таблице Excel, с последующим вычислением средней величины и её ошибки ($M \pm m$), а также оценки достоверности по Стьюденту (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе рентгенограмм было выявлено, что из 126 пациентов у 48 человек был нейтральный тип нижнечелюстного угла, что составило $(38,09 \pm 4,33)$ %. Вертикальный тип роста выявлен у 41 пациента $(32,54 \pm 4,17)$ %, и различия между относительными величинами были не достоверны ($p > 0,05$). Горизонтальный тип встречался в 37 случаях $(29,36 \pm 4,05)$ %. Таким образом, количественный состав групп позволял сравнивать полученные результаты с учетом типологических особенностей нижнечелюстного угла.

При нейтральном типе лица окклюзионная линия с вертикалью Дрейфуса образовывала угол, составляющий около 85 градусов. Для людей с вертикальным типом роста величина угла была меньше и не превыша-

ла 80 градусов в среднем по группе. Горизонтальный тип роста способствовал увеличению угла наклона окклюзионной линии, величина которого приближалась к прямому.

В связи с полученными данными отмечалось несоответствие параллельности окклюзионной линии с Камперовской горизонталью, наиболее выраженное у людей с вертикальными и горизонтальными типами роста лица, что требовало разработки нового ориентира для оценки положения окклюзионной горизонтали.

Учитывая тот факт, что на ТРГ были сложности определения точек апикальных базисов верхней и нижней челюсти, обозначаемых буквами «А» и «В», обусловленных наложением других структур, первым шагом алгоритма построения окклюзионной линии было определение стабильных ориентиров на передней поверхности челюстных костей. С этой целью через кожные точки назион и субназале проводили назально-субназальную вертикаль ($n-sn$). Перпендикулярно к ней через точку «sn» проводили линию до пересечения с передней поверхностью верхней челюсти и полученную точку обозначали как «Mx» (максиллярный ориентир). Аналогичным образом проводили линию через точку «sm» с обозначением на нижней челюсти мандибулярного ориентира «Mn».

Далее проводили построение суставного круга, радиусом которого было расстояние от точки «Cond» до задней окклюзионной точки «hPOcP» (рис. 3).

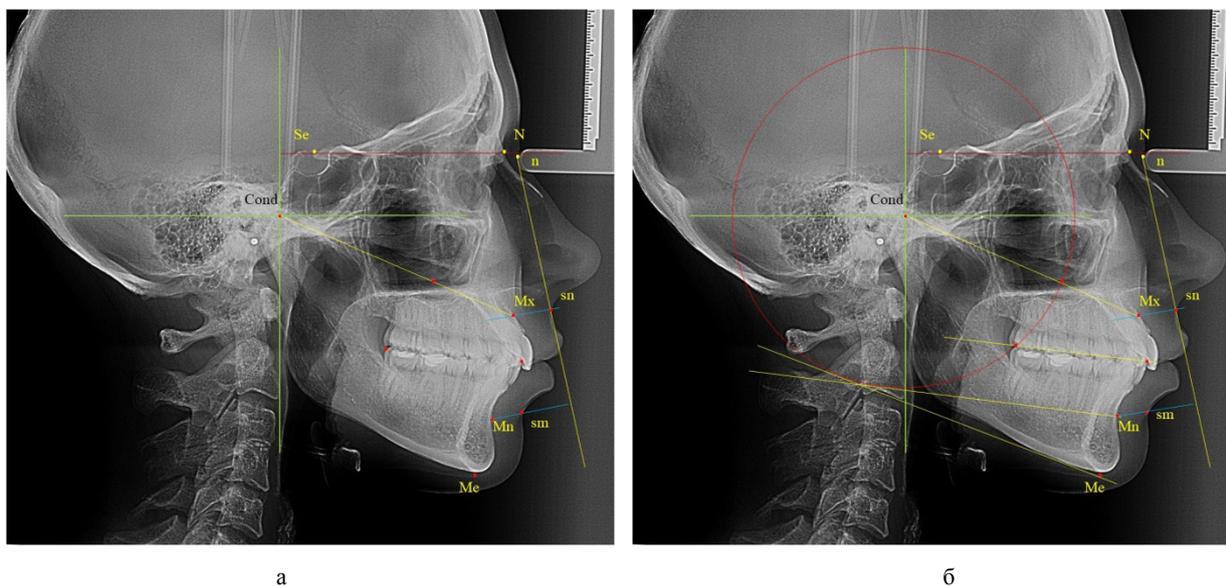


Рис. 3. Основные точки (а) особенности построения суставного круга и диагностических линий (б) для построения окклюзионной плоскости

Следует отметить, что окружность пересекала линию «Cond-Mx» и делила ее на два неравных отрезка. При этом расстояние от точки «Cond» до пересечения с окружностью было в 1,5 раза меньше размера «Cond-Mx», что может быть использовано в качестве

ориентира построения суставного круга при отсутствии зубов жевательных сегментов или при аномалиях положения вторых моляров.

Касательная линия к нижней части суставного круга, проведенная из точки мандибулярного ориентира

«Mn»), как правило, была параллельна окклюзионной линии вне зависимости от типологических особенностей роста лица и челюстных костей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате аналитического исследования боковых телерентгенограмм людей с физиологическим прикусом был разработан метод построения окклюзионной плоскости (линии), основанный на определении вертикальных размеров лица, расположения суставной головки в структуре черепа и взаиморасположении геометрических диагностических фигур кранио-фациального комплекса. Отличительной особенностью предложенного метода было построение суставного круга, являющегося, с нашей точки зрения, центром биомеханики нижней челюсти. Параллельность окклюзионной плоскости с линией, проведенной от мандибулярного ориентира от передней поверхности нижней челюсти по касательной к суставному кругу, позволяет ее использование в клинической практике в качестве ориентира прогнозирования протетической плоскости при дистально неограниченных дефектах зубных арок в боковых сегментах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Porfyriadis M.P., Domenyuk D.A. Major telerehthenogram indicators in people with various growth types of facial area. *Archiv EuroMedica*. 2018;8(1):19–24.
2. Shkarin V., Kochkonyan T., Al-Harazi Gh., Domenyuk D., Dmitrienko S., Domenyuk S. Occlusal plane orientation in patients with dentofacial anomalies based on morphometric cranio-facial measurements. *Archiv EuroMedica*. 2021;11(1):116–121. doi: 10.35630/2199-885X/2021/11/1.26
3. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G. Shape individualization in lower dental arches drawn on basic morphometric features. *Archiv EuroMedica*. 2015;5(1):11–15.
4. Kochkonyan A.S., Domenyuk D.A., Karslieva A.G. Interrelation between sagittal and transversal sizes of maxillary dental arches. *Archiv EuroMedica*. 2014;4(2):10–13.
5. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G. Correlation of dental arch major linear parameters and odontometric indices given physiological occlusion of permanent teeth in various face types. *Archiv EuroMedica*. 2016;6(2):18–22.
6. Grinin V.M., Halfin R.A., Domenyuk D.A. Specific features of grinder teeth rotation at physiological occlusion

of various gnathic dental arches. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(2):168–173.

7. Lepilin A.V., Fomin I.V., Domenyuk D.A., Odontometric indices fluctuation in people with physiological occlusion. *Archiv EuroMedica* 2018;8(1):12–18.

8. Fischev S.B., Puzdyryova M.N., Domenyuk D.A., Kondratyuk A.A. Morphological features of dentofacial area in peoples with dental arch issues combined with occlusion anomalies. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(1):162–163.

9. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Сумкина О.Б., Будайчиев Г.М. Изменения морфологического состояния тканей пародонтального комплекса в динамике ортодонтического перемещения зубов (экспериментальное исследование). *Пародонтология*. 2018;23(1):69–78. doi: 10.25636/PMP.1.2018.1.15.

10. Porfiriadis M.P., Domenyuk D.A., Budaychiev G.M.-A. Dentoalveolar specifics in children with cleft palate during primary occlusion period. *Archiv EuroMedica* 2018;8(1):33–34.

11. Lepilin A.V., Domenyuk D.A., Puzdyrova M.N., Subbotin R.S. Dependence of stress strain hard tissues and periodont on horizontal deformation degree. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(1):173–174.

12. Shkarin V.V., Porfiriadis M.P., Domenyuk D.A. Setting reference points for key teeth location in case of abnormal dental arch. *Archiv EuroMedica*. 2017;7(2):111–117.

13. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Efficiency evaluation for integrated approach to choice of orthodontic and prosthetic treatments in patients with reduced gnathic region. *Archiv EuroMedica*. 2015;5(2):6–12.

14. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Дмитриенко С.В., Коробкеева Я.А., Гринин В.М., Шкарин В.В. Анатомо-топографические особенности височно-нижнечелюстных суставов при различных типах нижнечелюстных дуг. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):363–367. doi: 10.14300/mnnc.2019.14089.

15. Kharatyunyan Yu., Domenyuk D.A., Domenyuk S.D. Structural arrangement of the temporomandibular joint in view of the constitutional anatomy. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(1):128–138.

16. Fomin I.V., Domenyuk D.A., Kondratyuk A.A., Subbotin R.S. Enhancement of research method for spatial location of temporomandibular elements and maxillary and mandibular incisor. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(1):38–44.

17. Domenyuk D.A., Tefova K., Dmitrienko T.D., Domenyuk S.D., Kondratyeva T. Modern X-ray diagnostics potential in studying morphological features of the temporal bone mandibular fossa. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(1):118–127.

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

Информация об авторах

Владимир Вячеславович Шкарин – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; post@volgmed.ru

Игорь Викторович Фомин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; fomini@mail.ru

Дмитрий Валерьевич Михальченко – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ dmitry.mikhalchenko@volgmed.ru

Дмитрий Сергеевич Дмитриенко – доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru

Алексей Дмитриевич Михальченко – аспирант кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; alexey.mikhalchenko@volgmed.ru

Статья поступила в редакцию 03.12.2024; одобрена после рецензирования 03.02.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Vladimir V. Shkarin – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Public Health and Public Health, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vlshkarin@mail.ru

Igor V. Fomin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia; fomini@mail.ru.

Dmitry V. Mikhalchenko – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ dmitry.mikhalchenko@volgmed.ru

Dmitry S. Dmitrienko – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru

Alexey D. Mikhalchenko – postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; alexey.mikhalchenko@volgmed.ru

The article was submitted 03.12.2024; approved after reviewing 03.02.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Оценка функционального состояния системы микроциркуляции зубодесневого комплекса в динамике лечения пациентов с низкой высотой коронки зуба

С.А. Веремеенко, Ю.А. Македонова ✉, Д.М. Македонова, И.И. Сурганов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Высота коронковой части зуба является одним из ключевых факторов для фиксации несъемных конструкций. Одной из наиболее распространенных причин расцементирования является недостаточная площадь культей зубов, в частности, их маленькая высота, соответственно колоссальное практическое значение имеет данный фактор. Наряду с этим выделяют три уровня зубодесневого комплекса – низкий, средний и высокий, соответственно при такой клинической ситуации врачу-стоматологу предстоит сделать важный выбор между методом подготовки, заключающимся в клиническом удлинении десны. В настоящее время отсутствует дифференцированный подход к тому или иному методу проводимой терапии в зависимости от типа зубодесневого комплекса. **Цель работы** – методом лазерной доплеровской флоуметрии провести анализ состояния системы микроциркуляции зубодесневого комплекса в динамике лечения пациентов с низкой высотой коронки зуба. В обследовании и лечении приняло участие 416 пациентов, обратившихся с целью ортопедического лечения. На основании параметра микроциркуляции, среднего квадратичного отклонения и коэффициента вариации проведена оценка состояния микроциркуляторных изменений на фоне проводимой терапии до начала лечения и через 14 дней. **Результаты** исследования доказали, что в ближайшие сроки наблюдения у пациентов на фоне гингивэктомии и альвеолопластики отмечались выраженные микроциркуляторные нарушения вне зависимости от биотипа десны. Статистически значимо не изменились параметры у пациентов на фоне ретракции десны. Однако в короткий период наблюдения невозможно в полной мере оценить клиническое и функциональное состояние зубодесневого комплекса. Целесообразно проводить дальнейшее наблюдение за данной категорией больных.

Ключевые слова: зубодесневой комплекс, лазерная доплеровская флоуметрия, альвеолопластика, гингивэктомия, ретракция

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Assessment of the functional state of the microcirculation system of the dental gingival complex in the dynamics of treatment of patients with low crown height

S.A. Veremeenko, Yu.A. Makedonova ✉, D.M. Makedonova, I.I. Surganov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The height of the tooth crown is one of the key factors for fixing fixed structures. One of the most common reasons for cementation is the insufficient stump area of the teeth, in particular, their small height, respectively, this factor is of great practical importance. Along with this, there are three levels of the gingival complex – low, medium and high, respectively, in such a clinical situation, the dentist will have to make an important choice between the method of preparation, which consists in clinical gum lengthening. To date, there is no differentiated approach to a particular method of therapy, depending on the type of dental gingival complex. The **purpose** of the work is to analyze the state of the microcirculation system of the dental gingival complex using laser Doppler flowmetry in the dynamics of treatment of patients with low tooth crown height. 416 patients who applied for orthopedic treatment participated in the examination and treatment. Based on the microcirculation parameter, the mean square deviation and the coefficient of variation, an assessment of the state of microcirculatory changes was carried out against the background of therapy before the start of treatment and after 14 days. The **results** of the study proved that in the near future, patients with gingivectomy and alveoplasty had pronounced microcirculatory disorders, regardless of the gum biotype. The parameters in patients with gum retraction did not change significantly. However, in a short period of follow-up, it is impossible to fully assess the clinical and functional state of the dental gingival complex. It is advisable to carry out further monitoring of this category of patients.

Keywords: dental gingival complex, laser Doppler flowmetry, alveoplasty, gingivectomy, retraction

Наиболее частой разновидностью ортопедического лечения пациентов для восстановления разрушенной коронки зуба являются искусственные коронки [1]. Безусловным показанием к изготовлению

коронки является значительное разрушение зуба вследствие кариеса или его осложнений. Возможны также и другие причины, такие как травма, патологическая стираемость, аномалии формы, цвета и структуры

зубов, эстетические показания. Существуют и противопоказания, такие как покрытие коронками интактных зубов, если это не вызвано конструктивными особенностями зубных протезов, выраженная патологическая подвижность зубов III степени, неудовлетворительное общее состояние здоровья. Однако в настоящее время все чаще встречаются пациенты с низкой высотой коронки зуба, данная анатомическая особенность не является противопоказанием к ортопедическому лечению. Низкая клиническая коронки – часто встречаемое явление в клинике ортопедической стоматологии [2]. Данный факт доставляет массу неудобств, а порой и вовсе является относительным противопоказанием к протезированию, поскольку для адекватной фиксации несъемных ортопедических конструкций необходима достаточная высота культевой части зуба, чтобы обеспечить максимально длинный путь введения протеза [3]. Так называемая площадь соприкосновения необходима для механического удерживания конструкции. Для протезирования пациентов с данной проблемой приходится прибегать к ряду методов, направленных на улучшение условий, влияющих на фиксацию будущего протеза. Существует множество методов, позволяющих улучшить условия фиксации. Их можно разделить на ортопедические, ортодонтические, хирургические [4]. Наряду с этим важным аспектом является анализ состояния зубодесневого комплекса, тканей, окружающих зуб. Данный фактор является ключевым в выборе метода подготовки к протезированию. Выделяют низкий, средний и высокий зубодесневой комплекс. Характеристику зубодесневого комплекса необходимо обязательно учитывать при подборе проводимой терапии [5]. Таким образом, перед врачом – стоматологом-ортопедом встает вопрос о выборе метода подготовки к ортопедическому лечению у данной категории пациентов, который обеспечит надежную фиксацию коронки [6]. Самыми распространенными методами предпротетического лечения являются гингивэктомия, альвеолопластика и ретракция десневого края [7]. Однако в настоящее время отсутствует дифференцированный подход к выбору метода лечения в зависимости от параметра зубодесневого комплекса [8]. Вне зависимости от метода хирургического лечения [9] во всех случаях будут иметь место нарушение целостности и структуры зубодесневого комплекса, так и внутрисосудистые изменения [10]. Анализ микроциркуляторных нарушений играет ключевую роль в прогнозе восстановления пародонтальных тканей. Одним из методов, позволяющих неинвазивно, в кратчайшие сроки провести оценку состояния микроциркуляторного русла, является лазерная доплеровская флоуметрия. В зависимости от целесообразности применения используются различные лазерные источники мощностью 1–2 мВт. Колебания перфузии отражаются на ЛДФ-грамме в виде сложного, непе-

риодического процесса. Анализ данных колебаний позволит своевременно выявить развитие микроциркуляторных нарушений, предупредить прогрессирование ряда необратимых изменений, в том числе и в тканях пародонта [11]. До настоящего времени отсутствуют данные о состоянии локального кровотока в пародонтальных тканях у пациентов с низкой высотой коронки зуба на фоне применения различных методов предпротетического лечения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Методом лазерной доплеровской флоуметрии провести анализ состояния системы микроциркуляции зубодесневого комплекса в динамике лечения пациентов с низкой высотой коронки зуба.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование и лечение 416 пациентов, обратившихся в стоматологический клинко-диагностический центр ВолгГМУ с целью рационального протезирования. Согласно критериям включения/невключения/исключения исследовательские группы составили 320 человек (рис. 1).

Проведено комплексное стоматологическое обследование пациентов согласно Национальному руководству по ортопедической стоматологии (2022 г.), впоследствии рандомизированных на 6 групп в зависимости от уровня зубодесневого комплекса (ЗДК) и типа проводимой терапии (рис. 2).

Основываясь на уровне зубодесневого комплекса, были сформированы группы, согласно методам проводимой терапии. I группа – контрольная (для получения нормированных параметров); II группа – со средним уровнем ЗДК, которым проводилось гингивэктомия – группа IIa (75 человек), группа IIб – альвеолопластика (80 пациентов), группа IIв – ретракция десны (76 обследуемых); III группа – IIIa – 28 пациентов, которым выполнена гингивэктомия, IIIб – 30 больных, проводилась альвеолопластика, IIIв – ретракция десневого края (31 пациент).

Пациентам молодого возраста 18–44 лет, средний возраст которых равнялся ($29,3 \pm 4,7$) года, проведена оценка состояния микроциркуляторного русла методом лазерной доплеровской флоуметрии. Пациентам, в положении сидя, фиксировали датчик в области десны на расстоянии ниже 2 мм от маргинальной ее части. Оценивали параметр M – показатель микроциркуляции, рассчитываемый в перфузионных единицах, d – среднее квадратичное отклонение, в пф. ед., и Kv – коэффициент вариации, отражающий состояние локального кровотока, в процентах. Оценка ЛДФ-грамм проводилась до начала лечения и через 14 дней после выполненного предпротетического лечения. Гингивэктомию, альвеолопластику и ретракцию десны выполняли по традиционной схеме (рис. 3).

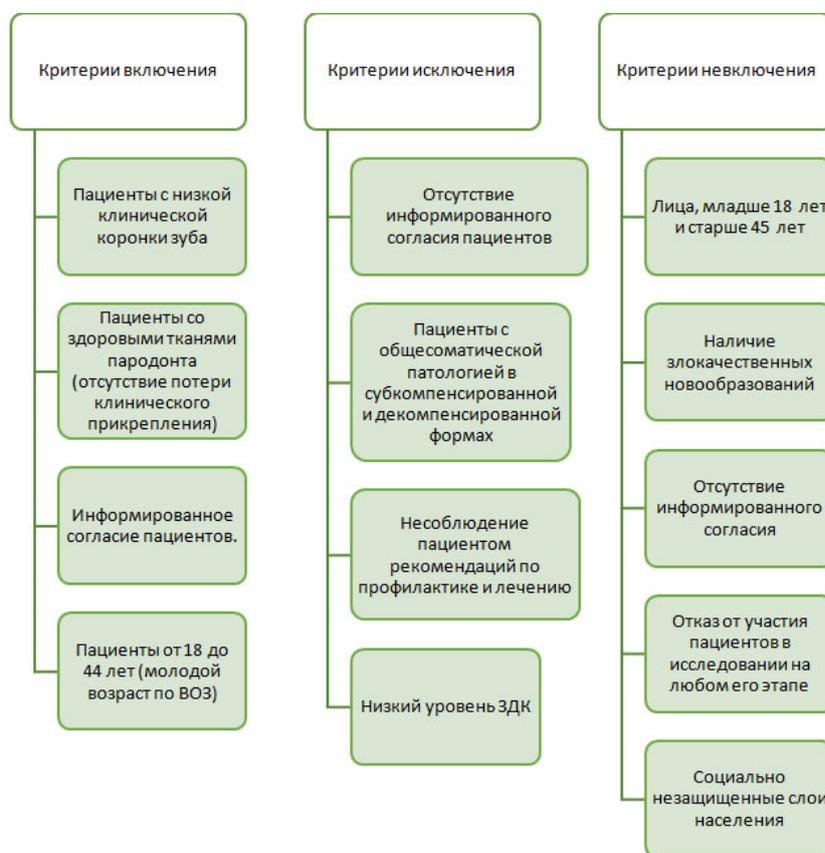


Рис. 1. Критерии включения/невключения/исключения пациентов в исследование



Рис. 2. Рандомизация пациентов в зависимости от уровня ЗДК и типа проводимой терапии



Рис. 3. Пациент Д., 26 лет. Состояние десны после выполненной альвеолопластики

Пациентам даны рекомендации по индивидуальной гигиене полости рта.

Обработка и анализ полученной информации проведены с использованием операционной системы Microsoft Windows 10. Статистическая обработка полученных результатов выполнена в программе Statistica 13.0. Статистический анализ проводился методом вариационной статистики с определением средней величины (M), ее средней ошибки ($\pm m$), оценки достоверности различия по группам с помощью критерия Стьюдента (t), при $p < 0,01$, $t \geq 2$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 416 обследуемых пациентов 96 (23,1 %) пациентов не вошли в исследование, так как не соответствовали разработанным критериям. Следует отметить, что у 6 (1,4 %) пациентов отмечался низкий уровень зубодесневого комплекса, что также являлось критерием исключения. Таким образом, группы сравнения составила 320 человек, рандомизированных методом «простых конвертов» на 6 подгрупп.

Анализ ЛДФ-грамм до начала хирургического лечения не выявил наличие микроциркуляторных нарушений. ЛДФ-граммы характеризовались периодичностью, без патологических сдвигов (рис. 4).

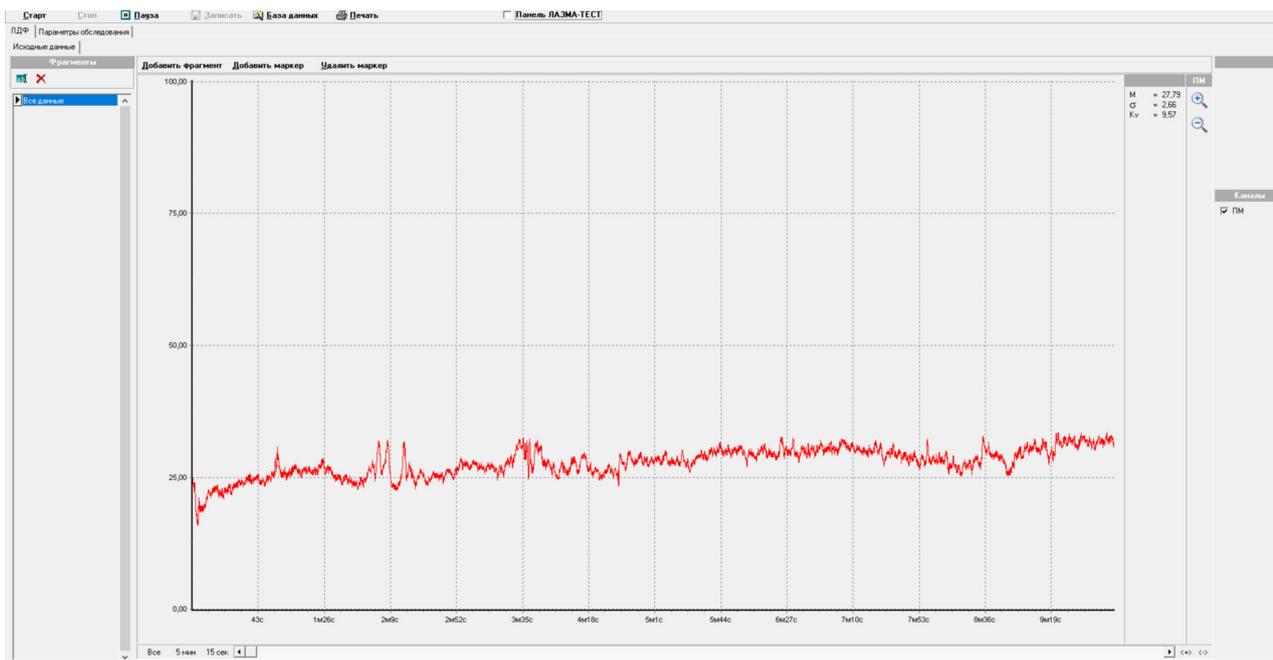


Рис. 4. Внешний вид ЛДФ-граммы до начала лечения

Так, параметр микроциркуляции M составил у пациентов со средним уровнем ЗДК – $(22,4 \pm 1,6)$ пф. ед., среднее квадратичное отклонение d – $(5,9 \pm 0,2)$ пф. ед., Kv – $(26,3 \pm 1,4)$ %. Статистически значимой разницы относительно аналогичных значений у пациентов с высоким уровнем ЗДК не получено: M – $(23,8 \pm 1,2)$ пф. ед., d – $6,3 \pm 0,2$ пф. ед., Kv – $(26,5 \pm 1,3)$ %, при $p > 0,05$. Следует отметить, что полученные значения в группе контроля также статистически значимо не отличались от группы II и группы III: M – $(21,7 \pm 1,3)$ пф. ед., d – $(6,1 \pm 0,2)$ пф. ед., Kv – $(28,1 \pm 1,1)$ %.

Однако через 14 дней у пациентов группы IIб на фоне альвеолопластики отмечались расстройства микроциркуляции, протекающие по гиперемической форме, о чем свидетельствует статистически значимое уменьшение скорости локального кровотока в 4,3 раза, Kv – $(6,1 \pm 0,2)$ %, $p < 0,05$. В группе IIа у пациентов после гингивэктомии также наблюдались микроциркуляторные изменения, отмечалось замедление кровотока и усиление агрегации эритроцитов – Kv – $(8,4 \pm 0,3)$ %, d – $(2,4 \pm 0,2)$ пф. ед.

У пациентов группы IIв параметры ЛДФ-граммы статистически значимо не изменились относительно группы контроля и первоначальных значений – M – $(24,6 \pm 1,8)$ пф. ед., d – $(5,9 \pm 0,2)$ пф. ед., коэффициент вариации – $(24,0 \pm 1,1)$ %. В группе IIIб отмечалась очень тяжелая степень недостаточности, снижение тканевого кровотока более 40 %, так Kv – $(5,7 \pm 0,2)$ %, $p < 0,05$. В группе IIIа снижение скорости вазомоторной активности сосудов отмечалось в 3 раза – M – $(26,4 \pm 1,5)$ пф. ед., d – $(2,3 \pm 0,2)$ пф. ед., Kv – $(8,8 \pm 0,2)$ %. Показатели локального кровотока в группе IIIв статистически значимо не изменились относительно показателей до лечения и составили – M – $(29,6 \pm 1,1)$ пф. ед., d – $(6,4 \pm 0,3)$ пф. ед., Kv – $(21,6 \pm 1,9)$ %, при $p > 0,05$.

Таким образом, патофизиологическая характеристика нарушений состояния микроциркуляций на фоне проведенного лечения не выявлена в группе пациентов, подготовка которым проведена в виде ретракции десны вне зависимости от уровня зубодесневого комплекса (табл.).

Показатели микроциркуляции согласно группам сравнения в динамике наблюдения, пф. ед.

Сроки лечения	Тип ЗДК/проводимая терапия		M	d	Kv
Норма, контроль (группа I)					
До лечения	Группа II	Гингивэктомия (IIа)	22,4 ± 1,6	5,9 ± 0,2	26,3 ± 1,4
		Альвеолопластика (IIб)			
		Ретракция (IIв)			
	Группа III	Гингивэктомия (IIIа)	23,8 ± 1,2	6,3 ± 0,2	26,5 ± 1,3
		Альвеолопластика (IIIб)			
Ретракция (IIIв)					

Окончание табл.

Сроки лечения	Тип ЗДК/проводимая терапия		M	d	Kv
14-й день	Группа II	Гингивэктомия (IIa)	28,7 ± 1,5*	2,4 ± 0,2*	8,4 ± 0,3*
		Альвеолопластика (IIб)	29,6 ± 1,6*	1,8 ± 0,4*	6,1 ± 0,2*
		Ретракция (IIв)	24,6 ± 1,8	5,9 ± 0,2	24,0 ± 1,1
	Группа III	Гингивэктомия (IIIa)	26,4 ± 1,5	2,3 ± 0,2*	8,8 ± 0,2*
		Альвеолопластика (IIIб)	27,9 ± 1,4*	1,6 ± 0,1*	5,7 ± 0,2*
		Ретракция (IIIв)	29,6 ± 1,1*	6,4 ± 0,3	21,6 ± 1,9

* Статистическая значимость различий относительно нормированных значений (контрольная группа), $p < 0,05$.

Следует отметить, основываясь на анализе параметра микроциркуляции, что спустя 14 дней только в группе IIб и IIв не отмечалось увеличение концентрации эритроцитов в исследуемых тканях, однако данная величина обладает вариабельностью и изменчивостью, ориентироваться на нее не совсем целесообразно для анализа эффективности проводимой терапии. Во всех группах, за исключением группы IIв и IIIв на фоне исходного уровня тканевого кровотока, наблюдалось его уменьшение. Микроциркуляторные нарушения носили однонаправленный характер по типу проводимой терапии вне зависимости от уровня зубодесневого комплекса.

Вместе с тем 14 дней являются ближайшим сроком наблюдения. В данный кратчайший период не всегда предоставляется возможным объективно оценить ситуацию. Целесообразно проведение лазерной доплеровской флоуметрии в отдаленные сроки наблюдения, что позволит объективно оценить микроциркуляторные нарушения и клиническую картину в полости рта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лазерная доплеровская флоуметрия позволяет оценить функциональное состояние системы микроциркуляции зубодесневого комплекса в динамике лечения пациентов с низкой высотой коронки зуба. На основании анализа ЛДФ-грамм можно определить степень расстройства кровообращения, форму и тип выявленных нарушений на фоне проводимого лечения. В данной работе через 14 суток выявлено нарушение локального кровотока у пациентов, подготовка которых к протетическому лечению проводилась методом альвеолопластики и гингивэктомией у пациентов со средним и высоким уровнем зубодесневого комплекса. На фоне выполненной ретракции не выявлена статистически значимая разница относительно микроциркуляторных параметров до начала лечения и контрольных значений. Однако следует отметить, что период 14 суток не способствует в полной мере объективизации клинической картины, что обосновывает дальнейшее наблюдение за данной категорией пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Данилина Т.Ф., Верстаков Д.В. Протезирование зубов с низкой коронкой несъемными мостовидными протезами. *Фундаментальные исследования*. 2013;9-6:1066–1069. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32897> (дата обращения: 20.12.2021)

2. Старченко В.И., Скориков В.Ю., Стариков П.А., Старченко Т.П., Зерватто Т. Особенности ортопедического лечения пациентов с низкой коронковой частью зуба. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014;2:172–175. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=4720> (дата обращения: 20.12.2021).

3. Egawa M., Inagaki S., Tomita S., Saito A. Connective Tissue Graft for Gingival Recession in Mandibular Incisor Area: A Case Report. *The Bulletin of Tokyo Dental College*. 2017;58(3):155–162. doi: 10.2209/tdepublication.2016-0038.

4. Сизикова В., Грачев В.И. Сравнение клинических и рентгенологических особенностей оголовшей десны и кортикальной кости щеки у пациента с рецессией десны. *Стоматология*. 2019;98(2):22–26. doi: 10.17116/stomat20199802122.

5. Македонова Ю.А., Кривенцев А.Е., Веремеенко С.А., Дьяченко Д.Ю. Обоснование дифференцированного подхода к ортопедическому лечению зубов при системной патологии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;3(75):79–82. doi: 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-79-82.

6. Garcia-Mendez MC, Rodriguez-PulidoJI, Sandoval GM, Garza-Enriquez M, Gomez-Butzman L. Management of Miller-Class I and III gingival recessions through different techniques combined with connective tissue graft: a case report. *Journal Of Clinical Periodontology*. 2018. PCS107. https://doi.org/10.1111/jcpe.106_12916.

7. Isler S.C., Ozcan G., Ozcan M., Omurlu H. Clinical evaluation of combined surgical/ restorative treatment of gingival recession- type defects using different restorative materials: A randomized clinical trial. *Journal of Dental Sciences*. 2018;13(1):20–29. doi: 10.1016/j.jds.2017.09.004.

8. Веремеенко С.А., Македонова Ю.А., Верстаков Д.В., Боловина Я.П., Глухова Е.С. Сравнительный анализ клинических и функциональных показателей десневого края пациентов с низкой высотой коронки зуба на фоне различных методов подготовки к протезированию. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023; 20(1):50–57. doi: 10.19163/1994-9480-2023-20-1-50-56.

9. Makedonova Yu.A., Mikhilchenko D.V., Zhidovinov A.V., Dyachenko D.Yu., Veremeenko S. A. Comparative evaluation of treatment efficiency of inflammatory complications after orthopedic treatment with up-to-date methods of pharmacotherapy. *Journal of International Dental and Medical research*. 2020;13(2):571–576.

10. Sculean A., Cosgarea R., Katsaros C., Arweiler N.B., Miron R.J, Deppe H. Treatment of single and multiple Miller

Class I and III gingival recessions at crown-restored teeth in maxillary esthetic areas. *Quintessence landinternational*. 2017;48(10):1–6. doi: 10.3290/j.qi.a39031.

11. Македонова Ю.А., Михальченко Д.В., Дьяченко Д.Ю., Веремеенко С.А. Гемомикроциркуляция тканей вокруг денальных имплантатов: клинико-функциональные параллели. *Пародонтология*. 2020;25(4):338–342. doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-4-338-342.

REFERENCES

1. Danilina T.F., Verstakov D.V. Prosthetics of teeth with a low crown with fixed bridge prostheses. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research*. 2013;9-6:1066–1069. (In Russ.) URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32897> (accessed: 20.12.2021).

2. Starchenko V.I., Skorikov V.Yu., Starikov P.A., Starchenko T.P., Zervatto T. Features of orthopedic treatment of patients with a low crown part of the tooth. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;2:172–175. (In Russ.) URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=4720> (accessed: 20.12.2021).

3. Egawa M., Inagaki S., Tomita S., Saito A. Connective Tissue Graft for Gingival Recession in Mandibular Incisor Area: A Case Report. *The Bulletin of Tokyo Dental College*. 2017;58(3):155–162. doi: 10.2209/tdpublication.2016-0038.

4. Sizikova V., Grachev V.I. Comparison of clinical and radiological features of keratinized gum and cortical cheek bone in a patient with gum recession. *Stomatologiya = Stomatology*. 2019;98(2):22–26. (In Russ.) doi: 10.17116/stomat20199802122.

5. Makedonova Yu.A., Kriventsev A.E., Veremeenko S.A., Dyachenko D.Y. The rationale for a differentiated approach to orthopedic treatment of the teeth with a systemic pathology. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;3(75):79–82. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-79-82.

6. Garcia-Mendez MC, Rodriguez-PulidoJI, Sandoval GM, Garza-Enriquez M, Gomez-Butzman L. Management of Miller-Class I and III gingival recessions through different techniques combined with connective tissue graft: a case report. *Journal Of Clinical Periodontology*. 2018. PCS107. https://doi.org/10.1111/jcpe.106_12916.

7. Isler S.C., Ozcan G., Ozcan M., Omurlu H. Clinical evaluation of combined surgical/ restorative treatment of gingival recession- type defects using different restorative materials: A randomized clinical trial. *Journal of Dental Sciences*. 2018;13(1):20–29. doi: 10.1016/j.jds.2017.09.004.

8. Veremeenko S.A., Makedonova Yu.A., Verstakov D.V., Bolovina Ya.P., Glukhova E.S. Comparative analysis of clinical and functional parameters of the gingival margin of patients with low crown height against the background of various methods of preparation for prosthetics. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2023;20(1):50–57. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2023-20-1-50-56

9. Makedonova Yu.A., Mikhalchenko D.V., Zhidovinov A.V., Dyachenko D.Yu., Veremeenko S. A. Comparative evaluation of treatment efficiency of inflammatory complications after orthopedic treatment with up-to-date methods of pharmacotherapy. *Journal of International Dental and Medical research*. 2020;13(2):571–576.

10. Sculean A., Cosgarea R., Katsaros C., Arweiler N.B., Miron R.J, Deppe H. Treatment of single and multiple Miller Class I and III gingival recessions at crown-restored teeth in maxillary esthetic areas. *Quintessence landinternational*. 2017;48(10):1–6. doi: 10.3290/j.qi.a39031.

11. Makedonova Yu.A., Mikhalchenko D.V., Dyachenko D.Yu., Veremeenko S.A. Hemomicrocirculation of tissues around dental implants: clinical and functional parallels. *Parodontologiya*. 2020;25(4):338–342. (In Russ.) doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-4-338-342.

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

Информация об авторах

Сергей Александрович Веремеенко – ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sergey34_94@mail.ru

Юлия Алексеевна Македонова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mihai-m@yandex.ru

Диана Михайловна Македонова – обучающаяся стоматологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; dianamakedonova@gmail.com

Иван Ильич Сурганов – обучающийся стоматологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mihai-m@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 13.01.2025; одобрена после рецензирования 27.04.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Sergey A. Veremeenko – Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sergey34_94@mail.ru

Yulia A. Makedonova – MD, Professor, Head of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mihai-m@yandex.ru

Diana M. Makedonova – a student at the Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; dianamakedonova@gmail.com

Ivan I. Surganov – is a student at the Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mihai-m@yandex.ru

The article was submitted 13.01.2025; approved after reviewing 27.04.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Оптимизация диагностики степени тяжести пневмонии при COVID-19

В.В. Антонян, Э.А. Кчибеков, А.А. Алиев, К.Г. Гасанов ✉

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Известные диагностические подходы в оценке степени тяжести в клинической практике пневмонии при COVID-19 существенно не повлияли на снижение числа больных с тяжелым течением болезни и смертности, и наряду с общей клинической картиной значимую роль играет диагностическая и лабораторная ее визуализация. **Цель** исследования: оптимизация диагностики степени тяжести пневмонии при COVID-19. Выявлена и установлена четкая зависимость концентрации ферритина, прокальцитонина и С-реактивного белка у больных в зависимости от выраженности степени тяжести пневмонии при COVID-19. На основании полученных данных разработана балльная оценка степени тяжести пневмонии, которое позволяет раннее начало интенсивной терапии тяжелой степени течения пневмонии, а также дает возможность рационально распределить в стационаре потоки госпитализируемых больных по степени тяжести течения пневмонии, тем самым увеличить количество пациентов с благоприятным исходом течения пневмонии при COVID-19.

Ключевые слова: диагностика, COVID-19, пневмония, сыворотка крови

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Optimization of diagnosis of pneumonia severity in COVID-19

V.V. Antonyan, E.A. Kchibekov, A.A. Aliev, K.G. Gasanov ✉

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Well-known diagnostic approaches to assessing the severity of pneumonia in clinical practice in COVID-19 did not significantly affect the reduction in the number of patients with severe disease and mortality, and along with the general clinical picture, diagnostic and laboratory visualization of it plays an important role. The **aim** of the study was to optimize the diagnosis of the severity of pneumonia in COVID-19. A clear dependence of the concentration of ferritin, procalcitonin and C-reactive protein in patients was revealed and established, depending on the severity of pneumonia in COVID-19. Based on the data obtained, a score assessment of the severity of pneumonia has been developed, which allows early initiation of intensive therapy for severe pneumonia, as well as rationally distribute the flows of hospitalized patients in the hospital according to the severity of pneumonia, thereby increasing the number of patients with a favorable outcome of pneumonia in COVID-19.

Keywords: diagnostics, COVID-19, pneumonia, blood serum

Заболеемость и летальность при внебольничной пневмонии (ВП) занимает лидирующее место среди заболеваний органов дыхательной системы, которая остается высокой, особенно у лиц пожилого возраста [1, 2]. Достигнутые высокие результаты в изучении этиопатогенеза вирусного и бактериального инфицирования, эпидемиологии, развитие высокоэффективной химиотерапии пневмонии существенно не повлияли на снижение числа больных с тяжелым течением болезни и смертности, что звучит парадоксально. Причина парадокса кроется в недостаточной дифференциации клинических данных и лабораторных показателей, не всегда предложенные сложные для клинициста шкалы прогноза оправдывают себя, а со стороны практического врача часто недооценивается комплексный подход к обследованию пациентов [2].

В различных зарубежных и отечественных публикациях клиническая картина типичного пациента

с COVID-19 в отделениях реанимации или интенсивной терапии не отличается, и вопрос решения проблемы – совершенствование результатов лечения и прогнозирования осложнений у крайне тяжелых больных – остается открытым. Доказан и очевиден тот факт, что летальность при тяжелом течении заболевания в условиях палат интенсивной терапии, особенно у больных, находящихся на дыхательной поддержке легких, остается высокой (летальность 80–85 %), при хороших результатах лечения больных средней тяжести пневмонии [3, 4].

Для постановки диагноза основное значение уделяется использованию в стационарах полимеразной цепной реакции (ПЦР) – диагностики рибонуклеиновой кислоты (РНК) к вирусам SARS-CoV-2 в мазках из слизистой носоглотки и ротоглотки и биологических жидкостях человека. Определить чувствительность и специфичность многочисленных диагностических ПЦР тест-систем не представляется возможным

в связи с отсутствием референсных значений образцов биологических жидкостей. В клинической работе врачи, безусловно, предпочитают отдавать данным компьютерной томографии (КТ) как при установке диагноза, так и при динамическом наблюдении, оценке тяжести состояния пациента и эффективности проводимого лечения. Не уступает в выявлении патологических изменений в легочной ткани, характерных для COVID-19 пневмонии, использование мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью. Основными недостатками МСКТ являются дороговизна оборудования и низкая доступность данной техники во многих стационарах, не всегда удается перемещать пациентов в кабинет МСКТ, особенно тяжелых нестабильных больных, а также негативное влияние рентгеновского излучения [5, 6, 7, 8].

В последних исследованиях обсуждаются вопросы проявления и клинической значимости лимфопении, гипергликемии, гиперкоагуляции у больных с COVID-19 как наиболее часто встречающихся изменений при лабораторных исследованиях. Прогрессирующая лимфопения, высокие показатели уровней креатинина, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 в сыворотке крови, снижение уровня белка, повышение лактата, понижение респираторного индекса присущи более тяжелому течению заболевания. По некоторым данным, высокие концентрации лактата, интерлейкина-6 и лимфопения служат предикторами неблагоприятного исхода [6, 9].

Таким образом, в пандемию COVID-19 пневмония остается одним из самых распространенных и опасных инфекционно-воспалительных заболеваний для общества, при этом и в настоящее время она сопряжена с риском развития тяжелого течения и осложнений, что сподвигает клиницистов на усовершенствование подходов диагностики степени тяжести пневмонии.

До настоящего времени не совсем понятны причины тяжелого течения заболевания у ряда больных, следствием которых является полиорганная недостаточность, приводящая к неблагоприятному исходу. Основными факторами, определяющими тяжелый характер течения COVID-19, предопределяют следующие предикторы: возраст старше 65 лет, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, хронические заболевания легких [3, 5, 6]. Поэтому некоторые аспекты этиопатогенеза COVID-19 остаются неясными и требуют дальнейшего комплексного изучения с разработкой современных методов диагностики и прогнозирования.

Многочисленные исследования в последние годы активно направлены на решение вопроса о необходимости разработки объективной системы оценки степени тяжести больных и прогноза фатального исхода. Необходимы своевременные, быстрые и объективные

критерии тяжести состояния пациента с пневмонией COVID-19 для помощи врачам в принятии решения о начале рациональной тактики лечения, в том числе интенсивной терапии. Очень важно оценить тяжесть состояния у пациентов с пневмонией COVID-19 на ранних этапах госпитализации с целью маршрутизации больных, которым требуется проведение неотложной интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения [5, 6].

Однако известные методы не обеспечивают необходимую точность диагностики степени тяжести пневмонии у пациентов с COVID-19, так как не учитывают общую клиническую картину и часто требуют применения других вариантов диагностической и лабораторной визуализации.

В настоящее время в диагностической тактике раннего выявления воспалительно-деструктивных органных изменений прогностическую значимость имеет определение концентраций в сыворотке крови ферритина (Ф), который, по данным многих исследователей, играет важную роль в оценке тяжести течения пневмонии при COVID-19 [4, 10].

Из большинства известных биомаркеров для контроля развития деструктивно-воспалительных состояний, раннего выявления полиорганной недостаточности и септических состояний, и для прогнозирования тяжести течения пневмонии при COVID-19, ассоциированный с воспалением, диагностический интерес имеет в клинической практике оценка в сыворотке крови уровня прокальцитонина (ПКТ) [4, 10]. Оценка концентрации ПКТ играет значимую роль в отделениях интенсивной терапии в прогнозе выраженности течения бактериальной инфекции, правильности выбора антибактериальной терапии и снижения риска развития осложнений [4].

Общеизвестно, что в диагностических аспектах многих островоспалительных состояний широкое клиническое использование имеет острофазовый СРБ, который информирует о характере выраженности воспаления и деструкции тканей, а также характеризует тяжесть течения пневмонии при COVID-19 [4, 9].

Учитывая выше изложенное, оценка предложенных биомаркеров и их комплексная сравнительная оценка на этапах лечебно-диагностических мероприятий помогает определить прогрессирование воспалительно-деструктивных изменений, а также прогнозирование степени тяжести пневмонии при COVID-19 и, соответственно, выбор рациональной тактики интенсивной терапии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить концентрации ферритина (Ф), прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) для улучшения диагностики степени тяжести пневмонии при COVID-19.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании оценены в сыворотке крови уровни Ф, ПКТ и СРБ у больных с подозрением на пневмонию при COVID-19 (45 больных). Возраст пациентов, входящих в исследование, составлял от 19 до 63 лет. Пациенты, включенные в исследование, госпитализированы и получали терапию в Многофункциональном медицинском центре г. Нариманов Астраханской области, где оказывалась стационарная медицинская помощь взрослому населению с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. В диагностический минимум обследования при госпитализации в стационар входили следующие исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, КТ. При проведении обследования диетических ограничений и специальных подготовок для пациентов не проводилось. Кровь для исследования у больных брали обычной венепункцией в вакуум-контейнеры с последующим отделением сыворотки от клеток центрифугированием.

С помощью иммунохемилюминесцентного метода на анализаторе CobasE 411 (Roshe, Швейцария) определяли уровень Ф (нг/мл) и ПКТ (нг/мл) у исследуемых больных в сыворотке крови, а оценка концентраций СРБ (нг/мл) определяли на автоматическом биохимическом модуле Cobas 6000.

По результатам исследования полученных данных проводилась статистическая обработка с использованием лицензированных аналитических программ Statistica версии 6.1 и Excel-2003. Учитывая, что полученные значения отличались от нормального распределения, для статистической обработки использованы непараметрические критерии. А также полученные значения представлены по результатам исследования в виде медианы (Me) и 25 и 75 интерквартильных

размахов. Учитывая наличие при обследовании нескольких групп пациентов по степени тяжести течения пневмонии, для проведения межгрупповых сравнений использован непараметрический критерий Вилкоксона – Манна – Уитни. Статистически значимыми результатами при обработке полученных данных являлось $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлена четкая зависимость концентрации Ф, ПКТ и СРБ от степени тяжести пневмонии при COVID-19 (табл.). Концентрация сывороточного Ф была наиболее высокой у больных с тяжелой пневмонией при COVID-19 (Me 1328 при интерквартильных размахах 1127;1992 нг/мл, $p < 0,05$), а также при средней степени тяжести (Me 702 при интерквартильных размахах 615;880 нг/мл, $p < 0,05$) по сравнению с концентрацией при легкой степени тяжести (Me 185 при интерквартильных размахах 116;331 нг/мл). Концентрация СРБ была более высокой у больных с тяжелой пневмонией при COVID-19 (Me 53 100 при интерквартильных размахах 44000; 66400 нг/мл, $p < 0,05$), а также при средней степени тяжести (Me 39 800 при интерквартильных размахах 35000;43800 нг/мл, $p < 0,05$) по сравнению с концентрацией при легкой степени тяжести (Me 24300 при интерквартильных размахах 18500; 34800 нг/мл). Концентрация ПКТ была более высокой у больных с тяжелой пневмонией при COVID-19 (Me 3,6 нг/мл при интерквартильных размахах 3,1;3,9 нг/мл, $p < 0,05$), а также при средней степени тяжести (Me 2,2 нг/мл при интерквартильных размахах 1,6;2,7 нг/мл, $p < 0,05$) по сравнению с концентрацией при легкой степени тяжести (Me 0,7 нг/мл при интерквартильных размахах 0,2;1,3 нг/мл).

Концентрации Ф, ПКТ и СРБ в сыворотке крови у больных в зависимости от выраженности степени тяжести пневмонии при COVID-19

Показатели	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Ферритин, нг/мл	185 [116; 331]	702 [615; 880] $p < 0,05$	1 328 [1127; 1992] $p < 0,05$
С-реактивный белок, нг/мл	24 300 [18 500; 34 800]	39 800 [35 000; 43 800] $p < 0,05$	53 100 [44 000; 66 400] $p < 0,05$
Прокальцитонин, нг/мл	0,7 [0,2; 1,3]	2,2 [1,6; 2,7] $p < 0,05$	3,6 [3,1; 3,9] $p < 0,05$

Примечание: $p < 0,05$ – уровень статистической значимости различий.

По результатам полученных данных разработана балльная оценка степени тяжести пневмонии, при которой уровень Ф до 200 нг/мл – 1 балл, уровень Ф от 201 до 500 нг/мл – 2 балла, уровень Ф от 501 до 1 000 нг/мл – 3 балла, уровень Ф выше 1001 нг/мл – 4 балла; уровень СРБ до 18 000 нг/мл – 1 балл, уровень СРБ от 18001 до 35 000 нг/мл – 2 балла, уровень

СРБ от 35 001 до 44 000 нг/мл – 3 балла, уровень СРБ выше 44 001 нг/мл – 4 балла; уровень ПКТ до 1,0 нг/мл – 1 балл, уровень ПКТ от 1,1 до 1,5 нг/мл – 2 балла, уровень ПКТ от 1,6 до 3,0 нг/мл – 3 балла, уровень ПКТ выше 3,1 нг/мл – 4 балла, и при получении суммы до 4 баллов диагностируют пневмонию легкой степени тяжести, от 5 до 8 – средней степени тяжести, от 9

и более баллов диагностируют тяжелую степень пневмонию (Патент РФ № 2789426 от 10.06.2022 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный способ является актуальным и информативным для использования в клинической практике. Он способствует оптимизации диагностики степени тяжести пневмонии при COVID-19, а также помогает рационально и своевременно начать интенсивную терапию у больных по выраженности степени тяжести пневмонии. Система оценки степени тяжести пневмонии при COVID-19 дает возможность раннего начала интенсивной терапии тяжелой степени тяжести течения пневмонии, прогнозирования бактериальных и деструктивных осложнений, а также рационального распределения в стационаре потоков госпитализируемых больных по степени тяжести течения пневмонии, тем самым увеличивая количество пациентов с благоприятным исходом течения пневмонии при COVID-19.

Таким образом, использование предложенного способа позволяет достичь раннего определения степени тяжести пневмонии у пациентов при COVID-19 даже тогда, когда диагностика общеизвестными клинико-лабораторными методами затруднительна. Для использования в клинической практике предложенного диагностического метода не нужна подготовка больного, и она может быть рутинно использована в стационаре любого уровня. Способ позволяет рационально маршрутизировать больного по степени тяжести в реанимационные отделения для начала интенсивной терапии. Применение в практическом здравоохранении предлагаемого метода снижает экономические затраты, исключая дорогостоящее компьютерное обследование в динамике, способствует своевременной корректировке лечебно-диагностических мероприятий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема современной медицины. *Пульмонология*. 2015;25(2):133–142.
2. Guan WJ., Ni ZY., Hu Y. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Liu F., Li L., Xu M., Wu J., Luo D., Zhu Y. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
5. Земко В.Ю., Никитина Е.В., Дзядзько А.М. Особенности клинического течения и интенсивной терапии тяжелой пневмонии при COVID-19. *Вестник ВГМУ*. 2020;6:62–69.

6. Прищепенко В.А., Юпатов Г.И., Окулич В.К. Прогнозирование тяжелого течения заболевания у пациентов с вирусными пневмониями, предположительно вызванными COVID-19. *Вестник ВГМУ*. 2020;19(3):69–78. doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.3.69>.

7. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

8. Hope M.D., Raptis C.A., Henry T.S. Chest computed tomography for detection of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): don't rush the science. *Annals of Internal Medicine*. 2020;M20:1382. doi: 10.7326/M20-1382.

9. Kermali M., Khalsa R.K., Pillai K., Ismail Z., Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – a systematic review. *Life Science Journal*. 2020;254:117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788.

10. Kappert K., Jahić A., Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers*. 2020;25(8):616–625. doi: 10.1080/1354750X.2020.1797880.

REFERENCES

1. Chuchalin A.G. Pneumonia: an urgent problem of modern medicine. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2015;25(2):133–142 (In Russ.).
2. Guan WJ., Ni ZY., Hu Y. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Liu F., Li L., Xu M., Wu J., Luo D., Zhu Y. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
5. Zemko V.Yu., Nikitina E.V., Dzyadzhko A.M. Features of the clinical course and intensive care of severe pneumonia in COVID-19. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vitebsk medical journal*. 2020;6:62–69 (In Russ.).
6. Prishchепенко V.A., Yupatov G.I., Okulich V.K. Prediction of severe disease in patients with viral pneumonia presumably caused by COVID-19. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vitebsk medical journal*. 2020;19(3):69–78. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.3.69>.
7. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
8. Hope M.D., Raptis C.A., Henry T.S. Chest computed tomography for detection of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): don't rush the science. *Annals of Internal Medicine*. 2020;M20:1382. doi: 10.7326/M20-1382.

9. Kermali M., Khalsa R.K., Pillai K., Ismail Z., Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – a systematic review. *Life Science Journal*. 2020;254:117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788.

10. Kappert K., Jahić A., Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers*. 2020;25(8):616–625. doi: 10.1080/1354750X.2020.1797880.

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

Информация об авторах

Виталина Викторовна Антонян – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; antonian.vika@yandex.ru

Элдар Абдурагимович Кчибеков – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; Eidar_76@inbox.ru

Аликади Алиевич Алиев – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; nazim.gasanov.1985@mail.ru

Казим Гусейнович Гасанов – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; ✉ nazim.gasanov.1985@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.01.2025; одобрена после рецензирования 14.02.2025; принята к публикации 17.02.2025

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Vitalina V. Antonyan – MD, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; antonian.vika@yandex.ru

Eldar A. Kchibekov – MD, Professor, Department of Surgical Diseases, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; Eidar_76@inbox.ru

Alikadi A. Aliev – a postgraduate student at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; nazim.gasanov.1985@mail.ru

Kazim G. Gasanov – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; ✉ nazim.gasanov.1985@mail.ru

The article was submitted 20.01.2025; approved after reviewing 14.02.2025; accepted for publication 17.02.2025.

Сравнительная оценка стрессоустойчивости студентов первого и второго курсов медицинского вуза

Ирина Владимировна Нархова ✉, Евгений Владимирович Дорохов,
Иван Алексеевич Наймушин

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Аннотация. Актуальность. Расчет индекса Баевского базируется на анализе вариабельности сердечного ритма, который предоставляет информацию о колебаниях интервалов между сердечными сокращениями и формирует основу для оценки влияния вегетативной нервной системы на функционирование сердечно-сосудистой системы в целом. **Цель работы.** Сравнительная оценка стрессоустойчивости студентов первого и второго курсов медицинского вуза. **Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 128 студентов в возрасте от 17 до 23 лет ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Собраны данные о физической активности и состоянии здоровья участников из приложения Health. На устройстве психофизиологического тестирования УПФТ-1/30 «Психофизиолог» были измерены ключевые параметры для оценки стресса и адаптации, включая индекс Баевского. **Результаты исследования.** Исследование показало, что у 77,9 % студентов второго курса индекс Баевского находится в пределах нормы, что указывает на лучшую адаптацию к учебному стрессу. Выявлено также, что умеренная физическая активность (5 000–10 000 шагов/день) снижает стресс, тогда как высокая активность (>10 000 шагов/день) вызывает напряжение у 24,5 % студентов. **Выводы.** Выявленные статистически обоснованные различия в значениях индекса Баевского между первокурсниками и второкурсниками указывают на растущие возможности адаптации студентов к учебному стрессу на протяжении их обучения. Умеренная физическая активность оказывает положительное влияние на регуляцию функций вегетативной нервной системы и на уровень адаптационных возможностей к стрессу, тогда как крайние уровни физической активности могут негативно сказаться на этих процессах.

Ключевые слова: адаптация, индекс Баевского, вариабельность сердечного ритма, стресс, физиология, учебный процесс

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-89-94>

Analysis of the psychophysiological status of first and second year students of a medical university

Irina V. Narhova ✉, Evgeny V. Dorokhov, Ivan A. Naimushin

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Abstract. Relevance: The calculation of the Baevsky index is based on an analysis of heart rate variability, which provides information on fluctuations in the intervals between heart contractions and forms the basis for assessing the effect of the autonomic nervous system on the functioning of the cardiovascular system as a whole. **Purpose of work:** Comparative assessment of stress resistance of first and second year medical students. **Research materials and methods:** The study involved 128 students aged 17 to 23 years VSMU named after N.N. Burdenko. Collected data on physical activity and health status of participants from the Health app. On the psychophysiological testing device of the Psychophysiological UPFT-1/30, key parameters for assessing stress and adaptation were measured, including the Baevsky index. **Study results:** The study found that 77.9% of second-year students had a Baevsky index within the normal range, indicating better adaptation to learning stress. Moderate physical activity (5 000–10 000 steps/day) was also found to reduce stress, whereas high activity (> 10 000 steps/day) caused tension in 24.5% of students. **Conclusions:** The identified statistically based differences in the Baevsky index values between freshmen and sophomores show the growing opportunities for students to adapt to learning stress throughout their studies. Moderate physical activity has a positive effect on the regulation of the functions of the autonomic nervous system and on the level of adaptive capabilities for stress, while extreme levels of physical activity can negatively affect these processes.

Keywords: adaptation, Baevsky index, heart rate variability, stress, physiology, educational process

Индекс Баевского, известный также как стресс-индекс, представляет собой многогранный интегральный параметр, который предназначен для всесторонней оценки состояния напряжения нейрогуморальных механизмов, ответственных за регуляцию сердечного

ритма. Он служит весомым показателем соотношения активности симпатической и парасимпатической составляющих вегетативной нервной системы, что делает его неотъемлемым инструментом для анализа как эмоционального, так и физического состояния

человека. В покое сердечный ритм контролируется пейсмекерами – специализированными клетками, которые генерируют электрические импульсы. В то же время на его характеристики значительно влияют деятельность симпатических и парасимпатических ганглиев. Поэтому сердечный ритм, как правило, не является фиксированным значением, а представляет собой волнообразные колебания, которые могут служить значимым индикатором общего состояния организма [1]. В условиях стресса управление ритмом сердца осуществляется центральными структурами нервной системы, включая ствол головного мозга и кору, что приводит к более строгой и ритмичной организации сердечных сокращений и выражается в стабильных интервалах между ними. Такие изменения в организме часто ассоциируются с повышением значений индекса Баевского [2].

Расчет индекса Баевского базируется на анализе variability сердечного ритма (BCP), который предоставляет информацию о колебаниях интервалов между сердечными сокращениями и формирует основу для оценки влияния вегетативной нервной системы на функционирование кардиоваскулярной системы в целом [3]. Этот индекс позволяет определить уровень стресса и адаптационного потенциала организма, что крайне важно, поскольку высокие значения индекса могут указывать на выраженный стресс или снижение способности организма к адаптации [4].

Изучение индекса Баевского в контексте оценки стрессоустойчивости и адаптационных возможностей студентов первого и второго курсов медицинских вузов обусловлено многими факторами. На начальном этапе обучения студенты сталкиваются с высокими учебными нагрузками и стрессовыми ситуациями, связанными с необходимостью адаптации к новому образовательному процессу и социальному окружению. Указанные факторы могут провоцировать рост уровня стресса и снижение учебной мотивации, что негативно сказывается на процессе обучения и может привести к различным нарушениям в состоянии здоровья [2]. Применение индекса Баевского для объективной оценки уровня стресса и адаптационных возможностей обучающихся предоставляет важные данные о функциональном состоянии их вегетативной нервной системы и ее способности к адаптации в условиях повышенных нагрузок. Более того, это исследование может помочь в разработке эффективных стратегий для оптимизации процессов адаптации студентов к образовательному контексту, снижения уровня стресса и предупреждения его негативных последствий как для здоровья, так и для образовательного процесса.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительная оценка стрессоустойчивости студентов первого и второго курса медицинского вуза.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на кафедре нормальной физиологии ВГМУ имени Н.Н. Бурденко. В нем приняло участие 128 студентов в возрасте от 18 до 23 лет. Участников разделили на две группы: первую составили первокурсники (60 человек), вторую – студенты второго курса (68 человек). Участники предоставили информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и согласие на обработку персональных данных.

Возрастные характеристики, пол и социально-демографические показатели исследуемых групп не различались значимо ($p > 0,05$). Эти показатели не использовались для сравнительной оценки.

На начальном этапе исследования был осуществлен сбор данных с использованием QR-кода, который вел к Google-форме. Эта форма содержала вопросы о личной информации и показателях состояния здоровья, полученных с помощью приложения Health. Приложение Health, использованное для сбора данных о физической активности и состоянии здоровья участников, было стандартизировано для всех испытуемых. Все участники использовали одно и то же приложение на одинаковых устройствах, что позволило обеспечить единообразие в методах измерения и сбора данных. Важно отметить, что для каждого участника были заранее настроены одни и те же параметры, включая шагомер, частоту сердечных сокращений и уровень физической активности, что исключает вариации в результатах из-за использования различных устройств или настроек. Это гарантировало сопоставимость данных между всеми участниками исследования.

Критерии исключения были четко определены и включали наличие сердечно-сосудистых, дыхательных и нервных заболеваний, а также прием любых медикаментов. Для измерения ключевых параметров, необходимых для оценки уровня стресса и адаптации, использовалась вариационная кардиоинтервалометрия на аппарате «Устройство психофизиологического тестирования УПФТ-1/30 «Психофизиолог» [5]. Собранные данные позволили создать обширную базу количественной информации о состоянии стресса и адаптационных способностях участников.

Статистический анализ собранных данных был проведен с использованием специализированного программного обеспечения StatTech версии 4.0.6, разработанного ООО «Статтех» в России [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для возрастной группы 18–23 лет нормативные значения индекса Баевского составляют 70–150 условных единиц (у. е.). Значения в диапазоне от 150

до 300 у. е. указывают на умеренное напряжение регуляторных систем, тогда как значения от 300 до 600 у. е. свидетельствуют о выраженном напряжении. Значения выше 600 у. е. могут говорить о перенапряжении регуляторных систем, что требует особого внимания. Эти нормативные данные позволяют более точно сравнивать полученные результаты с физиологическими нормами для данной возрастной группы и интерпретировать их с учетом влияния физической активности и индивидуальных особенностей участников исследования.

В результате анализа индекса Баевского в зависимости от курса обучения были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,036$) в значениях индекса среди студентов (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Анализ индекса Баевского в зависимости от курса обучающихся

Показатель	Категории	Курс		p
		первый	второй	
Индекс Баевского	Норма	39 (65,0)	53 (77,9)	0,036
	Умеренное напряжение регуляторных систем	6 (10,0)	6 (8,8)	
	Выраженное напряжение регуляторных систем	15 (25,0)	6 (8,8)	
	Перенапряжение	0 (0,0)	3 (4,4)	

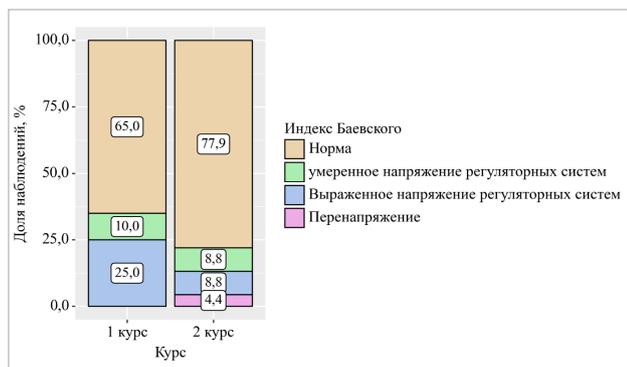


Рис. 1. Анализ индекса Баевского в зависимости от курса обучающихся

Нормальные значения индекса (70–150 у. е.) обнаруживались у 65 % студентов первого курса и 77,9 % студентов второго курса. Умеренное напряжение регуляторных систем (150–300 у. е.) было отмечено у 10 % первокурсников и у 8,8 % второкурсников. Выраженное напряжение (300–600 у. е.) было выявлено у 25 % студентов первого курса и только у 8,8 % студентов второго. Случаи перенапряжения (600+ у. е.) наблюдались исключительно у 4,4 % студентов второго курса.

Статистически значимые различия в значениях индекса Баевского могут указывать на прогрессирующие адаптационные возможности студентов к учебному стрессу по мере их обучения. Увеличение доли студентов с нормальными значениями индекса на втором курсе свидетельствует о позитивных изменениях в функциональном состоянии их вегетативной нервной системы и о повышении уровня стрессоустойчивости. Снижение количества студентов с повышенным уровнем стресса среди второкурсников подчеркивает положительное влияние процесса адаптации, но наличие редких случаев перенапряжения у студентов второго курса акцентирует внимание на необходимости индивидуализированного подхода к поддержке в этом процессе тех, кто сталкивается с трудностями в адаптации к образовательной среде [7].

В нашем исследовании для анализа данных было выбрано сравнение студентов первого и второго курсов по всем категориям индекса Баевского одновременно, а не по отдельным категориям, что имеет ряд статистических обоснований. Во-первых, такой подход позволяет избежать увеличения вероятности ошибки I рода, связанной с множественными проверками [8]. Если бы сравнение проводилось отдельно для каждой категории, таких как «норма», «умеренное напряжение», «выраженное напряжение» и «перенапряжение», это бы привело к росту количества независимых статистических тестов, увеличивая риск ложноположительных результатов. Для коррекции можно было бы применить метод Бонферрони, однако это значительно уменьшило бы статистическую мощность каждого отдельного теста, что осложнило бы обнаружение статистически значимых различий между группами [8, 9].

Также выбранный метод позволяет целостно оценить адаптационный статус студентов, так как каждая категория индекса Баевского отражает лишь отдельный аспект общей стрессоустойчивости. Проведение анализа по всем категориям одновременно обеспечивает более интегративный и точный результат, что позволяет получить адекватное представление о различиях в адаптационных возможностях студентов первого и второго курсов. Это, в свою очередь, дает более полное понимание общей картины динамики изменений, особенно учитывая взаимосвязь между категориями в контексте уровня адаптации.

Кроме того, такой подход повышает статистическую мощность исследования. Сравнение всех категорий вместе позволяет использовать более мощные статистические критерии, такие как критерий Манна – Уитни, что значительно увеличивает вероятность выявления значимых различий между группами даже при небольших выборках. Проведение анализа по каждой категории отдельно уменьшило бы объем подвыборок, затрудняя обнаружение статистически значимых отличий из-за большей подверженности случайным вариациям [10, 11].

Наконец, объединенное сравнение всех категорий упрощает интерпретацию полученных результатов, позволяя видеть общую тенденцию в адаптационном статусе и стрессоустойчивости студентов. Это важно для исследования, так как позволяет выявить динамику адаптационных способностей студентов от первого

ко второму курсу, что делает данный метод анализа более информативным и адекватно отражающим прогресс студентов в способности адаптироваться к стрессам. Анализ индекса Баевского также показал значимое влияние уровня физической активности на этот индекс (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2

Анализ индекса Баевского в зависимости от двигательной активности

Показатель	Категории	Двигательная активность				p
		0	низкая физическая активность	умеренная физическая активность	высокая физическая активность	
Индекс Баевского	Норма	6 (100,0)	3 (33,3)	52 (81,2)	31 (63,3)	0,012 P Низкая физическая активность – умеренная физическая активность = 0,015
	Умеренное напряжение регуляторных систем	0 (0,0)	3 (33,3)	3 (4,7)	6 (12,2)	
	Выраженное напряжение регуляторных систем	0 (0,0)	3 (33,3)	6 (9,4)	12 (24,5)	
	Перенапряжение	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,7)	0 (0,0)	

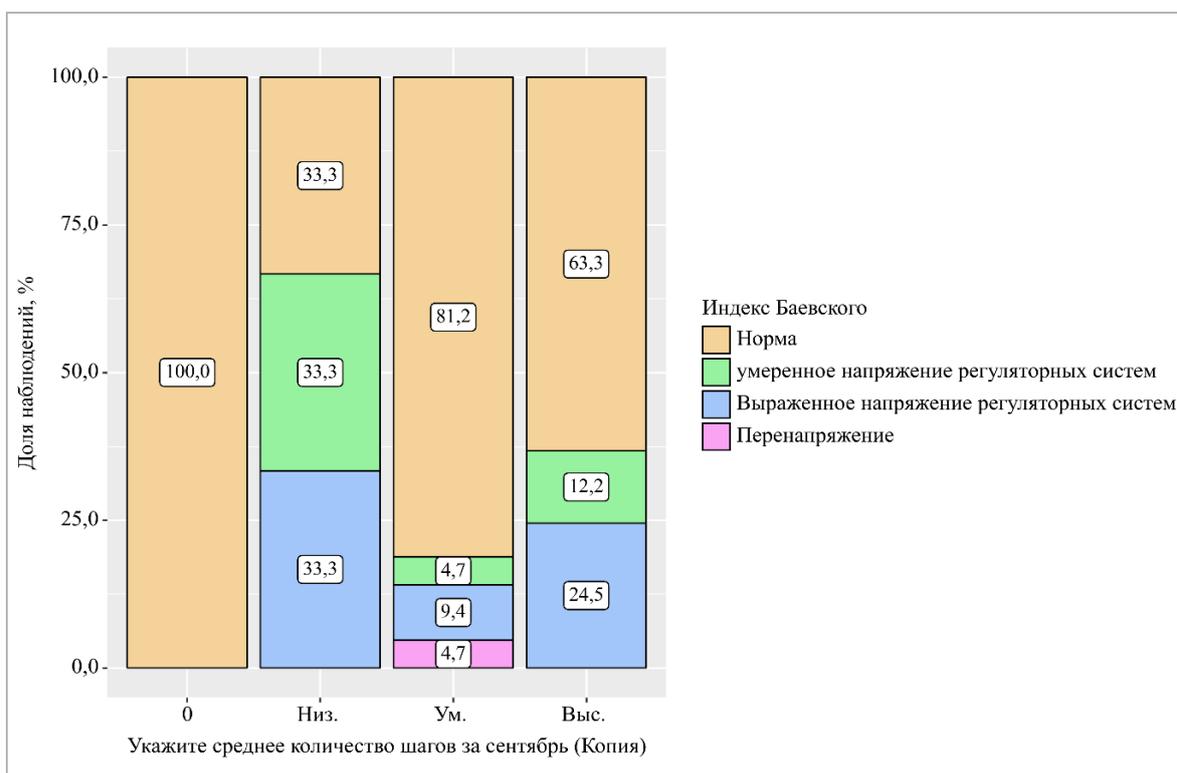


Рис. 2. Анализ индекса Баевского в зависимости от двигательной активности

Данные исследования продемонстрировали статистически значимые различия ($p = 0,012$) в значениях индекса Баевского в зависимости от уровня физической активности студентов. Нормальные значения индекса (70–150 у. е.) были зарегистрированы у 33 % студентов с низкой физической активностью (<5 000 шагов в день), 81,2 % с умеренной активностью (5 000–10 000 шагов в день) и у 63,3 % студентов

с высокой физической активностью (10 000+ шагов в день). Умеренное напряжение регуляторных систем (150–300 у. е.) было отмечено у 33 % студентов с низким уровнем активности, 4,7 % – с умеренной и 12,2 % – с высокой. Выраженное напряжение (300–600 у. е.) наблюдалось у 33 % студентов с низким уровнем активности, 9,4 % – с умеренным и 24,5 % – с высоким.

Текущая оценка уровня физической активности, использующая количество шагов в день как основной параметр, является допустимым и широко применяемым методом в исследованиях (рис. 2). Однако ее можно дополнить более комплексными показателями, такими как участие в спортивных занятиях, продолжительность и интенсивность физических нагрузок, а также использование метрик, полученных с помощью носимых устройств, которые фиксируют разнообразные аспекты активности. Такие дополнительные данные позволили бы получить более детализированное представление о влиянии различных уровней активности на вегетативную нервную систему и адаптационные способности участников.

Данный анализ подчеркивает важность поддержания умеренного уровня физической активности для оптимального функционирования вегетативной нервной системы. Студенты, которые придерживаются умеренного уровня физической активности (5000–10000 шагов в день), показывают наилучшие результаты по индексу, что говорит о высокой степени их адаптации к стрессовым нагрузкам. Однако отсутствие физической активности, так и чрезмерные нагрузки негативно влияют на уровень стресса, что может сигнализировать о возможном риске перенапряжения или ухудшения адаптационных процессов. Эти результаты акцентируют необходимость корректировки физической активности для улучшения адаптационных способностей студентов в условиях учебных нагрузок и снижения уровня стресса [3, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные статистически обоснованные различия в значениях индекса Баяевского между первокурсниками и второкурсниками показывают на растущие возможности адаптации студентов к учебному стрессу на протяжении их обучения.

Умеренная физическая активность оказывает положительное влияние на регуляцию функций вегетативной нервной системы и на уровень адаптационных возможностей к стрессу, тогда как крайние уровни физической активности могут негативно сказаться на этих процессах. На основании полученных результатов можно предложить рекомендации для оптимизации учебных нагрузок и внедрения эффективных методов психологической поддержки студентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Прекина В.И., Чернова И.Ю., Ефремова О.Н., Есина М.В. Вариабельность сердечного ритма у здоровых людей. *Российский кардиологический журнал*. 2020;2:25–26.
2. Kim H.-G., Cheon E.-J., Bai D.-S., Lee Y.H., Koo B.-H. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig.* 2018;15(3):235–245. doi: 10.30773/pi.2017.08.17.

3. Laborde S., Allen M.S., Borges U., Dosseville F., Hosang T.J., Iskra M. et al. Effects of voluntary slow breathing on heart rate and heart rate variability: A systematic review and a meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2022;138:104711. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104711.

4. Пузырев В.Г., Халфиев И.Н., Колпакова М.В., Ситдикова А.В., Григорьева Л.В., Ситдикова И.Д. и др. Показатели вариабельности сердечного ритма как совокупный критерий оценки адаптационных резервов организма. *Справочник врача общей практики*. 2023;1:33–39. doi: 10.33920/med-10-2301-04.

5. Ефимова В.Л., Дружинин О.А. Сенсомоторные реакции и исполнительные функции. *Вестник психофизиологии*. 2022;4:108–113. doi: 10.34985/j8470-7877-5261-g.

6. Косолапова И.В., Дорохов Е.В., Коваленко М.Э., Лесников Р.В. Функциональное взаимодействие жевательной мускулатуры у детей с аномалиями зубочелюстной системы. *Вестник РУДН Серия: медицина*. 2021;25(2):136–146. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-2-136-146.

7. Parker R.A., Weir C.J. Multiple secondary outcome analyses: precise interpretation is important. *Trials*. 2022;23(1):27.

8. Nicodemus K.K., Liu W., Chase G.A., Tsai Y.-Y., Fallin M.D. Comparison of type I error for multiple test corrections in large single-nucleotide polymorphism studies using principal components versus haplotype blocking algorithms. *BMC Genet.* 2005;6(S1):S78. doi: 10.1186/1471-2156-6-S1-S78.

9. Francis G., Thunell E. Reversing Bonferroni. *Psychonomic Bulletin & Review*. 2021;28(3):788–794.

10. Zhu X. Sample size calculation for Mann-Whitney U test with five methods. *International Journal of Clinical Trials*. 2021;8(3):184.

11. Vermeulen K., Thas O., Vansteelandt S. Increasing the power of the Mann-Whitney test in randomized experiments through flexible covariate adjustment. *Stat Med.* 2015;34(6):1012–1030.

REFERENCES

1. Prekina V.I., Chernova I.Yu., Efremova O.N., Esina M.V. Heart rate variability in healthy subjects. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Cardiology Journal*. 2020;2:25–26. (In Russ.).
2. Kim H.-G., Cheon E.-J., Bai D.-S., Lee Y.H., Koo B.-H. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig.* 2018;15(3):235–245. doi: 10.30773/pi.2017.08.17.
3. Laborde S., Allen M.S., Borges U., Dosseville F., Hosang T.J., Iskra M. et al. Effects of voluntary slow breathing on heart rate and heart rate variability: A systematic review and a meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2022;138:104711. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104711.
4. Puzyrev V.G., Khalfiev I.N., Kolpakova M.V., Sitdikova A.V., Grigor'eva L.V., Sitdikova I.D. et al. Heart rate variability scores as a composite measure of body adaptive reserves. *Spravochnik vracha obshchei praktik = Journal*

of family medicine. 2023;1:33–39. (In Russ.) doi: 10.33920/med-10-2301-04.

5. Efimova V.L., Druzhinin O.A. Sensorimotor reactions and executive functions. *Vestnik psikhofiziologii = Psychophysiology News*. 2022;4:108–113. (In Russ.) doi: 10.34985/j8470-7877-5261-g.

6. Kosolapova I.V., Dorokhov E.V., Kovalenko M.E., Lesnikov R.V. Functional interaction of chewing muscles in children with dentoalveolar system abnormalities. *Vestnik RUDN Seriya: meditsina = RUDN journal of medicine*. 2021;25(2):136–146. (In Russ.) doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-2-136-146.

7. Parker R.A., Weir C.J. Multiple secondary outcome analyses: precise interpretation is important. *Trials*. 2022;23(1):27.

8. Nicodemus K.K., Liu W., Chase G.A., Tsai Y.-Y., Fallin M.D. Comparison of type I error for multiple test corrections in large single-nucleotide polymorphism studies using principal components versus haplotype blocking algorithms. *BMC Genet*. 2005;6(S1):S78. doi: 10.1186/1471-2156-6-S1-S78.

9. Francis G., Thunell E. Reversing Bonferroni. *Psychonomic Bulletin & Review*. 2021;28(3):788–794.

10. Zhu X. Sample size calculation for Mann-Whitney U test with five methods. *International Journal of Clinical Trials*. 2021;8(3):184.

11. Vermeulen K., Thas O., Vansteelandt S. Increasing the power of the Mann-Whitney test in randomized experiments through flexible covariate adjustment. *Stat Med*. 2015;34(6):1012–1030.

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

Информация об авторах

И.В. Нархова – доцент кафедры нормальной физиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; irenecherry@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9779-7882>

Е.В. Дорохов – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; dorofov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2096-411X>

И.А. Наймушин – студент 5-го курса лечебного факультета группы Л-511, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; vanya_139@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7785-6937>

Статья поступила в редакцию 07.03.2025; одобрена после рецензирования 13.05.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

I.V. Narhova – Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; irenecherry@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9779-7882>

E.V. Dorokhov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; dorofov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2096-411X>

I.A. Naimushin – a 5th year student of the medical faculty of the L-511 group, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; van-ya_139@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7785-6937>

The article was submitted 07.03.2025; approved after reviewing 13.05.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Особенности межсистемной интеграции в организме женщин, планирующих беременность, в зависимости от характера морфофункциональных асимметрий

О.И. Дериглазова¹, Т.Л. Боташева¹, А.К. Григорян², Р.А. Кудрин² ✉,
М.Г. Водолажская³, О.В. Келлер¹, О.П. Заводнов¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

³ Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

Аннотация. Анаболическая направленность вектора перестройки обмена при беременности обычно характеризуется как «физиологический метаболический синдром». У некоторых женщин указанные изменения приводят к появлению гестационного сахарного диабета (ГСД), на фоне которого развиваются акушерские осложнения и повышается риск возникновения сахарного диабета 2-го типа. Представляет значительный интерес изучение процессов межсистемной интеграции у женщин на догестационном этапе с учетом латеральной конституции, определяющей характер регуляторных процессов.

Цель. Выявление особенностей межсистемной интеграции между различными звеньями гормональной системы, психо-эмоциональным статусом и системой крови у женщин, планирующих беременность в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий. **Материалы и методы.** Дизайн – наблюдательное, многоцентровое, проспективно-ретроспективное, неконтролируемое, неослепленное исследование. Определяли латеральный поведенческий профиль асимметрий с помощью теста Аннет, ситуативную и личностную тревожность по тесту Спилбергера – Ханина, уровень гормонов в крови методом иммуноферментного анализа, параметры гемограммы и коагулограммы. **Результаты.** Наибольшая частота ГСД зарегистрирована при амбилатеральном поведенческом профиле асимметрий. Предпосылками к «срыву» углеводного обмена при беременности является ослабление межсистемной интеграции (снижение корреляций между показателями гормонального и психоэмоционального статуса, а также системы крови) на прегравидарном этапе. Данные нарушения развиваются на фоне снижения коэффициента межполушарной асимметрии у женщин с АЛФ и при большей активности правополушарных обмен-ассоциированных структур головного мозга в данной латеральной подгруппе. **Выводы.** Результаты исследования расширяют представление о механизмах межсистемной интеграции у женщин на прегравидарном этапе в зависимости от латерального фенотипа, позволяют считать амбидекстральный латеральный фенотип фактором риска развития гестационного сахарного диабета.

Ключевые слова: морфофункциональные асимметрии женского организма, физиологическая и осложненная беременность, гормональный и психоэмоциональный статус, показатели красной и белой крови, свертывающая система, межсистемная интеграция

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-95-106>

Features of intersystem integration in the body of women planning pregnancy, depending on the nature of morphofunctional asymmetries

O.I. Deriglazova¹, T.L. Botasheva¹, A.K. Grigorian², R.A. Kudrin² ✉,
M.G. Vodolazhskaya³, O.V. Keller¹, O.P. Zavodnov¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

³ North Caucasian Federal University, Stavropol, Russia

Abstract. The anabolic orientation of the metabolic restructuring vector during pregnancy is usually characterized as a «physiological metabolic syndrome». In some women, these changes lead to gestational diabetes mellitus (GDM), which causes obstetric complications and increases the risk of type 2 diabetes. It is of considerable interest to study the processes of intersystem integration in women at the pre-gestation stage, taking into account the lateral constitution that determines the nature of regulatory processes. **Aim:** Identification of the features of intersystem integration between various parts of the hormonal system, psycho-emotional status and blood system in women planning pregnancy, depending on the nature of the lateral behavioral profile of asymmetries. **Materials and methods:** Design is an observational, multicenter, prospective-retrospective, uncontrolled, non-blinded study. The lateral behavioral profile of asymmetries was determined using the Annette test, situational and personal anxiety using the Spielberger-Khanin test,

hormone levels in the blood using enzyme immunoassay, hemogram and coagulogram parameters. **Results:** The highest incidence of GDM was recorded with an ambilateral behavioral profile of asymmetries. The prerequisites for the «disruption» of carbohydrate metabolism during pregnancy are a weakening of intersystemic integration (a decrease in correlations between indicators of hormonal and psychoemotional status, as well as the blood system) at the pregravidar stage. These disorders develop against the background of a decrease in the coefficient of interhemispheric asymmetry in women with ALP and with greater activity of the right hemispheric exchange-associated brain structures in this lateral subgroup. **Conclusion:** The results of the study expand the understanding of the mechanisms of intersystem integration in women at the pregravidar stage, depending on the lateral phenotype, and allow us to consider the ambidextral lateral phenotype as a risk factor for developing gestational diabetes mellitus.

Keywords: morphofunctional asymmetries of the female body, physiological and complicated pregnancy, hormonal and psychoemotional status, indicators of red and white blood, coagulation system, intersystem integration

Современный этап физиологических исследований представляет собой расшифровку механизмов живых процессов и явлений в масштабе целостного организма. Применительно к медицине физиологический подход с анализом межсистемной интеграции функций особенно важен для профилактики и прогнозирования целого ряда заболеваний [1].

В последние годы резко возросло число женщин с метаболическими отклонениями, включающими в себя гестационный сахарный диабет (ГСД) (диабет, обусловленный беременностью), сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром (преддиабет) и ожирение [2, 3]. При этом отмечается анаболическая направленность вектора перестройки обмена в связи с необходимостью метаболического обеспечения роста и развития плода, характеризующаяся как «физиологический метаболический синдром». Однако у одних женщин указанные изменения происходят без осложнений, а у других приводят к «поломке» углеводного и жирового обменов в виде ГСД [4, 5, 6].

Гестационный сахарный диабет признан предиктором целого ряда акушерских осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности: преждевременных родов, гестозов, плацентарной недостаточности, макросомии плода и внутриутробной его гибели [7, 8, 9, 10, 11]. В связи с этим продолжают проводиться междисциплинарные исследования представителей многих научных специальностей (физиологов, патофизиологов, эндокринологов, кардиологов, акушеров-гинекологов и т. д.) по изучению как механизмов устойчивости к гестационной инсулин-резистентности, так и патогенеза ГСД [12].

При рассмотрении механизмов регуляции обменных процессов в женском организме на различных этапах онтогенеза важная роль принадлежит пространственно-временному (континуумному) характеру ее организации [13, 14, 15]. Такая функциональная организация проявляется в многократной повторяемости менструальных циклов, беременностей, родов, периодов лактации и т. д. [16, 17, 18]. В результате этих процессов анатомо-функциональная организация женской репродуктивной системы приобрела пространственную согласованность морфофункциональных асимметрий между центром (большим мозгом) и периферией (органами репродукции), которая формируется за счет афферентно-эфферентных связей между репродук-

тивными органами женщин и полушариям головного мозга. При наступлении беременности именно соотношение исходных асимметрий и формирующихся гестационных опосредует разную степень вовлеченности право- и левополушарных структур в регуляцию гестационных процессов [19, 20]. В этой связи имеет значение изучение функциональных особенностей женского организма в зависимости от латерального фенотипа, признанного разновидностью конституции («латеральный фенотип», «латеральная конституция») [21, 22, 23]. Многими исследователями беременность расценивается как стресс для определенной части женщин, а функциональные изменения, возникающие на фоне гестационной перестройки, только подтверждают данное мнение [24, 25], что сопровождается снижением коэффициента межполушарной асимметрии в условиях хронического стресса [2].

Значительную роль в профилактике нарушений углеводного и жирового обмена при ГСД имеют исследования особенностей метаболизма на прегравидарном этапе (до наступления беременности), поскольку выявление этих особенностей с учетом латеральной конституции женского организма будет способствовать персонализированному подходу к гестационному сопровождению.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление особенностей межсистемной интеграции между различными звеньями гормональной системы, психоэмоциональным статусом и системой крови у женщин, планирующих беременность, в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа выполнена в дизайне обсервационного, многоцентрового, проспективно-ретроспективного, неконтролируемого, неослепленного исследования.

Критериями включения в I группу явились: прегравидарный период проведения исследования, возраст женщин 18–28 лет, ИМТ 25–29,9 кг/м², манифестация ГСД у этих же женщин при наступлении гестации по данным историй беременности и родов, установленная на основании показателей глюкозы венозной крови натощак ($\geq 5,1$ и $\leq 7,0$ ммоль/л) в I триместре и гликированного гемоглобина во II триместре беременности.

Критериями включения во II группу явились: прегравидарный период проведения исследования; возраст женщин 18–28 лет, ИМТ 25–29,9 кг/м², в дальнейшем при наступлении беременности у этих же женщин – физиологическое ее течение по данным историй беременности и родов.

К критериям невключения были отнесены: СД 1-го и 2-го типа у женщин, планирующих беременность; СД у родственников (первая степень родства), кардио-васкулярные заболевания, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия в анамнезе, инсулинорезистентность, любые виды инсулинотерапии, декомпенсированные формы экстрагенитальной патологии; тяжелые формы хронической соматической патологии; врожденные пороки развития у женщин.

Критерием исключения явился отказ пациенток от дальнейшего участия в исследовании.

Для проведения настоящего исследования осуществлялось обследование пациенток на базе акушерских подразделений клиник и амбулаторий НИИ АП ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России. Для объективной оценки профилактической значимости данных все испытуемые были подразделены на тех, кто впоследствии имел физиологическую беременность, и тех, чья беременность была отягощена ГСД.

Исследование проводилось в период с 2018 по 2023 г. Продолжительность периода включения составляла 6 мес. до наступления беременности. В то же время длительность периода наблюдения за участниками исследования составила в среднем 1 мес.

У всех участников исследования определяли характер латерального поведенческого профиля асимметрий с помощью теста Аннет [1]. Кодифицировали правый (ПЛФ), амбидекстральный (АЛФ) и левый (ЛЛФ) латеральный фенотипы или поведенческие профили асимметрий. Психоэмоциональные особенности определяли в процессе изучения ситуативной (СТ) и личностной тревожности (ЛТ) по Спилбергеру – Ханину [25].

Оценка уровней гормонов проводилась при помощи метода иммуноферментного анализа (ИФА): определяли уровни пролактина (ПЛ), адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), прогестерона (ПГ), эстрадиола (Е2), антимюллерова гормона (АМТ), тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4) и тестостерона (Тs). Обсчет результатов проводился методом ИФА на фотометре Tecan Austria Sunrise (Tecan Austria GmbH, Австрия). Уровень мелатонина определяли при экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина (6-COM) также при помощи метода ИФА.

Количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина (Hb), гематокрит (Ht), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли с помощью автоматического гематологического анализатора CellacF MEK – 8222 J/K (Япония). Оценка показателей свертывающей системы крови – активи-

рованное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, международное нормализованное отношение, растворимые фибриномономерные комплексы проводилась наборами фирмы Siemens на автоматизированном коагулометре Sysmex CA-1500 (Siemens AG, Германия).

В период исследования соблюдались условия кратности, последовательности и времени его проведения. Забор проб венозной крови у осуществлялся до лечебных мероприятий.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (№ 156 от 16.12.2017). Текст информированного согласия и протокол исследования соответствуют биоэтическим принципам, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 г., дополнения – 1975, 1983, 1989, 2000 гг.). Для ретроспективной оценки характера течения беременности и родов использованы архивные данные историй беременностей и родов, в правилах оформления которых предусмотрено подписание информированного согласия на предоставление данных, содержащихся в историях.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета прикладного программного обеспечения Statistica версии 14.00 (StatSoft, США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова – Смирнова ($n > 50$), а также с помощью значений асимметрии и эксцесса.

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями при нормальном распределении использовался коэффициент корреляции Пирсона, при ненормальном – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Рассматривались коэффициенты корреляции при уровне значимости $p \leq 0,05$ с использованием шкалы Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перспективно обследовано 192 женщины на прегравидарном этапе, у которых в процессе ретроспективной оценки по данным их историй беременности и родов при наступлении беременности была установлена манифестация ГСД – у 115 респонденток (I группа) и у 77 – физиологическая беременность (II группа). Для определения характера акушерских осложнений и исходов родов ретроспективно изучены сведения 5 016 историй беременности и родов женщин с манифестацией ГСД (III группа) по данным электронной базы наблюдений.

В результате проверки анализируемых выборок на нормальность было показано, что их распределение отличается от нормального. Поэтому в дальнейшем использовались непараметрические методы статистического анализа.

На первом этапе исследования был проведен корреляционный анализ, поскольку известно, что наибольшую информацию о степени адаптации к изменившимся экзо- или эндогенным условиям (в данном случае – это гестационная перестройка многих функциональных процессов женского организма) несут корреляции между физиологическими параметрами. Причем корреляционные характеристики намного чувствительнее к адаптационному напряжению, чем абсолютные величины параметров [26]. Поиск значимых связей проводили между показателями гормонального статуса, системы крови и психоэмоционального статуса у женщин, планирующих беременность, в зависимости от типа латерального поведенческого профиля асимметрий и характера течения гестационного периода, установленного ретроспективно уже после наступления беременности.

Статистически значимые корреляции у женщин с последующим физиологическим течением беременности в зависимости от характера латерального фенотипа. В группе женщин с ЛЛФ при анализе корреляций между показателями гормонального статуса выявлено, что уровень ФСГ значимо коррелировал только с уровнем Е2 (сильная отрицательная связь) (табл. 1). Уровень АМГ значимо коррелировал с уровнем кортизола (сильная отрицательная связь). Уровень тестостерона значимо коррелировал с уровнем ТТГ (сильная отрицательная связь), а уровень ТТГ – с уровнем СТ (сильная отрицательная связь).

При анализе корреляционных матриц, включавших в себя возраст обследуемых, ИМТ, показатели красной и белой крови, гормоны, СТ и ЛТ было выявлено, что число эозинофилов, ТВ и число ПТ значимо коррелировали с возрастом пациенток (в обеих корреляционных парах – сильная отрицательная связь). ИМТ был значимо связан с уровнем ФСГ и кортизола (в обеих корреляционных парах – сильная отрицательная связь). Показатели СОЭ данной латеральной подгруппы значимо коррелировали с уровнем ФСГ (сильная отрицательная связь) и с Е2 (сильная положительная связь).

Число нейтрофилов и лимфоцитов значимо коррелировало с уровнем ЛТ (сильная положительная связь и сильная отрицательная связь, соответственно). Это может означать, что врожденный (но не ситуативно-приобретенный) компонент тревожных черт личности провоцировал компенсаторное образование нейтрофилов – участников неспецифического иммунитета. Однако специфический иммунный статус (число лимфоцитов), наоборот, у представительниц типа ЛЛФ при ФБ с индивидуально высокой ЛТ, вероятно, ослабевает. Также обращает на себя внимание повышение роли тиреоидного звена гормонального профиля при высоком уровне ЛТ, что подтверждается наличием значимых связей между тиреотропным гормоном и ЛТ у женщин с ЛЛФ.

Таблица 1

Корреляционная матрица функциональных показателей женщин с левым латеральным профилем асимметрий на прегравидарном этапе с последующим неосложненным течением беременности (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p \leq 0,05$)

Показатели	Лимфоциты	Эозинофилы	Базофилы	ПТВ	ТВ	Фибриноген	РФМК	МНО	ПТИ	ФСГ	Э2	Cort	ТТГ	ЛТ	СТ
Возраст	-	-0,8	-	-	-0,9	-	-	-	-0,9	-	-	-	-	-	-
ИМТ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,8	-	-0,9	-	-	-
Нейтрофилы	-0,96	-	-	0,9	-	-	-	0,9	-	-	-	-	-	0,9	-
Лимфоциты	-	-	-	-0,96	-	-	-	-0,9	-	-	-	-	-	-0,8	-
Моноциты	-	-	-	-	-	-0,8	-0,8	-	-	-	-	-	-	-	-
Эозинофилы	-	-	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
СОЭ	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-0,8	0,8	-	-	-	-
ПТВ	-	-	-	-	-	-	-	0,9	-	-	-	-	-	-	-
ТВ	-	-	-	-	-	-	-	-	0,9	-	-	-	-	-	-
ФСГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,8	-	-	-	-
АМГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,9	-	-	-
Ts	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,8	-	-
ТТГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,9

Примечание: здесь и далее: ИМТ – индекс массы тела; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ПТВ – протромбиновое время; ТВ – тромбиновое время; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон; Ts – тестостерон; РФМК – растворимые фибриномономерные комплексы; МНО – международное нормализованное отношение; ПТИ – протромбиновый индекс; Э2 – эстрадиол; Cort – кортизол; ТТГ – тиреотропный гормон; ЛТ – личностная тревожность; СТ – ситуативная тревожность

Таким образом, у женщин с ЛЛФ, у которых при наступлении беременности отмечалось ее физиологическое течение, на прегравидарном этапе как внутрисистемная (различные звенья системы крови и гормональной системы), так и межсистемная интеграция обеспечивается преимущественно сильными связями.

В процессе анализа корреляций показателей гормонального профиля у обследуемых с АЛФ выявлены статистически значимые связи уровня ФСГ с уровнем

эстрадиола (слабая отрицательная связь) и уровнем ТТГ (слабая положительная связь). Уровень эстрадиола статистически значимо коррелировал с уровнем ТТГ (слабая отрицательная связь), а уровень антимюллерова гормона – с уровнем СТ (слабая отрицательная связь) (табл. 2). Далее проводился анализ корреляционной матрицы у женщин с АЛФ с последующей ФБ, включавшей в себя возраст, ИМТ, показатели красной и белой крови, гормональный статус, личностную и ситуативную тревожность (табл. 2).

Таблица 2

Корреляционная матрица функциональных показателей женщин с амбилатеральным профилем асимметрий на прегравидарном этапе с последующим неосложненным течением беременности (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p \leq 0,05$)

Показатели	Эритроциты	Лейкоциты	Нейтрофилы	Лимфоциты	Эозинофилы	Базофилы	СОЭ	ПТВ	ТВ	Фибриноген	РФМК	МНО	ПТИ	ФСГ	Э2	Тs	Cort	ТТГ	Т4	ЛТ	СТ
ИМТ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,2	-0,2
НbA1C	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Эритроциты	-	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лейкоциты	-	-	0,3	-0,4	0,2	0,3	-	-	-	-	0,2	-	-	0,2	-0,2	-	-	0,2	0,3	-	-
Нейтрофилы	-	-	-	-0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	-
Лимфоциты	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,2	-	-	-	-	-
Эозинофилы	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Базофилы	-	-	-	-	-	-	-0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
СОЭ	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
АЧТВ	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ПТВ	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,3	-0,2	-	0,4	-0,4	-	-	-	-	-	-	-	-0,2
ТВ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,2	-	0,2	-	-	-	-	-	-	-	0,2
РФМК	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-0,4	-	-	-	-
МНО	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,6	-	-	-	-	-	-	-	-
ПТИ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-
ФСГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,3	-	-	0,4	-	-	-
Э2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,2	-	-	-
АМГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,3

Значимых связей в перечисленных показателях с возрастом женщин в данной латеральной подгруппе выявлено не было. ИМТ значимо, но слабо влиял

на уровень личностной и ситуативной тревожности (слабая положительная связь и слабая отрицательная связь соответственно). Выявлены статистически

значимые связи между числом лейкоцитов, уровнем ФСГ (слабая положительная связь), уровнем эстрадиола (слабая отрицательная связь), уровнем ТТГ (слабая положительная связь) и уровнем Т4 (слабая положительная связь). Уровень нейтрофилов значимо коррелировал с уровнем ФСГ (слабая положительная связь). Уровень лимфоцитов значимо коррелировал с уровнем тестостерона (слабая отрицательная связь).

Показатель ПТВ и ТВ был значимо связан с уровнем ЛТ (слабая отрицательная связь и слабая положительная связь соответственно). Уровень Т4 значимо коррелировал с показателем ПТИ (слабая положительная связь). Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин с АЛФ в корреляционной матрице прослеживаются преимущественно слабые связи, хотя число корреляционных пар больше, чем при ЛЛФ. У женщин с ПЛФ при последующей ФБ выявлена един-

ственная корреляция между уровнем Е2 и уровнем ЛТ (средней силы отрицательная связь) (табл. 3). Следует отметить, что при ПЛФ отмечались преимущественно сильные связи, как и у женщин с ЛЛФ.

Возраст женщин значимо коррелировал с числом нейтрофилов (сильная отрицательная связь), числом лимфоцитов (средней силы положительная связь), показателем РФМК (сильная положительная связь), показателем МНО (средней силы отрицательная связь), уровнем тестостерона (средней силы отрицательная связь) и уровнем ТТГ (средней силы положительная связь). Индекс массы тела значимо коррелировал числом эритроцитов (средней силы положительная связь) и показателем фибриногена (сильная положительная связь).

Остальные связи выявлены только между показателями красной и белой крови, а также с показателями свертывающей системы.

Таблица 3

Корреляционная матрица функциональных показателей женщин с правым латеральным профилем асимметрий на прегравидарном этапе с последующим неосложненным течением беременности (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p \leq 0,05$)

Показатели	Эритроциты	Нейтрофилы	Лимфоциты	Базофилы	СОЭ	Фибриногены	РФМК	МНО	Э2	Ts	Cort	ТТГ	Т4	ЛТ	СТ
Возраст	-	-0,8	0,6	-	-	-	0,8	-0,6	-	-0,6	-	0,6	-	-	-
ИМТ	0,6	-	-	-	-	0,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Эритроциты	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,6	-0,6
Лейкоциты	-	0,7	-0,6	-	-0,6	-	-	-	-	-	-	-0,7	-	-	-
Нейтрофилы	-	-	-0,8	-	-	-	-	-	-	0,6	-0,7	-0,6	-	-	-
Лимфоциты	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	0,6	-0,6	-	-
Моноциты	-	-	-	0,6	-0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Эозинофилы	-	-	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
СОЭ	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	-	0,6	-	-	-
АЧТВ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,6	-	-	-	-	-
ПТВ	-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-
ТВ	-	-	-	-	-	-0,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
МНО	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,6	0,7	-	-
Э2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,6	-

Психоэмоциональные черты личности в виде более высоких показателей и ЛТ, и СТ в группе женщин с ПЛФ при будущей ФБ отрицательно сказывались на числе компонентов красной крови и не были связаны с количеством нейтрофилов.

Статистически значимые корреляции у женщин с последующей манифестацией гестационного сахарного диабета в зависимости от характера латерального фенотипа. В процессе анализа корреляционных матриц изучаемых показателей у женщин

с ЛЛФ было установлено, что уровень ФСГ статистически значимо коррелировали с уровнем Ts (сильная положительная связь), с уровнем Т4 (сильная положительная связь) и с уровнем ЛТ (сильная отрицательная связь) (табл. 4).

Уровень Е2 значимо коррелировал только с уровнем СТ (сильная отрицательная связь). АМГ значимо коррелировал с уровнем ТТГ (сильная положительная связь). Уровень Ts значимо коррелировал с показателем ЛТ (сильная отрицательная связь).

Таблица 4

Корреляционная матрица функциональных показателей женщин с левым латеральным профилем асимметрий на прегравидарном этапе с последующим гестационным сахарным диабетом (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p \leq 0,05$)

Показатели	НbA1C	Нейтрофилы	Лимфоциты	Фибриноген	РФМК	МНО	Э2	Ts	Prol	Cort	ТТГ	T4	ЛТ	СТ
Возраст	0,99	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИМТ	-	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-
Эритроциты	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-	-	-
Нейтрофилы	-	-	-0,9	-	-	-	-	0,8	-	-	-	0,9	-	-
Лимфоциты	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,8	-	-
Моноциты	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Эозинофилы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,9	-	-	-	-
Базофилы	-	-	-	-0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
АЧТВ	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,9	-	-	-	-	-
ПТВ	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-
ТВ	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,9	-0,8	-	-	-	-
РФМК	-	-	-	-	-	-	-0,8	-	-	-	-	-	-	-
МНО	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-
ФСГ	-	-	-	-	-	-	-	0,9	-	-	-	0,8	-0,99	-
Э2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,9
АМГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-
Ts	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,9	-
T4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,8	-

При анализе корреляций показателей красной и белой крови у женщин с ЛЛФ было установлено, что уровень Нb значимо функционально коррелировал с возрастом пациенток (сильная положительная связь). С ИМТ достоверно и весьма тесно коррелировали число нейтрофилов (сильная положительная связь) и уровень T4 (сильная положительная связь). Число эритроцитов значимо коррелировало с уровнем E2 (сильная положительная связь). Число нейтрофилов значимо коррелировало с уровнем Ts (сильная положительная связь) и T4 (сильная положительная связь). Число лимфоцитов имело сильную отрицательную связь с уровнем T4. АЧТВ значимо коррелировало с уровнем ПЛ (сильная отрицательная связь), а уровень ПЛ значимо коррелировал с ТВ (сильная отрицательная связь). Показатель РФМК значимо коррелировал с уровнем E2 (сильная отрицательная связь). Уровень тестостерона значимо коррелировал с ЛТ (сильная отрицательная связь).

Обращает на себя внимание то, что у женщин с ЛЛФ преобладают сильные («весьма тесные» и «функциональные» по шкале Чеддока) как отрицательные, так и положительные связи с показателями

психоэмоционального статуса и тиреоидной группы гормонов, число которых оказалось выше, чем в аналогичной латеральной подгруппе у женщин с последующей ФБ.

У женщин с АЛФ при последующей ГСД уровень ФСГ значимо (но слабее, чем в других латеральных профилях) коррелировал с уровнем E2 (слабая отрицательная связь) и АМГ (слабая отрицательная связь). В свою очередь, уровень E2 значимо коррелировал с показателями ЛТ и СТ (слабая положительная связь в обоих случаях). Уровень Ts значимо коррелировал с уровнем ТТГ (слабая отрицательная связь). Уровень ПЛ значимо коррелировал с уровнем кортизола (слабая положительная связь) и T4 (слабая положительная связь) (табл. 5).

При анализе корреляционных матриц, включавших в себя возраст пациенток, ИМТ, показатели крови и показатели психоэмоционального статуса (ЛТ и СТ), было установлено, что от возраста женщин наиболее тесно зависит уровень тестостерона (слабая отрицательная связь) и уровень кортизола (слабая отрицательная связь), что закономерно и онтогенетически

оправдано. От уровня АМТ значимо зависело число лейкоцитов (слабая положительная связь) и ТВ (слабая отрицательная связь).

Статистически значимые корреляции по показателям формулы белой крови были выявлены между числом нейтрофилов и уровнем эстрадиола (слабая отрицательная связь), уровнем пролактина

(слабая положительная связь), уровнем кортизола (слабая положительная связь) и СТ (слабая отрицательная связь).

Уровень лимфоцитов у женщин с АЛФ значимо коррелировал с уровнем ФСГ (слабая отрицательная связь), уровнем эстрадиола (слабая положительная связь), уровнем пролактина (слабая отрицательная связь).

Таблица 5

Корреляционная матрица функциональных показателей женщин с амбилатеральным профилем асимметрий на прегравидарном этапе с последующим гестационным сахарным диабетом (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p \leq 0,05$)

Показатели	Эритроциты	Лейкоциты	Нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты	Базофилы	АЧТВ	ПТВ	ТВ	РФМК	МНО	ПТИ	ФСГ	Э2	АМГ	Ts	Prol	Cort	ТТГ	T4	ЛГ	СТ	
Возраст	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,4	-	-0,3	-	-	-	-	-
ИМТ	-	0,2	-	-	-	-	-	-	-0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
НbA1C	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Эритроциты	-	0,4	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лейкоциты	-	-	0,2	-0,2	-	-	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Нейтрофилы	-	-	-	-0,8	-	0,4	-	0,3	-	0,3	-	-	-0,3	-	-	-	0,3	0,3	-	-	-	-	-0,3
Лимфоциты	-	-	-	-	-0,3	-0,5	-	-0,3	-	-0,4	-	-	-0,2	0,3	-	-	-0,3	-0,3	-	-	-	-	-
Моноциты	-	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-0,4	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Базофилы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-
АЧТВ	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ПТВ	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,3	-	0,4	-0,5	-	-	-	-	0,3	-	-	-	0,3	-	-
ТВ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,3	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
РФМК	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,4
МНО	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ПТИ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,3	-	-	-	-	-	-
ФСГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,4	-0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Э2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	0,3
Ts	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,4	-	-
Prol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	-	0,3	-	-	-
ЛГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3

Обращает на себя внимание вовлеченность большого числа гонадотропных и стресс-либерирующих гормонов в поддержании числа лимфоцитов. Вероятно, субкортикальные (гипоталамические) уровни головного мозга небеременных женщин амбидекстрального типа особенно активно реализовывали процессы активации специфического иммунитета. Нельзя исключить также упреждающее происхождение таких сдвигов – своеобразную естественную (физиологическую) реак-

цию по типу «эндогенного прогнозирования и профилактики» будущих гестационных осложнений.

Уровень базофилов значимо коррелировал с уровнем ТТГ (слабая положительная связь). В свертывающей системе женщин амбидекстров значимо коррелировали показатель ПТВ с уровнем ПЛ (слабая положительная связь) и с содержанием Т4 (слабая положительная связь). Показатель РФМК в данной латеральной подгруппе значимо коррелировал с уровнем

СТ (слабая отрицательная связь). Показатель ПТИ значимо коррелировал с уровнем пролактина (слабая отрицательная связь).

Далее проведен анализ корреляционной матрицы, включавшей в себя возраст пациенток, ИМТ, показатели красной и белой крови, гормонального статуса, личностной и ситуативной тревожности. С возрастом пациенток коррелировал уровень тестостерона (средней силы отрицательная связь) и ТТГ (средней силы положительная связь). ИМТ значимо коррелировал только с формулой крови: числом эритроцитов (средней силы положительная связь) и фибриногеном (сильная положительная связь). В свою очередь, число эритроцитов значимо коррелировало с уровнем ЛТ и СТ (средней силы отрицательная связь в обоих случаях). Число лейкоцитов значимо коррелировало с уровнем ТТГ (сильная отрицательная связь). Число нейтрофилов значимо коррелировало с уровнем тестостерона (средней силы положительная связь), уровнем кортизола (сильная отрицательная связь) и уровнем ТТГ (сильная отрицательная связь). Такая же ситуация была выявлена при анализе числа лимфоцитов: обнаружена значимая корреляция с уровнем кортизола (средней силы положительная связь), ТТГ (средней силы положительная связь) и Т4 (средней силы отрицательная связь). СОЭ значимо коррелировала с уровнем эстрадиола (средней силы положительная связь) и ТТГ (средней силы положительная связь). АЧТВ имело значимые связи с уровнем тестостерона (средней силы отрицательная связь). Установлены также значимые связи между показателем МНО (средней силы отрицательная связь) и Т4 (средней силы положительная связь). Как и у женщин с реализацией на гестационном этапе ФБ при АЛФ, в случае развития ГСД, регистрировались преимущественно слабые связи – как внутри-, так и межсистемные.

У женщин с ПЛФ статистически значимые корреляции выявлены не были. По-видимому, в связи ограниченностью выборки (ГСД у женщин с ПЛФ манифестировался при наступлении беременности только у 7 женщин).

В рамках проведенного исследования представляла значительный интерес частота возникновения ГСД в латеральных подгруппах на различных этапах уже наступившей беременности. В I триместре беременности ГСД в наибольшем числе случаев регистрировался у беременных с АЛФ [179/236 (75,8 %)] по сравнению с ПЛФ [34/402 (8,5 %), $p < 0,0001$] и ЛЛФ [7/31 (54,8 %), $p = 0,0131$]. Во II триместре частота манифестации ГСД была наибольшей также у беременных с АЛФ [164/186 (88,2 %)] по сравнению с ПЛФ [28/142 (19,7 %), $p < 0,0001$], тогда как с латеральной подгруппой с ЛЛФ отличия были статистически незначимыми [19/31 (82,6 %), $p = 0,3855$]. В III триместре закономерность повторилась: наибольшая частота

ГСД также отмечалась у пациенток с АЛФ [215/264 (81,4 %)] по сравнению с ПЛФ [52/311 (16,7 %), $p < 0,0001$] и ЛЛФ [16/31 (51,6 %), $p < 0,0001$].

Таким образом, наибольшая частота случаев манифестации ГСД регистрировалась у женщин с АЛФ, в меньшей степени – с ПЛФ, что свидетельствует об активации правополушарных обмен-ассоциированных структур головного мозга, активность которых выше при АЛФ и ЛЛФ. Частота ГСД у «амбидекстров» в среднем за весь период гестации была в 3,5 раза выше по сравнению с «правшами» и в 1,8 раза выше по сравнению с «левшами».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что группа женщин с амбидекстральным латеральным профилем асимметрий имеет более высокий риск развития дисфункциональных отклонений в углеводном обмене и манифестации ГСД при наступлении беременности. Предпосылками к их развитию является ослабление процессов межсистемной интеграции в организме женщин еще на прегравидарном этапе, которая развивается на фоне снижения коэффициента межполушарной асимметрии у женщин с АЛФ и при более выраженной активности правополушарных обмен-ассоциированных структур большого мозга в данной латеральной подгруппе.

Полученные данные целесообразно использовать на этапе прегравидарной подготовки у женщин, планирующих беременность, с целью разработки способов профилактики гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений, развивающихся на его фоне в зависимости от характера латеральной конституции. Для этого у пациенток с наиболее диабетогенным амбидекстральным латеральным фенотипом могут быть использованы уже хорошо зарекомендовавшие себя гипогликемическая диета и дозированные физические нагрузки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Annett M. Left, right, hand and brain: The right shift theory. London. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1985.
2. Рудой А.С., Черныш О.В. Метаболический синдром: современный взгляд на проблему. *Военная медицина*. 2016;1(38):107–114. EDN VPIIVB.
3. Капустин Р.В., Коптева Е.В., Алексеенкова Е.Н., Цыбук Е.М., Аржанова О.Н. Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом. *Доктор.Ру*. 2021;20(6):46–52. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-46-52.
4. Носкова О.В., Чурилов А.В., Литвинова Е.В., Чурилов А.А. Особенности течения беременности и перинатальные исходы при гестационном сахарном диабете. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2018;22(1):43–45. EDN YPLWCL.
5. Зинина Т.А., Тиселько А.В., Ярмолинская М.И. Роль микробиоты кишечника в развитии осложнений

у беременных с гестационным сахарным диабетом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(4):41–50. doi: 10.17816/JOWD69441-50.

6. Курмачева Н.А., Панина О.С., Рогожина И.Е., Черненко Ю.В., Муреева Е.Н. Состояние новорожденных и акушерские исходы у матерей с гестационным сахарным диабетом: ситуация в Саратовской области. *Лечение и профилактика*. 2020;10(4):25–33. EDN FHDTUZ.

7. Главнова О.Б., Шелыгин М.С., Салухова А.В. Гестационный сахарный диабет: профилактика репродуктивных потерь. *Фарматека*. 2021;28(4):34–37. doi: 10.18565/pharmateca.2021.4.34-37.

8. Плеханова М.А., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Панов А.Е., Будыкина Т.С., Лысенко С.Н. и др. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с ранним и поздним выявлением гестационного сахарного диабета. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(2):44–49. doi: 10.17116/rosakush20212102144.

9. Chu A.H.Y., Yuan W.L., Loy S.L., Soh Sh.E., Bernard J.Y., Tint M.-Th. et al. Maternal height, gestational diabetes mellitus and pregnancy complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021;178:108978. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108978.

10. Galdani E., Di Cianni G., Seghieri M., Francesconi P., Seghieri G. Pregnancy outcomes and maternal characteristics in women with pregestational and gestational diabetes: a retrospective study on 206,917 singleton live births. *Acta Diabetologica*. 2021;58(9):1169–1176. doi: 10.1007/s00592-021-01710-0.

11. Shindo R., Aoki S., Nakanishi S., Misumi T., Miyagi E. Impact of gestational diabetes mellitus diagnosed during the third trimester on pregnancy outcomes: a case-control study. *BMC Pregnancy and Childhood*. 2021;21(1):246. doi: 10.1186/s12884-021-03730-8.

12. Черноситов А.В. Неспецифическая резистентность, функциональные асимметрии и женская репродукция. Ростов н/Д.: СКНЦ ВШ, 2000.

13. Бердичевская Е.М., Зайцева Н.В., Породенко О.Н. Комплексный подход к функциональной оценке уровня развития двигательных функций в раннем онтогенезе в норме и при детском церебральном параличе. *Физическая культура, спорт – наука и практика*. 2004;1-4:57–64. EDN OFZVFO.

14. Агаджанян Н.А., Смирнов В.М. Нормальная физиология: учебник. 3-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012.

15. Бердичевская Е.М. Роль функциональной асимметрии мозга в возрастной динамике двигательной деятельности человека: дис. ... д-ра мед. наук. Краснодар, 1999. URL: <https://www.dissercat.com/content/vozrastnye-osobennosti-mezhpolusharnoi-funktsionalnoi-asimmetrii-v-dinamike-psikhomotornoj-a> (дата обращения: 24.12.2024).

16. Григорян А.К., Боташева Т.Л., Кудрин Р.А., Дериглазова О.И., Заводнов О.П. Изменчивость биоэнтаноморфизма женского организма за десятилетний временной период и его значение для репродуктивных процессов. *Системный подход в медицине и образовании: Материалы*

конференции с международным участием, посвящённой Научной школе выдающегося физиолога академика П.К. Анохина. Москва, 2024. С. 48. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=75132856> (дата обращения: 24.12.2024).

17. Черноситов А.В., Боташева Т.Л., Васильева В.В. Функциональная межполушарная асимметрия мозга в организации функциональных систем женской репродукции и механизмов резистентности. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016;3:31–41. EDN XQSIEF.

18. Боташева Т.Л., Рогова Н.А., Черноситов А.В., Каушанская Л.В., Шубитидзе М.Г. Сезонные биоритмы функциональной системы «мать-плацента-плод» в зависимости от её стереофункциональной организации при физиологической и осложнённой беременности. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;16(2-1):32–35. EDN TFCJMR.

19. Боташева Т.Л., Палиева Н.В., Радзинский В.Е., Гудзь Е.Б., Заводнов О.П. Влияние метаболического гомеостаза на вегетативный статус женщин в зависимости от стереоизомерии функциональной системы «мать-плацента-плод». *Современные проблемы науки и образования*. 2016(5):28. EDN WWVFLD.

20. Бианки В.Л. Механизмы парного мозга. Ленинград: Наука: Ленингр. отд-е, 1989.

21. Порошенко А.Б., Орлов В.И., Кураев Г.А. Значение гестационной межполушарной асимметрии для диагностики состояния функциональной системы «мать-плод». Полтава, 1987.

22. Черноситов А.В. Функциональная асимметрия мозга: медико-биологические, психологические и социально-педагогические аспекты. 2-е изд., доп. Ростов н/Д.: ИПО ПИ ЮФУ, 2011.

23. Боташева Т.Л., Дериглазова О.И., Лебеденко Е.Ю., Железнякова Е.В., Заводнов О.П., Желтецкая В.Ю. и др. Роль морфо-функциональных асимметрий и сомнологического статуса в патогенезе гестационного сахарного диабета у женщин с избыточной массой тела. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(2):26–35. doi: 10.21886/2219-8075-2023-14-2-26-35.

24. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Азаматов А.Р., Шмаков Р.Г. Общность клинических проявлений преэклампсии и метаболического синдрома: поиск обоснования. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:81–89. doi: 10.18565/aig.2021.3.81-89.

25. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга. Ленинград, 1976.

26. Капустник В.А., Сухонос Н.К. Сравнительный анализ корреляций между показателями метаболизма у больных при сочетанном течении вибрационной и гипертонической болезни. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2014;1:116–123. EDN TSIOWN.

REFERENCES

1. Annett M. Left, right, hand and brain: The right shift theory. London. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1985.

2. Rudoy A.S., Chernysh O.V. Metabolic syndrome: a modern view of the problem. *Voennaya meditsina = Military medicine*. 2016;1(38):107–114. EDN VPIIVB. (In Russ.).

3. Kapustin R.V., Kopteva E.V., Alekseenkova E.N., Tsybuk E.M., Arzhanova O.N. Analysis of risk factors and structure of perinatal losses in pregnant women with diabetes mellitus. *Doctor.Ru*. 2021;20(6):46–52. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-46-52.
4. Noskova O.V., Churilov A.V., Litvinova E.V., Churilov A.A. Features of the course of pregnancy and perinatal outcomes in gestational diabetes mellitus. *Vestnik gigieny i epidemiologii = Bulletin of hygiene and epidemiology*. 2018;22(1):43–45. EDN YPLWCL. (In Russ.).
5. Zinina T.A., Tiselko A.V., Yarmolinskaya M.I. The role of the intestinal microbiota in the development of complications in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei = Journal of obstetrics and womans diseases*. 2020;69(4):41–50. (In Russ.) doi: 10.17816/JOWD69441-50.
6. Kurmacheva N.A., Panina O.S., Rogozhina I.E., Chernenkov YU.V., Mureeva E.N. The condition of newborns and obstetric outcomes in mothers with gestational diabetes mellitus: the situation in the Saratov region. *Lechenie i profilaktika = Treatment and prevention*. 2020;10(4):25–33. EDN FHDTUZ. (In Russ.).
7. Glavnova O.B., Shelygin M.S., Salukhova A.V. Gestational diabetes mellitus: prevention of reproductive losses. *Farmateka = Pharmateka*. 2021;28(4):34–37. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2021.4.34-37
8. Plekhanova M.A., Burumkulova F.F., Petrukhin V.A., Panov A.E., Budykina T.S., Lysenko S.N. et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with early and late detection of gestational diabetes mellitus. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(2):44–49. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush20212102144.
9. Chu A.H.Y., Yuan W.L., Loy S.L., Soh Sh.E., Bernard J.Y., Tint M.-Th. et al. Maternal height, gestational diabetes mellitus and pregnancy complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021;178:108978. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108978.
10. Gualdani E., Di Cianni G., Seghieri M., Francesconi P., Seghieri G. Pregnancy outcomes and maternal characteristics in women with pregestational and gestational diabetes: a retrospective study on 206,917 singleton live births. *Acta Diabetologica*. 2021;58(9):1169–1176. doi: 10.1007/s00592-021-01710-0.
11. Shindo R., Aoki S., Nakanishi S., Misumi T., Miyagi E. Impact of gestational diabetes mellitus diagnosed during the third trimester on pregnancy outcomes: a case-control study. *BMC Pregnancy and Childhood*. 2021;21(1):246. doi: 10.1186/s12884-021-03730-8.
12. Chernositov A.V. Nonspecific resistance, functional asymmetries and female reproduction. Rostov-on-Don; Higher School of Economics, 2000. (In Russ.).
13. Berdichevskaya E.M., Zaitseva N.V., Porodenko O.N. An integrated approach to the functional assessment of the level of development of motor functions in early ontogenesis in normal and cerebral palsy. *Fizicheskaya kul'tura, sport – nauka i praktika = Physical culture, sport – science and practice*. 2004;1-4:57–64. EDN OFZVFO. (In Russ.).
14. Aghajanyan N.A., Smimov V.M. Normal physiology: Textbook. 3rd Edition, Revised and Updated. Moscow; Publishing House “Medical Information Agency”, 2012. (In Russ.).
15. Berdichevskaya E.M. The role of functional asymmetry of the brain in the age dynamics of human motor activity. Dissertation of the Doctor of Medical Science. Krasnodar, 1999. (In Russ.) URL: <https://www.dissercat.com/content/vozrastnye-osobennosti-mezhpolutsharnoi-funktsionalnoi-asimetrii-v-dinamike-psihomotornoi-a> (accessed: 24.12.2024).
16. Grigoryan A.K., Botasheva T.L., Kudrin R.A., Deriglazova O.I., Zavodnov O.P. Variability of bioenantiomorphism of the female body over a ten-year time period and its significance for reproductive processes. *Sistemnyi podkhod v meditsine i obrazovanii: Materialy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi Nauchnoi shkole vydayushchegosya fiziologa akademika P.K. Anokhina = A systematic approach in medicine and education: Materials of a conference with international participation dedicated to the Scientific School of the outstanding physiologist academician P.K. Anokhin*. Moscow, 2024:48. (In Russ.) URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=75132856> (accessed: 24.12.2024).
17. Chernositov A.V., Botasheva T.L., Vasilyeva V.V. Functional hemispheric asymmetry of the brain in the organization of functional systems of female reproduction and resistance mechanisms. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii = Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2016;3:31–41. EDN XQSIEF. (In Russ.).
18. Botasheva T.L., Rogova N.A., Chernositov A.V., Kaushanskaya L.V., Shubitidze M.G. Seasonal biorhythms of the functional system “mother-placenta-fetus” depending on its stereofunctional organization in physiological and complicated pregnancy. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2013;16(2-1):32–35. EDN TFCJMR. (In Russ.).
19. Botasheva T.L., Palieva N.V., Radzinskii V.E., Gud'z' E.B., Zavodnov O.P. The effect of metabolic homeostasis on the vegetative status of women depending on the stereoisomerism of the functional system “mother-placenta-fetus”. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2016;5:28. EDN WWVFLD. (In Russ.).
20. Bianchi V.L. Mechanisms of the paired brain. Leningrad; Nauka: Leningr. Publishing House, 1989. (In Russ.).
21. Poroshenko A.B., Orlov V.I., Kuraev G.A. The importance of gestational hemispheric asymmetry for the diagnosis of the state of the functional system “mother-fetus”. Poltava, 1987. (In Russ.).
22. Chernositov A.V. Functional asymmetry of the brain: biomedical, psychological and socio-pedagogical aspects. 2nd edition supplement. Rostov-on-Don; IPO PI YUFU, 2011. (In Russ.).
23. Botasheva T.L., Deriglazova O.I., Lebedenko E.Yu., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P., Zheltetskaya V.Yu. et al. The role of morpho-functional asymmetries and somnological status in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus in overweight women. *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii = Medical*

Herald of the South of Russia. 2023;14(2):26–35. (In Russ.) doi: 10.21886/2219-8075-2023-14-2-26-35.

24. Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Azamatov A.R., Shmakov R.G. Generality of clinical manifestations of preeclampsia and metabolic syndrome: a search for justification. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021;3:81–89. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2021.3.81-89.

25. Khanin Yu.L. A short guide to the scale of reactive and personal anxiety by C.D. Spielberger. Leningrad, 1976. (In Russ.).

26. Kapustnik V.A., Sukhonos N.K. Comparative analysis of correlations between metabolic parameters in patients with a combined course of vibrational and hypertensive disease. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2014;1:116–123. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Ольга Ивановна Дериглазова – врач-эндокринолог, Центральная районная больница, Морозовский район Ростовской области, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; deriglazova19881@icloud.com

Татьяна Леонидовна Боташева – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; t_botasheva@mail.ru

Анаит Кромвеловна Григорян – заведующая неврологическим отделением, Городская больница № 4, Ростов-на-Дону; соискатель кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ano.05@mail.ru

Родион Александрович Кудрин – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ rodion.kudrin76@yandex.ru

Маргарита Геннадиевна Водолажская – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры коррекционной психологии и педагогики психолого-педагогического факультета, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия; domabiomed@yandex.ru

Оксана Викторовна Келлер – заведующая гинекологическим отделением, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; barkova@live.com

Олег Павлович Заводнов – кандидат биологических наук, научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; ozz2007@mail.ru

Статья поступила в редакцию 06.04.2025; одобрена после рецензирования 16.05.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Olga I. Deriglazova – endocrinologist, Central District Hospital, Morozovsky District, Rostov Region, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; deriglazova19881@icloud.com

Tatiana L. Botasheva – MD, Professor, Chief Researcher at the Obstetric and Gynecological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; t_botasheva@mail.ru

Anait K. Grigorian – Head of the Neurological Department, City Hospital No. 4, Rostov-on-Don; PhD candidate in Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ano.05@mail.ru

Rodion A. Kudrin – MD, Associate Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ rodion.kudrin76@yandex.ru

Margarita G. Vodolazhskaya – Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Department of Correctional Psychology and Pedagogy, Faculty of Psychology and Pedagogy, North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia; domabiomed@yandex.ru

Oksana V. Keller – Head of the Gynecological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; barkova@live.com

Oleg P. Zavodnov – Candidate of Biological Sciences, Researcher at the Obstetric and Gynecological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ozz2007@mail.ru

The article was submitted 06.04.2025; approved after reviewing 16.05.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Морфологические характеристики секреторных нейронов ядер гипоталамуса при воздействии темновой депривации у самок крыс

Лариса Игоревна Кондакова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В эксперименте на беспородных крысах-самках 4-месячного возраста исследовано влияние 30-суточной темновой депривации (свето-темновой режим 24/0 ч, искусственное освещение 300 Лк) на супрахиазматическое (СХЯ) и аркуатное (АЯ) ядра гипоталамуса. Исследование показало, что при постоянном искусственном освещении в течение 30 сут. уменьшаются морфометрические параметры СХЯ гипоталамуса: площадь и объем перикариона СХЯ на 8,6 % ($p < 0,001$) и 4,6 % ($p < 0,001$); площадь и объем ядра на 7,6 % ($p < 0,05$) и 11,6 %. Выявлено уменьшение размеров АЯ: площадь и объем перикариона на 41,3 % ($p < 0,001$) и 56,8 % ($p < 0,001$); площадь и объем ядра на 42,7 % ($p < 0,001$) и 54,4 % ($p < 0,001$). Морфометрические характеристики СХЯ и АЯ практически полностью восстанавливались до значений контрольной группы в течение 14 дней после отмены темновой депривации, что отражает процессы обратимого повреждения нейронов за счет реализации компенсаторно-приспособительных механизмов.

Ключевые слова: преждевременное старение, темновая депривация, гипоталамус, супрахиазматическое ядро, аркуатное ядро

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Morphological characteristics of secretory neurons of the nuclei of the hypothalamus under the influence of dark deprivation in female rats

Larisa I. Kondakova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. In an experiment on 4-month-old mongrel female rats, the effect of 30-day dark deprivation (light-dark mode 24/0 h, artificial illumination 300 Lux) on the suprachiasmatic and arcuate nuclei of the hypothalamus was studied. The study showed that with constant artificial lighting for 30 days, the morphometric parameters of the SCN of hypothalamus decrease: the area and volume of the SCN pericaryon by 8.6 % ($p < 0.001$) and 4.6 % ($p < 0.001$); the area and volume of the nucleus by 7.6 % ($p < 0.05$) and 11.6 %. A decrease in the size of the AN was revealed: the area and volume of the pericaryon by 41.3 % ($p < 0.001$) and 56.8 % ($p < 0.001$); the area and volume of the core increased by 42.7 % ($p < 0.001$) and 54.4 % ($p < 0.001$). The morphometric characteristics of SCN and AN were almost completely restored to the values of the control group within 14 days after the cancellation of dark deprivation, which reflects the processes of reversible damage to neurons due to the implementation of compensatory adaptive mechanisms.

Keywords: premature aging, dark deprivation, hypothalamus, suprachiasmatic nucleus, arcuate nucleus

Гипоталамус играет ключевую роль в регуляции различных функций организма, таких как эндокринная деятельность, автономная и соматическая нервная системы. Этот участок мозга также отвечает за контроль ритмов и может быть вовлечен в процессы старения [1]. Некоторые гипоталамические ядра, включая супрахиазматическое (СХЯ) ядро, могут быть связаны с реализацией программы старения. В настоящее время имеется достаточное количество данных, подтверждающих роль СХЯ гипоталамуса в координации циркадных ритмов [2, 3]. Негативные воздействия на СХЯ приводят к нарушению ритмических функций, даже в условиях «свет – темнота» [4, 5, 6]. В СХЯ содержатся клетки, содержащие гонадолиберин. Сохранение циклических процессов в организме обеспечивается способностью

СХЯ передавать информацию ядрам-мишеням гипоталамуса [7, 8], одним из которых является аркуатное ядро (АЯ) гипоталамуса, что приводит к синхронизации гормональной и вегетативной систем. Аркуатное ядро, расположенное в медиобазальных отделах гипоталамуса, содержит киспетининовые нейроны, важные для репродукции. Нейроны АЯ играют ключевую роль в генерировании пульсирующего высвобождения ГнРГ [9, 10, 11, 12], что в свою очередь способствует секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гонадотропоцитами аденогипофиза [13], способствует гаметогенезу и выработке половых гормонов. СХЯ и АЯ гипоталамуса продолжают быть объектом исследований для понимания факторов, оказывающих влияние на женскую репродуктивную систему.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить изменение морфометрических показателей СХЯ и АЯ гипоталамуса самок белых крыс при воздействии темновой депривации.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Крысы-самки содержались в виварии лаборатории токсикологии НЦИЛС ВолгГМУ с контролируемой температурой и влажностью в соответствии с правилами лабораторной практики РФ (ГОСТ 33044-2014) и с соблюдением требований Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010. Животные имели свободный доступ к пище и воде. Проводимое исследование одобрено локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета (протокол от 25.11.2022 № 2022/164).

Исследование выполнено на 4-месячных половозрелых самках крыс. После 2-недельного карантина лабораторных животных рандомно разделили на 2 группы: контрольная ($n = 12$) (группа 1) и опытная ($n = 24$) (группа 2 и группа 3). Первая группа содержалась при искусственном освещении (12 свет/12 темнота, 300 Люкс) в течение 30 сут. Вторая и третья группы были помещены в условиях постоянного искусственного освещения (24/0, 300 Люкс) в течение 30 сут. Животные третьей группы 31–45-е сут. находились в условиях искусственного освещения (12 свет/12 темнота, 300 Люкс).

После проведения эксперимента животные первой и второй групп были вскрыты на 31-е сут. эксперимента, а животные третьей группы – на 45-е сут. эксперимента путем декапитации (гильотина, ООО «Открытая наука», Москва, Россия) под хлоралгидратным наркозом (400 мг/кг в воде очищенной в объеме 10 мл/кг, внутривенно) [14]. После вскрытия черепной коробки головной мозг фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном растворе формальдегида с дальнейшим проведением автоматизированной гистологической проводки (Leica TP1020). Срезы толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и толуидиновым синим по методу Ниссля [8]. Исследование микропрепаратов проводилось с помощью микроскопа Leica DM 1000 (Leica Microsystems GmbH, Германия). Морфометрия СХЯ и АЯ гипоталамуса проводилась с помощью программного комплекса LAS v.4.7. Определялись площадь и объем перикарионов, ядер и ядрышек СХЯ и АЯ гипоталамуса. Функциональную активность СХЯ и АЯ гипоталамуса оценивали по количественному анализу морфометрических параметров ядер нейроцитов, которые коррелируют с интенсивностью транскрипции и могут служить инструментом оценки их функционального состояния [15, 16].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ GraphPad Prism 8.0. Различия между группами оценивали с помощью рангового однофакторного дисперсионного анализа

Краскела – Уоллиса с апостериорным критерием Данна и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

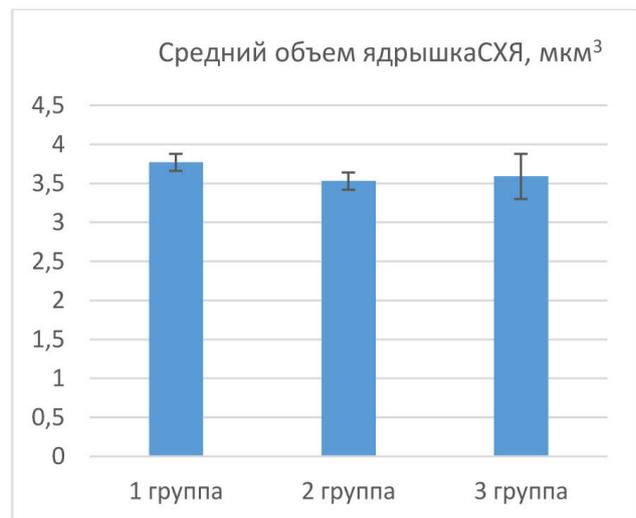
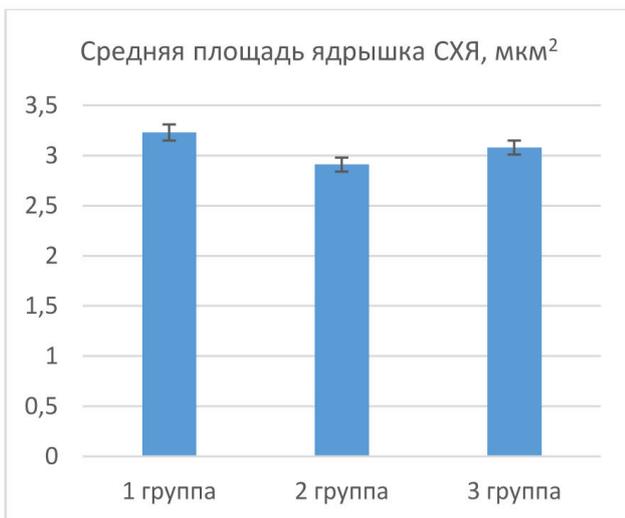
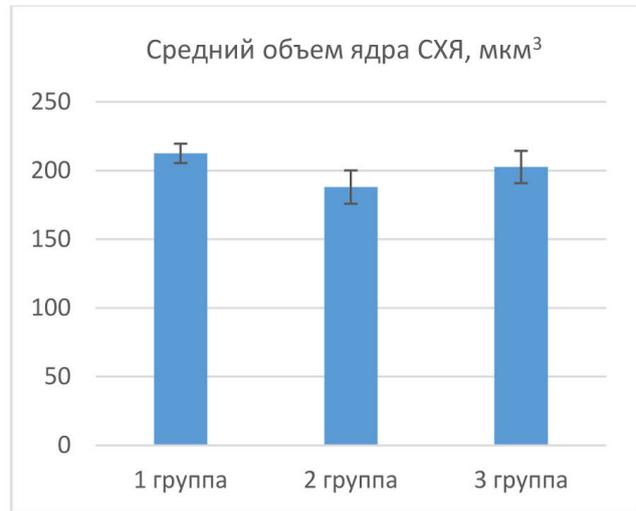
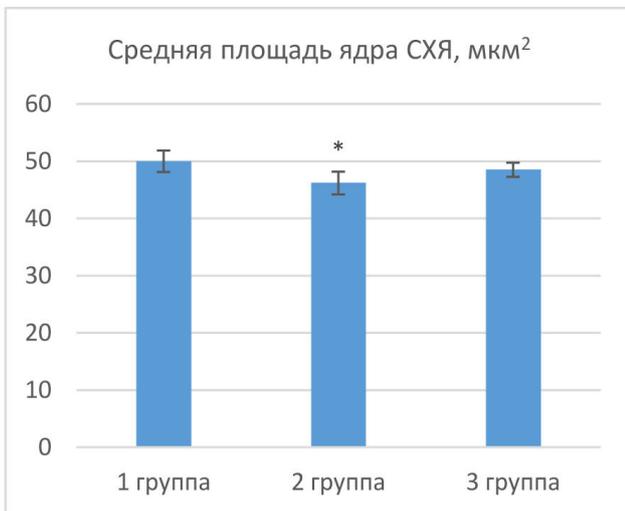
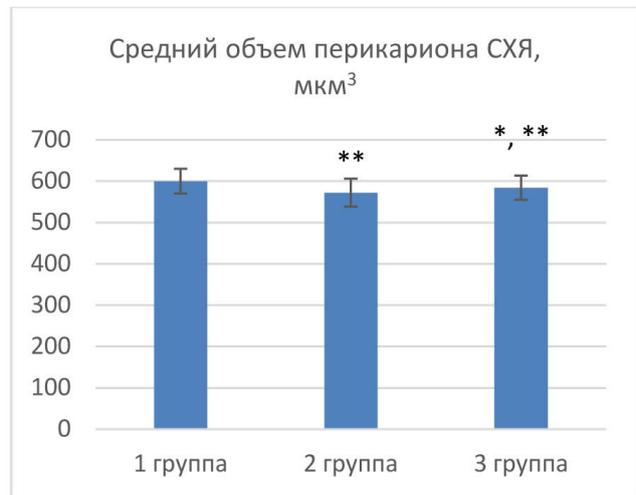
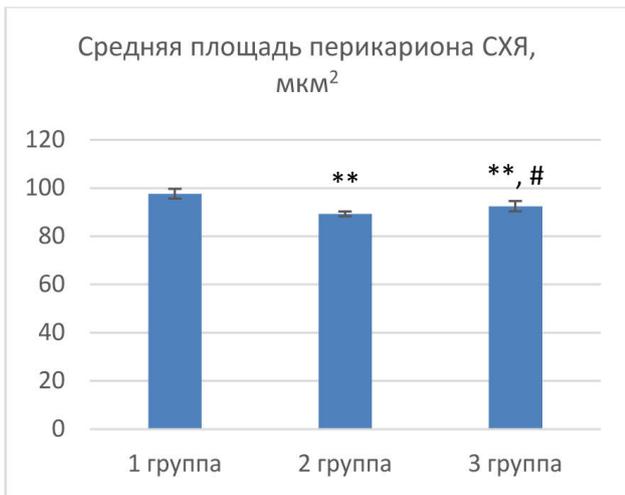
При изучении морфологических особенностей СХЯ гипоталамуса самок крыс контрольной группы выявлено, что все нейроны имели многоугольную форму с округлым или овальным темноокрашенным ядром, занимающим значительную часть перикариона, цитоплазма умеренно базофильная. Ядрышко располагалось центрально и периферически. Средняя площадь перикариона составила $(97,56 \pm 2,01)$ мкм², ядра – $(50,01 \pm 1,87)$ мкм², ядрышка – $(3,23 \pm 0,08)$ мкм². Средний объем перикариона составил $(599,43 \pm 29,94)$ мкм³, ядра – $(212,5 \pm 7,03)$ мкм³, ядрышка – $(3,77 \pm 0,11)$ мкм³.

По результатам эксперимента световой десинхронизации в виде круглосуточной темновой депривации на протяжении 30 сут. привел к статистически значимому незначительному уменьшению средней площади и объема перикарионов СХЯ на 8,6 % ($p < 0,001$) и 4,6 % ($p < 0,001$) соответственно. Также отмечено статистически достоверное снижение площади и объема ядра на 7,6 % ($p < 0,05$) и 11,6 %. Выявлено уменьшение морфометрических параметров ядрышек СХЯ: площади и объема на 9,9 и 5,8 % соответственно (рис. 1), однако эти изменения не были статистически достоверными.

Через 14 дней после отмены постоянного освещения наблюдалось частичное восстановление размеров СХЯ: увеличение площади и объема перикарионов нейронов СХЯ на 3,6 и 2,1 % соответственно. Также отмечалось увеличение площади и объема ядра на 5,0 и 7,8 % соответственно, а также увеличение площади и объема ядрышек СХЯ на 5,8 и 1,7 %.

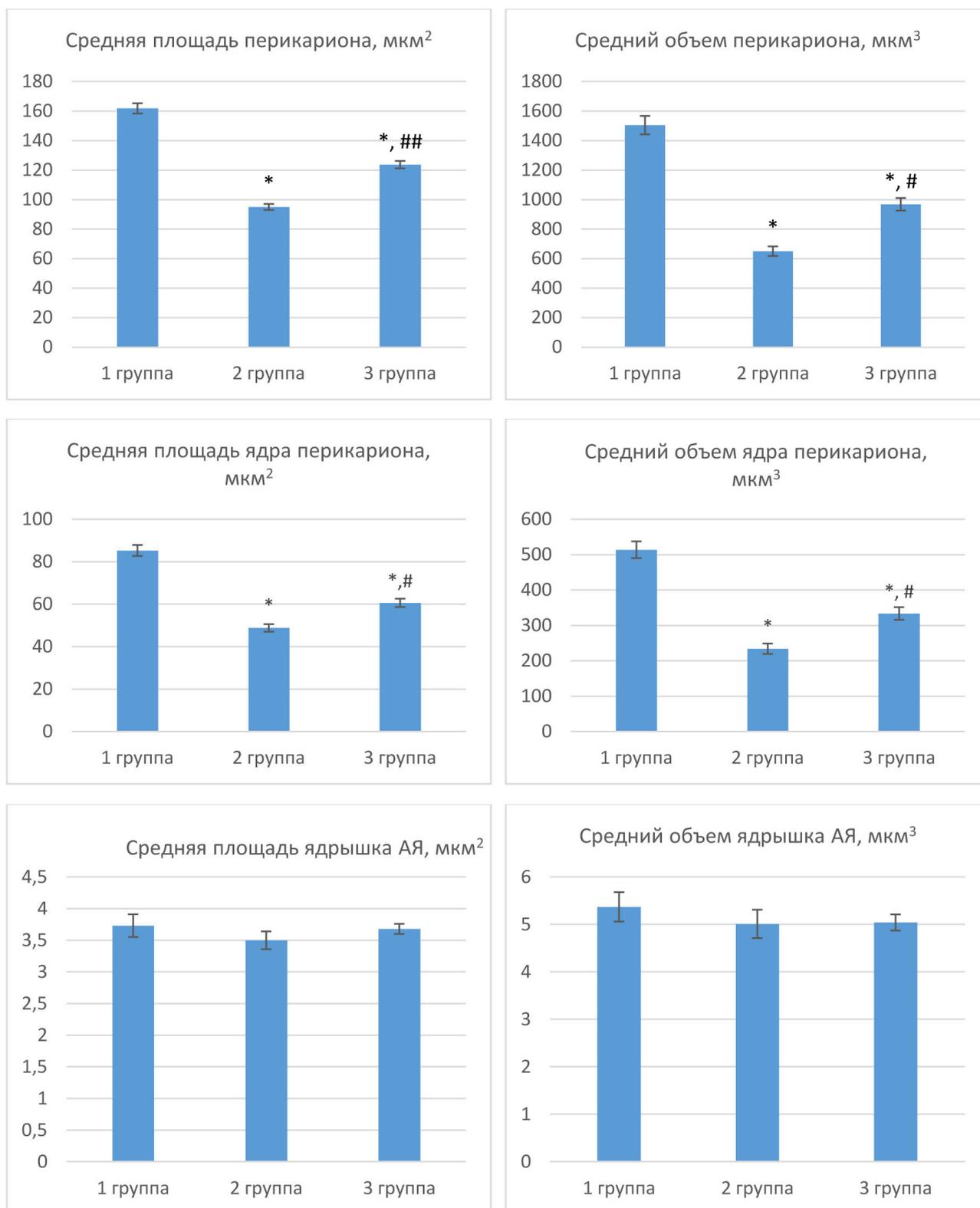
Исследование АЯ гипоталамуса самок крыс контрольной группы показало, что нейроны имели неправильную звездчатую форму с центрально расположенными ядрами, цитоплазма умеренно базофильная. Ядрышко располагалось центрально и периферически. Средняя площадь перикариона составила $(161,8 \pm 3,48)$ мкм², ядра – $(85,21 \pm 2,57)$ мкм², ядрышка – $(3,73 \pm 0,18)$ мкм². Средний объем перикариона составил $(1504,0 \pm 62,82)$ мкм³, ядра – $(513,5 \pm 23,49)$ мкм³, ядрышка – $(5,37 \pm 0,31)$ мкм³.

В АЯ гипоталамуса после 30-суточной темновой депривации выявлены значительные изменения морфометрических параметров. Постоянное освещение вызвало уменьшение средней площади и объемов перикарионов на 41,3 % ($p < 0,001$) и 56,8 % ($p < 0,001$) соответственно. Уменьшилась площадь и объем ядер АЯ на 42,7 % ($p < 0,001$) и 54,4 % ($p < 0,001$). Изменения морфометрических размеров ядрышек АЯ сопровождалось снижением площади и объема ядрышек на 9,9 и 11,6 %. Морфометрический анализ ядрышек показал отсутствие статистически достоверных различий у самок крыс в рассматриваемых экспериментальных условиях (рис. 2).



* $p < 0,05$ по отношению к показателю животных группы 1; ** $p < 0,001$ по отношению к показателю животных группы 1; # $p < 0,001$ по отношению к показателю животных группы 2 (ранговый однофакторный анализ Краскела – Уоллиса, критерий Данна).

Рис. 1. Морфометрические параметры СХЯ самок крыс с ускоренным старением, вызванным 30-дневной темновой депривацией (свето-темновой цикл 24/0 ч), $M \pm t$



* $p < 0,001$ по отношению к показателю животных группы 1; # $p < 0,05$ по отношению к показателю животных группы 2;
$p < 0,001$ по отношению к показателю животных группы 2 (ранговый однофакторный анализ Краскела – Уоллиса, критерий Данна).

Рис. 2. Морфометрические параметры АЯ самок-крыс с ускоренным старением, вызванным 30-дневной темновой депривацией (свето-темновой цикл 24/0 ч), $M \pm t$

Через 14 дней после отмены постоянного освещения наблюдалось частичное восстановление размеров АЯ ядра: увеличение на 30,2 % ($p < 0,001$) площади и на 48,9 % ($p < 0,05$) объема перикарионов нейронов АЯ. Также отмечалось увеличение площади и объема ядра АЯ на 24,1 % ($p < 0,05$) и 42,5 % ($p < 0,05$), увеличение площади и объема ядрышка АЯ на 5,8 и 7,8 %.

Длительное непрерывное воздействие света вызывает изменения в АЯ и СХЯ гипоталамуса, характеризующиеся гипотрофией, снижение их объема, сопровождающееся уменьшением размера ядра [17], что в долгосрочной перспективе может повлиять на функциональную и синтетическую активность нейроцитов и репродуктивную функцию.

Отмена темновой депривации приводит к частичному восстановлению морфометрических показателей нейронов СХЯ и АЯ гипоталамуса, а также к повышению функциональной и синтетической активности этих нейронов, что свидетельствует о восстановлении циркадных ритмов и доминировании светового режима в регуляции гипоталамуса.

Эти результаты подчеркивают важность поддержания стабильных условий освещенности для сохранения нормальной функции нейронов гипоталамуса и предотвращения возможных изменений, а также подчеркивают роль светового режима в обеспечении нормального физиологического состояния организма. Дальнейшие исследования в этом направлении могут помочь более полно раскрыть механизмы регуляции гормонального баланса и поведенческих аспектов у животных и, возможно, у людей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постоянное круглосуточное освещение в течение 30 сут. приводит к уменьшению морфометрических параметров СХЯ и АЯ гипоталамуса самок крыс, что свидетельствует о снижении их синтетической активности. Отмена темновой депривации на 14 сут. сопровождается восстановлением параметров СХЯ и АЯ до значений, характерных для контрольных животных. Выявленные в ходе эксперимента морфологические изменения СХЯ и АЯ гипоталамуса отражают развитие процессов обратимого повреждения нейронов за счет реализации компенсаторно-приспособительных механизмов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Маслюков П.М., Ноздрачев А.Д. Гипоталамические механизмы регуляции старения. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2021;57(3):224–239. doi: 10.31857/S0044452921030074.
2. Hastings M.H., Maywood E.S. and Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018;19(8):453–469.
3. Xu P., Berto S., Kulkarni A., Jeong B., Joseph C., Cox K.H. et al. NPAS4 regulates the transcriptional response of the

suprachiasmatic nucleus to light and circadian behavior. *Neuron*. 2021;109(20):3268–3282. doi: 10.1016/j.neuron.2021.07.026.

4. Perreau-Lenz S., Kalsbeek A., Garidou M.L., Wortel J., van der Vliet J., van Heijningen C. et al. Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms. *European Journal of Neuroscience*. 2003;17(2):221–228. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02442.x.

5. Ruiter M., La Fleur S.E., van Heijningen C., van der Vliet J., Kalsbeek A., Buijs R.M. The daily rhythm in plasma glucagon concentrations in the rat is modulated by the biological clock and by feeding behavior. *Diabetes*. 2003;52(7):1709–1715.

6. Silver R., LeSauter J., Tresco P.A., Lehman M.N. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature*. 1996;382(6594):810–813.

7. Buijs R.M., Scheer F.A., Kreier F., Yi Ch., Bos N., Goncharuk V.D. et al. Organization of circadian functions: interaction with the body. *Progress in brain research*. 2006;153:341–360.

8. Guo H., Brewer J.M., Champhekar A., Harris R.B., Bittman E.L. Differential control of peripheral circadian rhythms by suprachiasmatic-dependent neural signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America*. 2005;102(8):3111–3116.

9. Dulka E., Moenter S. SAT-412 Effects of the Ovary and Dihydrotestosterone on Firing Rate of GnRH Neurons in Prenatally Androgenized Mice. *Journal of the Endocrine Society* 3 (Suppl. 1). 2019;3. doi: 10.1210/js.2019-SAT-412.

10. Herbison A.E. The gonadotropin-releasing hormone pulse generator. *Endocrinology*. 2018;159(11):3723–3736.

11. Padilla S.L., Perez J.G., Ben-Hamo M., Johnson C.W., Sanchez R.E.A., Bussi I.L. et al. Neurons in the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus Orchestrate Circadian Rhythms and Metabolism. *Current biology*. 2019;29(4):592–604.e4. doi: 10.1016/j.cub.2019.01.022.

12. McQuillan H.J., Han S.Y., Cheong I., Herbison A.E. GnRH Pulse Generator Activity Across the Estrous Cycle of Female Mice. *Endocrinology*. 2019;160(6):1480–1491. doi:10.1210/en.2019-00193.

13. Gottsch M.L., Clifton D.K., Steiner R.A. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Molecular and cellular endocrinology*. 2006;254–255:91–96. doi: 10.1016/j.mce.2006.04.030.

14. Кондакова Л.И., Багметова В.В., Сиротенко В.С., Доника А.Д. Влияние мелатонина на динамику массы тела и уровень белка Клото в крови у животных с преждевременным старением, вызванным темновой депривацией. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(4):110–117. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-110-117.

15. Ажикова А.К., Самотруева М.А., Смирнов А.В., Замтелов А.А. Морфофункциональное состояние аркуатного ядра гипоталамуса крыс в динамике ожоговой травмы. *Морфологические ведомости*. 2020;28(2):9–17. doi: 10.20340/mv-mn.2020.28(2):9-17.

16. Муратова Н.Р., Котельникова С.В. Функциональное состояние аркуатного ядра гипоталамуса в динамике токсического стресса, вызванного солью кадмия. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;6.

17. Котельникова С.В., Котельников А.В., Зайцев В.Ф. Влияние токсического стресса на морфофункциональное состояние аркуатного ядра гипоталамуса в условиях измененного режима освещенности. *Юг России: экология, развитие*. 2016;2:185–191.

REFERENCES

1. Masliukova P. M., Nozdrachev A. D. Hypothalamic mechanisms of the regulation of aging. *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii = Journal of evolutionary biochemistry and physiology*. 2021;57(3):224–239. (In Russ.) doi: 10.31857/S0044452921030074.

2. Hastings M.H., Maywood E.S. and Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018;19(8):453–469.

3. Xu P., Berto S., Kulkarni A., Jeong B., Joseph C., Cox K.H. et al. NPAS4 regulates the transcriptional response of the suprachiasmatic nucleus to light and circadian behavior. *Neuron*. 2021;109(20):3268–3282. doi: 10.1016/j.neuron.2021.07.026.

4. Perreau-Lenz S., Kalsbeek A., Garidou M.L., Wortel J., van der Vliet J., van Heijningen C. et al. Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms. *European Journal of Neuroscience*. 2003;17(2):221–228. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02442.x.

5. Ruiter M., La Fleur S.E., van Heijningen C., van der Vliet J., Kalsbeek A., Buijs R.M. The daily rhythm in plasma glucagon concentrations in the rat is modulated by the biological clock and by feeding behavior. *Diabetes*. 2003;52(7):1709–1715.

6. Silver R., LeSauter J., Tresco P.A., Lehman M.N. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature*. 1996;382(6594):810–813.

7. Buijs R.M., Scheer F.A., Kreier F., Yi Ch., Bos N., Goncharuk V.D. et al. Organization of circadian functions: interaction with the body. *Progress in brain research*. 2006;153:341–360.

8. Guo H., Brewer J.M., Champhekar A., Harris R.B., Bittman E.L. Differential control of peripheral circadian rhythms by suprachiasmatic-dependent neural signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America*. 2005;102(8):3111–3116.

9. Dulka E., Moenter S. SAT-412 Effects of the Ovary and Dihydrotestosterone on Firing Rate of GnRH Neurons in Prenatally Androgenized Mice. *Journal of the Endocrine Society 3 (Suppl. 1)*. 2019;3. doi: 10.1210/js.2019-SAT-412.

10. Herbison A.E. The gonadotropin-releasing hormone pulse generator. *Endocrinology*. 2018;159(11):3723–3736.

11. Padilla S.L., Perez J.G., Ben-Hamo M., Johnson C.W., Sanchez R.E.A., Bussi I.L. et al. Neurons in the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus Orchestrate Circadian Rhythms and Metabolism. *Current biology*. 2019;29(4):592–604.e4. doi: 10.1016/j.cub.2019.01.022.

12. McQuillan H.J., Han S.Y., Cheong I., Herbison A.E. GnRH Pulse Generator Activity Across the Estrous Cycle of Female Mice. *Endocrinology*. 2019;160(6):1480–1491. doi:10.1210/en.2019-00193.

13. Gottsch M.L., Clifton D.K., Steiner R.A. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Molecular and cellular endocrinology*. 2006;254–255:91–96. doi: 10.1016/j.mce.2006.04.030.

14. Kondakova L.I., Bagmetova V.V., Sirotenko V.S., Donika A.D. The effect of melatonin on the dynamics of body weight and the level of Klotho protein in the blood of animals with premature aging caused by dark deprivation. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(4):110–117. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-110-117.

15. Azhikova A.K., Samotrueva M.A., Smirnov A.V., Zamlelov A.A. the morphological and functional state of the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats in burn injury dynamics. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological newsletter*. 2020;28(2):9–17. (In Russ.) doi: 10.20340/mv-mn.2020.28(2):9-17.

16. Muratova N.R., Kotelnikova S.V. The functional condition of the arcuate nucleus of the hypothalamus in the dynamics of toxic stress caused by cadmium salt. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2014;6. (In Russ.).

17. Kotelnikova S.V., Kotelnikov A.V., Zaitsev V.F. The impact of toxic stress on the morphofunctional state of the hypothalamic arcuate nucleus in the conditions of the changed mode of light exposure. *Yug Rossii: ekologiya, razvitie = South of Russia: Ecology, Development*. 2016;2:185–191. (In Russ.).

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторе

Л.И. Кондакова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; larisakondakova@gmail.com;

Статья поступила в редакцию 04.03.2025; одобрена после рецензирования 16.05.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Information about the author

L.I. Kondakova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; larisakondakova@gmail.com

The article was submitted 04.03.2025; approved after reviewing 16.05.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Подбор энергии лазерного импульса при выполнении селективной лазерной трабекулопластики у больных первичной открытоугольной глаукомой

С.В. Иванов¹, С.В. Балалин^{1,2} ✉, А.С. Саркисян¹, О.В. Юферов¹

¹ Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Были проанализированы результаты селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) у 105 больных первичной открытоугольной глаукомой (105 глаз), ассоциированной с синдромом пигментной дисперсии, в возрасте от 18 до 54 лет. После каждого этапа СЛТ отмечалось уменьшение степени пигментации трабекулы, что характеризовалось достоверным увеличением значения относительного показателя светлоты (Lightness index). С уменьшением степени пигментации трабекулы после каждого этапа СЛТ требовался более высокий уровень энергии лазерного импульса: от 0,3 мДж при резко выраженной пигментации и до 0,8 мДж при слабой степени пигментации трабекулы. Слабая степень пигментации трабекулы отмечалась при значениях Lightness index свыше 75 % и характеризовалась достоверным и максимальным улучшением показателя легкости оттока внутриглазной жидкости.

Ключевые слова: первичная открытоугольная пигментная глаукома, селективная лазерная трабекулопластика, энергия лазерного импульса

Финансирование: статья опубликована в рамках выполнения научно-исследовательской работы по Гранту от комитета экономической политики и развития Волгоградской области от 20.11.2024 № 4/2024.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Selection of laser pulse energy when performing selective laser trabeculoplasty in patients with primary open-angle glaucoma

S.V. Ivanov¹, S.V. Balalin^{1,2} ✉, A.S. Sarkisian¹, O.V. Yuferov¹

¹ Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd branch, Volgograd, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. We analyzed the results of selective laser trabeculoplasty (SLT) in 105 patients with primary open-angle glaucoma (105 eyes) associated with pigment dispersion syndrome, aged 18 to 54 years. After each stage of SLT there was a decrease in the degree of trabecular pigmentation, which was characterized by a significant increase in the value of the relative lightness index (Lightness index). As the degree of trabecula pigmentation decreased after each stage of SLT, a higher level of laser pulse energy was required: from 0.3 mJ at sharply pronounced pigmentation to 0.8 mJ at weak degree of trabecula pigmentation. The weak degree of trabecula pigmentation was noted at Lightness index values over 75 % and was characterized by reliable and maximal improvement of the index of intraocular fluid outflow ease.

Keywords: primary open-angle pigmentary glaucoma, selective laser trabeculoplasty, laser pulse energy

Funding: The article was published within the framework of research work under the Grant from the Committee for Economic Policy and Development of Volgograd region from 20.11.2024 № 4/2024.

Среди методов лазерной хирургии при первичной открытоугольной глаукоме широкое распространение получила селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ), которая снижает повышенное внутриглазное давление за счет улучшения оттока водянистой влаги через трабекулярную сеть вследствие фототермолизиса пигментных гранул [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Известен метод комплексного лечения пигментной глаукомы, включающий подбор медикаментозного лечения, проведение лазерной иридэктомии и вы-

полнение селективной лазерной трабекулопластики. Причем лазерное лечение авторы рекомендуют выполнять при начальной и развитой стадии заболевания [7]. Недостатком данного способа является отсутствие условия для достижения максимальной эффективности лазерной хирургии пигментной глаукомы. Это обусловлено тем, что в известном способе не оценивают остаточную пигментацию после селективной лазерной трабекулопластики, то есть не оценивают эффективность фототермолизиса пигментных гранул.

При глаукоме на фоне синдрома пигментной дисперсии отмечается, как правило, III–IV (выраженная и очень выраженная) степень пигментации и после однократно выполненной процедуры СЛТ не могут полностью лизироваться пигментные гранулы. Поэтому при неэффективности СЛТ пациентам с пигментной глаукомой рекомендуют проводить хирургическое лечение глаукомы, а именно, малоинвазивную непроникающую глубокую склерэктомия или синустрабекулэктомия.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить зависимость между необходимым уровнем лазерной энергии при проведении СЛТ и степенью пигментации трабекулы по всей окружности у больных первичной открытоугольной глаукомой, ассоциированной с синдромом пигментной дисперсии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 105 больных первичной открытоугольной глаукомой (105 глаз), ассоциированной с синдромом пигментной дисперсии, в возрасте от 18 до 54 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (62 глаза) и контрольная группа (43 глаза). В обеих группах первым этапом выполняли лазерную иридэктомию для устранения иридозонулярного контакта. Через 6 мес. выполняли селективную лазерную трабекулопластику. В основной группе СЛТ проводили поэтапно: через каждые 6 месяцев до оптимального эффективного фототермолизиса пигментных гранул трабекулы, достижения слабой степени пигментации трабекулы и улучшения показателей гидродинамики глаза.

При отборе пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, ассоциированной с СПД для выполнения лазерной хирургии, учитывали снижение повышенного офтальмотонуса на фоне медикаментозной гипотензивной терапии до значений среднестатистической нормы, но превышающее уровень индивидуально переносимого ВГД.

Учитывая многоэтапность лечения, для снижения рисков воспалительных осложнений, каждый последующий этап лечения проводили через 6 месяцев после предыдущего, что согласуется с данными литературы [8]. Первый этап селективной лазерной трабекулопластики выполняли по нижней полуокружности Шлеммова канала на протяжении 180°. СЛТ проводили по методике Latina M.A. Затем через каждые 6 мес проводили оценку гипотензивного эффекта СЛТ и эффективности фототермолизиса пигментных гранул трабекулы, регистрировали клинико-функциональные показатели. Повторные этапы СЛТ у пациентов основной группы выполняли через каждые 6 мес. по верхней и нижней полуокружностям трабекулы на протяжении 180°.

После каждого этапа лазерного лечения (ЛИЭ, СЛТ) пациентам назначали инстилляцию в оперированный глаз нестероидного противовоспалительного препарата

(0,1%-го раствора диклофенака) по 1 капле 3 раза в день в течение 10 дней и 0,05%-й раствор пиклоксидина по 1 капле 3 раза в день в течение 10 дней.

Через 1 мес после каждого этапа СЛТ оценивали степень пигментации, эффективность фототермолизиса пигментных гранул трабекулы по цветовой модели HSL по всей окружности трабекулы, показатели гидродинамики глаза на фоне медикаментозного гипотензивного лечения и регистрировали клинико-функциональные показатели.

Через 1 мес. после каждого этапа СЛТ оценивали эффективность лазерной хирургии на фоне отмены гипотензивной терапии сроком на 1 месяц. При ВГД выше индивидуально переносимого (толерантного) уровня повторно назначались медикаментозная терапия и повторная операция СЛТ через 6 месяцев после предыдущего этапа до достижения слабой степени пигментации трабекулы и максимального улучшения показателей гидродинамики глаза при условии стабилизации зрительных функций. На данную технологию: «Способ лечения пигментной глаукомы» получен патент № 2759019 РФ от 19 февраля 2021 г.

В связи с уменьшением степени пигментации после каждого этапа СЛТ требовалось увеличение энергии лазерного импульса до появления эффекта «брызг шампанского». В основной группе применялась энергия от 0,3 до 0,8 мДж.

В контрольной группе (43 глаза) СЛТ проводили однократно с применением энергии лазерного импульса от 0,3 до 0,5 мДж.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе при выполнении первого этапа СЛТ энергия лазерного импульса составляла в среднем $(0,42 \pm 0,08)$ мДж ($M \pm \sigma$), что было сопоставимо с энергией, применяемой у пациентов контрольной группы, $(0,39 \pm 0,09)$ мДж ($M \pm \sigma$). Различия между средними значениями было статистически не достоверным ($Z = 1,36; p = 0,17$).

При выполнении II, III, IV этапов СЛТ у пациентов основной группы при подборе минимального уровня энергии лазерного импульса, которое приводило к появлению эффекта кавитационных пузырьков в виде «брызг шампанского», повышалось среднее значение энергии импульса, что было обусловлено уменьшением степени пигментации трабекулы после каждого этапа СЛТ: II этап $(0,46 \pm 0,11)$ мДж; III этап $(0,59 \pm 0,07)$ мДж и IV этап $(0,67 \pm 0,08)$ мДж соответственно.

Энергия лазерного импульса при проведении второго этапа СЛТ у пациентов основной группы в сравнении с первым этапом увеличилась на 9,5 %. Различия между средними значениями энергии лазерного импульса при проведении первого и второго этапов СЛТ было статистически достоверным ($Z = 2,8; p = 0,005$).

В ходе третьего этапа СЛТ отмечалось достоверное увеличение среднего значения энергии лазерного импульса в сравнении с исходными значениями на 40,5 %. Лазерная энергия при проведении третьего этапа СЛТ у пациентов основной группы в сравнении со вторым этапом увеличилась на 28,3 %. Различия между средними значениями энергии лазерного импульса у пациентов основной группы при проведении второго и третьего этапов СЛТ было статистически достоверным ($Z = 4,7; p = 0,000003$).

В ходе четвертого этапа СЛТ отмечалось достоверное увеличение значения энергии лазерного импульса в сравнении с исходными значениями – на 59,5 %. Энергия лазерного импульса при проведении четвертого этапа СЛТ у пациентов основной группы в сравнении с третьим этапом увеличилась на 13,6 %. Различия между значениями энергии лазерного импульса у пациентов основной группы при проведении третьего и четвертого этапов СЛТ было статистически достоверным ($Z = 3,5; p = 0,0004$).

Зависимость между уровнем энергии лазерного импульса при проведении СЛТ и относительным показателем светлоты (Lightness index) при проведении колориметрического анализа по системе HSL представлена на рис.

Отмечалась достоверная зависимость уровня лазерной энергии от показателя Lightness index (Li), которая выражалась формулой: $E = 0,0651 + 0,0083 \times Li$. При коэффициенте корреляции ($r_{x/y} = 0,84, p = 0,00001$).

В таблице представлены средние значения энергии лазерного импульса в зависимости от этапа СЛТ

у 62 пациентов основной группы (62 глаза). Отмечалось достоверное различие между средними значениями энергии лазерного импульса при выполнении каждого последующего этапа СЛТ ($p < 0,05$) и достоверное различие между средними значениями степени пигментации трабекулы ($p < 0,05$). После каждого этапа СЛТ отмечалось уменьшение степени пигментации трабекулы, что характеризовалось достоверным увеличением значения относительного показателя светлоты трабекулы (Lightness index). Уменьшение степени пигментации трабекулы после каждого этапа СЛТ сопровождалось также достоверным улучшением оттока внутриглазной жидкости.

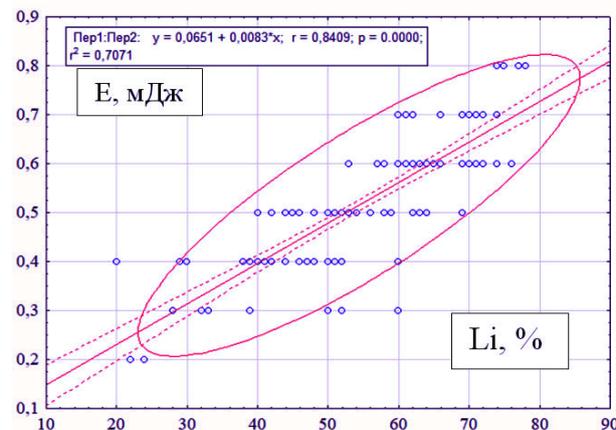


Рис. Зависимость между уровнем лазерной энергии при проведении этапов СЛТ и относительным показателем светлоты (Li)

Средние значения энергии лазерного импульса, относительного показателя светлоты (Lightness index) и коэффициента легкости оттока внутриглазной жидкости в зависимости от этапа СЛТ

Этапы СЛТ	Энергия лазерного импульса, мДж	Lightness index, %	Коэффициент легкости оттока водянистой влаги (C), мм ³ /мм рт. ст. × мин
I этап	0,42 ± 0,07 ¹	40,9 ± 9,3 ¹	0,217 ± 0,056 ¹
II этап	0,46 ± 0,11 ²	51,5 ± 8,4 ²	0,254 ± 0,070 ²
III этап	0,59 ± 0,07 ³	61,9 ± 6,5 ³	0,272 ± 0,060 ³
IV этап	0,67 ± 0,08 ⁴	70,9 ± 4,7 ⁴	0,32 ± 0,11 ⁴
p	$p^{1-2} 0,005$ $p^{2-3} 0,000003$ $p^{3-4} 0,0004$	$p^{1-2} 0,000001$ $p^{2-3} 0,000001$ $p^{3-4} 0,000001$	$p^{1-2} 0,0003$ $p^{2-3} 0,01$ $p^{3-4} 0,001$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определена зависимость между степенью пигментации трабекулы и выбором оптимальной энергии лазерного импульса при проведении селективной лазерной трабекулопластики у больных первичной открытоугольной глаукомой, ассоциированной с синдромом пигментной дисперсии: с уменьшением степени пигментации после каждого этапа СЛТ требовался более высокий уровень энергии лазерного импульса: от 0,3 мДж при резко выраженной пигментации до 0,8 мДж при слабой степени

пигментации трабекулы. Достижение слабой степени пигментации трабекулы достигался при значениях Li свыше 75 % и характеризовался достоверным улучшением показателя легкости оттока внутриглазной жидкости.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Еричев В.П., Рогозина Е.А. Селективная лазерная трабекулопластика как стартовый метод лечения первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2020;19(1):47–54.

2. Курышева Н.И., Шаталова Е.О., Апостолова А.С., Лепешкина Л.В., Полунина Е.В. Эффективность селективной лазерной трабекулопластики в лечении разных форм глаукомы. *Новости глаукомы*. 2017;1:66–69.

3. Пасенова И.Г., Алексеева К.В. Анализ эффективности селективной лазерной трабекулопластики. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(3):39–44. doi: org/10.15372/SSMJ20190306.

4. Яблокова Н.В., Фабрикантов О. Л., Гойдин А.П. Анализ лазерного лечения пигментной глаукомы. *Вестник Тамбовского государственного университета*. 2017;4:751–756.

5. Latina M.A., Park C. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions. *Experimental Eye Research*. 1995;60:359–371. doi: 10.1016/s0014-4835(05)80093-4.

6. Lee J.W., Wong M.O., Wong R.L., Lai J.S. Correlation of intraocular pressure between both eyes after bilateral selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2016;25(3):248–252. doi: 10.1097/IJG.0000000000000274.

7. Фабрикантов О.Л., Яблокова Н.В., Гойдин А.П. Опыт применения комбинированного лазерного лечения пигментной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2018;6:68–71. doi: 10.17116/oftalma201813406168.

8. Соколовская Т.В., Магарамов Д.А., Шацких А.В., Кочеткова Ю.А. Морфологические исследования трабекулярной сети угла передней камеры после селективной лазерной трабекулопластики и YAG-лазерной активации трабекулы. *X Всероссийская научно-практическая конференция «Федоровские чтения»*. М., 2012. С. 193–194.

REFERENCES

1. Elichev V.P., Rogozina E.A. Selective laser trabeculoplasty as a starting method of primary open angle glaucoma

treatment. *Natsional'nyĭ zhurnal glaucoma = National Journal of Glaucoma*. 2020;19(1):47–54. (In Russ.).

2. Kurysheva N.I., Shatalova E.O., Apostolova A.S., Lepeshkina L.V., Polunina E.V. Efficiency of selective laser trabeculoplasty in the treatment of various forms of glaucoma. *Novosti glaukomy = Glaucoma News*. 2017;1:66–69. (In Russ.).

3. Pasenova I.G., Alekseeva K.V. Analysis of efficacy of selective laser trabeculoplasty. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(3):39–44. (In Russ.) doi: 10.15372/SSMJ20190306.

4. Yablokova N.V., Fabrikantov O.L., Goydin A.P. Analysis of laser treatment of pigmentary glaucoma. *Vestnik Tambovskogo gosudarstvennogo universiteta = Vestnik of Tambov State University*. 2017;4:751–756. (In Russ.).

5. Latina M.A., Park C. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions. *Experimental Eye Research*. 1995;60:359–371. doi: 10.1016/s0014-4835(05)80093-4.

6. Lee J.W., Wong M.O., Wong R.L., Lai J.S. Correlation of intraocular pressure between both eyes after bilateral selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2016;25(3):248–252. doi: 10.1097/IJG.0000000000000274.

7. Fabrikantov O.L., Yablokova N.V., Goydin A.P. Experience of combined laser treatment of pigmentary glaucoma. *Vestnik Oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2018;6:68–71. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201813406168.

8. Sokolovskaya T.V., Magaramov D.A., Shatskikh A.V., Kochetkova Y.A. Morphological studies of the trabecular network of the anterior chamber angle after selective laser trabeculoplasty and YAG-laser activation of the trabecula. *X Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya “Fedorovskie chteniya” = X All-Russian scientific and practical conference “Fedorovsky Readings”*. Moscow, 2012:193–194. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Сергей Владимирович Иванов – кандидат медицинских наук, директор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; mntk@isee.ru

Сергей Викторович Балалин – доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий научным отделом, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; s.v.balalin@gmail.com

Ануш Самвеловна Саркисян – врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; anuchsarkisyan93@gmail.com

Олег Валерьевич Юферов – заведующий вычислительным центром, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; yuferov@isee.ru

Статья поступила в редакцию 12.03.2025; одобрена после рецензирования 13.05.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Sergey V. Ivanov – Candidate of Medical Sciences, Director, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; mntk@isee.ru

Sergey V. Balalin – MD, Professor of the Department of Ophthalmology, Volgograd State Medical University; Head of the Scientific Department, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; s.v.balalin@gmail.com

Anush S. Sarkisian – Ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; anuchsarkisyan93@gmail.com

Oleg V. Yuferov – Head of the Computing Center, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; yuferov@isee.ru

The article was submitted 12.03.2025; approved after reviewing 13.05.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Распространенность некариозных дефектов зубов пришеечной локализации среди взрослого населения Волгоградской области

А.А. Хван ✉, И.В. Фирсова, М.С. Патрушева, С.В. Крайнов, Ф.Р. Боташева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Многие специалисты в области стоматологии отмечают тенденцию роста распространенности некариозных поражений, локализующихся в пришеечной области зубов, среди различных групп населения. Отсутствует единая гипотеза механизмов этиопатогенеза и факторов риска развития данной патологии. В процессе ретроспективного исследования медицинской документации пациентов, обратившихся в стоматологические учреждения Волгоградской области, получены и проанализированы данные о распространенности и процентном соотношении некоторых нозологических форм некариозных поражений зубов в различных возрастных группах взрослого населения. Анализ данных показал, что почти каждый третий (29,4 %) пациент имеет некариозные поражения в пришеечной области зубов, что обосновывает актуальность оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у данной категории пациентов.

Ключевые слова: некариозные поражения зубов, клиновидный дефект, эрозия зубов

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-117-120>

Prevalence of non-carious defects in the cervical of teeth among the adult population of the Volgograd region

A.A. Khvan ✉, I.V. Firsova, M.S. Patrushewa, S.V. Krajnov, F.R. Botasheva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Today, many specialists in the field of dentistry note an increasing trend in the prevalence of non-cariou lesions localized in the cervical area of the teeth among various population groups. There is no single hypothesis for the mechanisms of etiopathogenesis and risk factors for the development of this pathology. In the process of a retrospective study of medical records of patients who applied to dental institutions in the Volgograd region, data on the prevalence and percentage of each nosology in various age groups of the adult population were obtained and analyzed. Data analysis showed that almost every third (29,4 %) patient has non-cariou lesions in the cervical of the teeth, which substantiates the relevance of the problem of optimizing treatment and preventive measures in patients with non-cariou lesions.

Keywords: non-cariou lesions of teeth, wedge-shaped defect, tooth erosion

Результаты обзора публикаций в отечественных и зарубежных авторитетных изданиях, посвященных проблемам стоматологической отрасли клинической медицины, свидетельствуют о высокой заинтересованности специалистов данного профиля в области вопросов заболеваемости, этиопатогенеза и эффективности лечения некариозных поражений зубов и необходимости актуализации взглядов на эти проблемы [1, 2, 3]. В связи с увеличением распространенности патологий твердых тканей зубов некариозного генеза среди различных групп населения, необходимостью поиска и разработки адекватных методов лечения, отвечающих современным принципам доказательной медицины, данная клиническая проблема приобретает характер научного дискурса.

К некариозным поражениям зубов относят довольно обширную группу заболеваний, не ассоциированных

с микробным фактором, имеющих некоторую сходную симптоматику, но различный этиопатогенез. Отсутствие влияния инфекционного фактора предопределяет отличный от кариозного процесса тип морфологических изменений в структуре твердых тканей зубов, следовательно, и другой подход к выбору методов и тактик лечения. В большинстве случаев современные стоматологические технологии и материалы позволяют решить проблемы утраты эстетического вида и анатомической целостности зуба с некариозным поражением, однако патологическое влияние морфофункциональных изменений в твердых тканях зуба делает эффект реставрационной терапии краткосрочным.

В полной мере эта проблема касается дефектов пришеечной области зубов, поэтому одной из приоритетных задач стоматологической практики является более глубокое изучение всех аспектов, связанных с этой

патологией. Волгоградская область является одним из крупнейших регионов России, где стоматологическое здоровье находится в центре внимания специалистов, поэтому полученные в ходе исследования данные о распространенности заболеваний некариозного генеза можно обозначить как релевантные.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ данных распространенности некариозных поражений пришеечной области зубов среди взрослого населения Волгоградской области с учетом основных этиологических факторов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации данного исследования был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 1000 (523 женщин и 477 мужчин) пациентов, обратившихся в ГАУЗ «Волгоградская областная клиническая стоматологическая поликлиника» и СКДЦ Волгоградского государственного медицинского университета в период с 01.06.2023 по 01.12.2023 г. Средний возраст пациентов составил ($45,3 \pm 2,1$) года. В ходе исследования были выделены пациенты с диагнозами, соответствующими некариозным поражениям зубов пришеечной локализации с учетом их гендерных и возрастных характеристик. Основные возрастные группы формировались согласно рекомендациям ВОЗ [4].

Изучались данные анамнеза (наличие системной патологии, влияние профессиональных вредностей) и основных показателей стоматологического статуса. В исследовании использовались информационно-аналитический и статистический методы. Обработка данных проводилась с помощью статистического пакета STATISTICA/w6.0 (StatSoft, Inc., США), в электронных таблицах Microsoft Excell 2003. Производилось вычисление относительных показателей и их ошибок, критериев t, Краскелла – Уоллиса, сравнительная оценка и определение достоверности разности показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было выявлено, что из всех обследуемых, обратившихся за стоматологической помощью в течение обозначенного периода, у 29,4 % пациентов диагностированы некариозные поражения пришеечной области зубов различной степени выраженности. Данные пациенты были распределены по половозрастным группам (20–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет) и нозологическим формам. Распространенность клиновидного дефекта во всех группах обследованных составила ($87,2 \pm 1,5$) %, а эрозия зубов – ($12,5 \pm 1,4$) %. В возрасте от 20 до 35 лет – 45 пациентов (15,3 %) имели поражения некариозной этиологии пришеечной локализации, из них большинство составили женщины

(60 %). В данной группе клиновидные дефекты выявлены в 91,1 % случаях, эрозии – в 8,9 %.

В возрастной группе от 36 до 44 лет диагностированы некариозные поражения пришеечной локализации у 83 пациентов (28,2 %). Женщин и мужчин было примерно одинаковое количество (56,6 и 43,4 %). В этой группе клиновидные дефекты выявлены в 84,3 %, а эрозии – в 15,7 % случаях.

Среди обратившихся от 45 до 54 лет (мужчин – 46,5 % и женщин 67,5 %) распространенность некариозных поражений пришеечной области зубов составила 38,8 %, из них клиновидные дефекты выявлены у 85,1 %, эрозии – 14,9 % пациентов.

В группе пациентов от 55 до 64 лет (мужчин – 40,3 % и женщин – 59,7 %) выявлено 17,7 % лиц с исследуемой патологией: 88,5 % с клиновидным дефектом и 11,5 % – с эрозией (рис. 1).



Рис. 1. Распределение некариозных поражений зубов среди обследованных в возрастных группах

У мужчин чаще, чем у женщин, регистрировались прогрессирующие формы клиновидного дефекта и эрозии твердых тканей зуба, что отражалось на выборе врачом метода лечения с преобладанием препарирования и пломбирования пораженной области зуба.

Согласно данным, зафиксированным в амбулаторных картах обследованных пациентов, основными факторами риска развития данной патологии являются заболевания пародонта – 86,4 % и частичное отсутствие зубов (в результате удаления) – 56,7 %, эндокринная патология – 27,5 %, заболевания ЖКТ – 31,8 %. Зачастую влияние этих факторов имело сочетанный характер. Более детальный анализ показал, что у лиц с эндокринными заболеваниями и патологией ЖКТ диагноз «эрозия зубов» встречался чаще, а «клиновидный дефект» больше был распространен среди пациентов с заболеваниями пародонта, частичным отсутствием зубов, то есть на фоне анатомо-функциональных изменений челюстно-лицевой области (рис. 2).

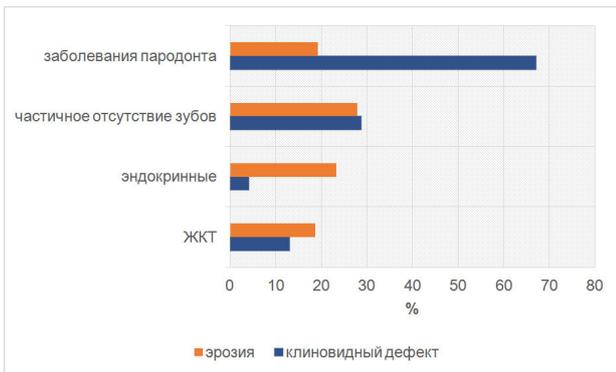


Рис. 2. Относительные показатели сочетанной патологии у пациентов с некариозными поражениями зубов пришеечной локализации

Результаты ретроспективного исследования свидетельствуют о достоверном превалировании клиновидного дефекта по показателю распространенности в структуре некариозных поражений пришеечной локализации в каждой возрастной группе обследованных ($p \leq 0,05$). Обращает на себя внимание высокий показатель (91,1 %) клиновидного дефекта у пациентов от 20 до 35 лет, при этом, по данным анамнеза, в данной группе меньше всего зафиксировано системной патологии. Можно предположить влияние других факторов риска (некорректное использование предметов и средств личной гигиены, функциональные нарушения височно-нижнечелюстного сустава, патология окклюзии т. д.), но эту информацию можно получить только при более углубленном обследовании. Показатель распространенности эрозии зубов достоверно не изменялся в исследуемых ($p \geq 0,01$) группах и в большей степени выявлялся у пациентов с эндокринной патологией и заболеваниями ЖКТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ полученных данных показал высокую распространенность некариозных пора-

жений среди различных возрастных групп взрослого населения Волгоградской области. Изменение стоматологического статуса и сопутствующую патологию у исследуемой категории лиц можно интерпретировать как факторы риска развития некариозных поражений, а значит данная проблема находится в зоне внимания не только специалистов стоматологического профиля, но и врачей смежных специальностей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Деревянченко С.П., Македонова Ю.А., Клурфельд В.Д., Енина Ю.И., Севбитов А.В., Керобян В.И. Сравнительная оценка эффективности реставраций в цервикальной области зубов прямым и непрямым методом. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023;20(4):44–48.
2. Чистякова Г.Г., Петрук А.А. Морфология твердых тканей зубов при клиновидных дефектах. *Современная стоматология*. 2017;4:41–45.
3. Юдина Н.А., Юрис О.В. Этиология и эпидемиология абфракционных дефектов зубов. *Медицинский журнал*. 2014;4:38–43.
4. ВОЗ. Стоматологическое обследование. Основные методы. 5-е изд. Женева, 2013. 136 с.

REFERENCES

1. Derevyanchenko S.P., Makedonova YU.A., Klurfeld V.D., Enina YU.I., Sevbitov A.V., Kerobyan V. Comparative evaluation of the effectiveness of restorations in the cervical region of teeth by direct and indirect method. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2023;20(4):44–48. (In Russ.).
2. Chistyakova G.G., Petrouk A.A. Morphology of hard tissues of teeth with wedge-shaped defects. *Sovremennaya stomatologiya = Modern dentistry*. 2017;4:41–45. (In Russ.).
3. Yudina N.A., Yuris O.V. Aetiology and epidemiology of abfraktsionny defects of teeth. *Meditsinskii zhurnal = Medical journal*. 2014;4:38–43. (In Russ.).
4. Oral health surveys: basic methods. 5th ed, Geneva; World Health Organization, 2013. 136 p. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Александра Александровна Хван – ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ Hvanaleksandra97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0547-5043>

Ирина Валерьевна Фирсова – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; firsstom@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1293-5650>

Марина Сергеевна Патрушева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; marinapatrushewa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-403X>

Сергей Валерьевич Крайнов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; krajnovsergej@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7006-0250>

Фатима Рамазановна Боташева – студентка, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; botashevafr555@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9378-2418>

Статья поступила в редакцию 10.01.2025; одобрена после рецензирования 28.02.2025; принята к публикации 03.03.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Aleksandra A. Khvan – Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ Hvanaleksandra97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0547-5043>

Irina V. Firsova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; firsstom@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1293-5650>

Marina S. Patrushewa – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; marinapatrushewa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-403X>

Sergej V. Krajnov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; krajnovsergej@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7006-0250>

Fatima R. Botasheva – student of the Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; botashevafr555@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9378-2418>

The article was submitted 10.01.2025; approved after reviewing 28.02.2025; accepted for publication 03.03.2025.

Морфологические изменения бифуркационных лимфатических узлов при COVID-19

Светлана Александровна Калашникова ✉, Диана Валерьевна Натальченко

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В статье рассматриваются морфологические изменения бронхопульмональных лимфатических узлов при коронавирусной инфекции COVID-19. Проанализированы макроскопические и микроскопические изменения, проведено сравнение морфометрических показателей нормальных лимфатических узлов и изменений, вызванных новой коронавирусной инфекцией. Обсуждаются патогенетические механизмы, влияющие на структуру лимфатических узлов. В ходе исследования было установлено, что в ответ на вирусное поражение SARS-CoV-2 происходит активация лимфатических узлов, сопровождающаяся изменениями в их структуре. У пациентов с COVID-19 наблюдаются признаки гиперплазии, инфильтрации лимфоцитами и разрушения фолликулов, что может свидетельствовать о нарушении нормального функционирования иммунной системы.

Ключевые слова: лимфатические узлы, коронавирус, COVID-19, морфология, бронхопульмональные лимфатические узлы, морфометрия, макроскопия, микроскопия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-121-125>

Morphological changes in bifurcation lymph nodes in the COVID-19 coronavirus

Svetlana A. Kalashnikova ✉, Diana V. Natalchenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The article discusses morphological changes in bronchopulmonary lymph nodes in coronavirus infection with COVID-19. Macroscopic and microscopic changes were analyzed, and morphometric parameters of normal lymph nodes and changes caused by the new coronavirus infection were compared. Pathogenetic mechanisms affecting the structure of lymph nodes are discussed. During the study, it was found that in response to the viral lesion of SARS-CoV-2, activation of the lymph nodes occurs, accompanied by changes in their structure. Patients with COVID-19 show signs of hyperplasia, infiltration by lymphocytes and destruction of follicles, which may indicate a violation of the normal functioning of the immune system.

Keywords: lymph nodes, coronavirus, COVID-19, morphology, bronchopulmonary lymph nodes, morphometry, macroscopy, microscopy

Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, стала одной из самых серьезных глобальных угроз для здоровья населения в последние десятилетия [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на начало 2023 г. было зарегистрировано более 750 млн случаев заболевания, а число жертв превысило 6 млн человек по всему миру [2]. Вирус продолжает эволюционировать, что оказывает влияние на клиническую картину заболевания и усложняет эпидемиологический контроль [3]. Важным направлением научных исследований является изучение морфологических изменений в органах и тканях человека, вызванных COVID-19, что позволяет глубже понять механизмы патогенеза и разработать более эффективные стратегии лечения и профилактики.

Эпидемиологическая информация о распространении COVID-19 свидетельствует, что заболевание

представляет наибольшую угрозу для пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, диабет и болезни сердца. Частота осложнений и смертельных исходов также значительно выше среди пациентов с ослабленной иммунной системой. В странах с высоким уровнем развития системы здравоохранения наблюдается повышенный показатель заболеваемости и смертности, что объясняется более точной диагностикой и регистрацией случаев. В развивающихся странах распространенность заболевания также велика, но данные о смертности могут быть неполными из-за ограниченных возможностей местных медицинских учреждений [2].

Этиология COVID-19 связана с вирусом SARS-CoV-2, который передается воздушно-капельным путем и проникает в организм через слизистые оболочки дыхательных путей. Вирус активно взаимодействует

с клетками организма, проникая в них через рецепторы ACE2, что приводит к повреждению клеток и тканей [3]. Наибольшее поражение происходит в тканях легких, сердца, почек, а также в центральной нервной системе. Однако часто встречаются и системные осложнения, включая изменения в лимфатической системе. Лимфатические узлы, особенно бронхопульмональные, играют ключевую роль в иммунном ответе, что делает их морфологические изменения важным объектом исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение макроскопических и микроскопических изменений бифуркационных лимфатических узлов при COVID-19.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании изучены бифуркационные лимфатические узлы, полученные при аутопсиях 20 пациентов (12 женщин, 8 мужчин), умерших от лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (тяжелая форма). Средний возраст умерших составил ($66 \pm 13,01$) года, средний возраст женщин при этом был ($65,00 \pm 9,25$) года, а мужчин ($70,00 \pm 26,75$) года. У всех пациентов наблюдались клинические и лабораторные признаки цитокинового шторма, такие как: лихорадка выше $38,5^\circ$, тахикардия более 90 уд./мин, тахипное более 30 вдохов/мин, увеличение концентрации С-реактивного белка, ферритин >500 нг/мл, повышение D-димера. Смерть всех пациентов наступила на пике цитокинового шторма.

В качестве группы сравнения были выбраны лица, чья смерть не была связана с вирусом SARS-CoV-2. Средний возраст пациентов из группы сравнения был сопоставим с группой исследования и в среднем составил ($67,00 \pm 12,3$) года.

Выделенные в ходе проведения аутопсии бифуркационные лимфатические узлы были фиксированы в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина, проведена стандартная гистологическая проводка с последующей окраской гематоксилином и эозином. Макроскопически производили оценку размеров, формы и консистенции.

Проведен микроскопический анализ, который производился на микроскопе Leica DM 1000 (Leica Microsystems GmbH, Германия), морфометрический анализ проводился с использованием программного комплекса LAS v.4.7. Были определены следующие морфометрические параметры: ширина капсулы, ширина мозгового и коркового слоев, размер краевого, межузелкового и мозгового синусов, среднее число фолликулов со светлыми герминативными центрами. Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и аналитической статистики с применением программного обеспечения Prism 10.4.1 (GraphPad Software Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфатические узлы из группы сравнения макроскопически были овальной или бобовидной формы, серо-розового цвета, с гладкой и ровной поверхностью, каждый узел окружен плотной капсулой, размер варьировал от 0,5 до 1,1 см в длину, ($0,7 \pm 0,3$) см.

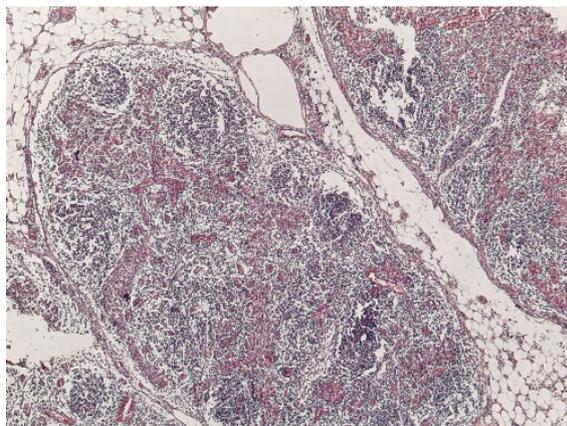
При микроскопическом исследовании бифуркационных лимфатических узлов из группы сравнения в жировой клетчатке вокруг лимфатического узла наблюдалась минимальная очаговая клеточная инфильтрация с преобладанием малых лимфоцитов, макрофагов и незначительным количеством нейтрофилов. Капсула покрывала весь лимфатический узел, отдавала в толщу узла соединительнотканые трабекулы, архитектура была сохранена. В корковом веществе определялись 12–15 лимфоидных фолликулов, как со светлыми герминативными центрами, так и без них, преобладали лимфоциты и макрофаги. Мантийный слой присутствовал, с преобладанием в нем лимфоцитов. Паракортикальная зона занимала 20–30 % общего объема узла. Преобладали лимфоциты, а также присутствовало небольшое количество макрофагов. Наблюдались единичные митозы. В мозговом веществе в небольших количествах присутствуют лимфоциты и плазмоциты, разделенные мякотными тяжами. Синусы не расширены, свободные, с минимальным количеством лимфоцитов и макрофагов. Разрастания соединительной ткани в строме нет, структура узла сохранена. Просвет сосудов не расширен, стенки не утолщены, выстланы кубическим эндотелием (рис. 1А).

При COVID-19 лимфатические узлы увеличены в размере в среднем ($1,2 \pm 0,2$) см в длину, плотной консистенции. Капсула, окружающая лимфатический узел, была утолщена, что является признаком фиброзных изменений вследствие хронического воспаления. Поверхность лимфатических узлов в большинстве случаев COVID-19 неровная, с участками некроза и кровоизлияниями, которые видны при разрезе. Цвет лимфатических узлов варьировался от бледного до красноватого из-за наличия геморрагических участков. При микроскопии в жировой клетчатке наблюдалась клеточная инфильтрация, которая включала лимфоциты, макрофаги и нейтрофилы. В отдельных участках присутствуют очаги с выраженной клеточной инфильтрацией, в которых особенно много макрофагов, часть из которых находится в стадии активного фагоцитоза. Лимфоциты образовывали очаговые скопления. Гистиоциты часто встречались в очагах воспаления и некроза, в том числе в виде активированных макрофагов. Макрофаги преобладали в местах с выраженным воспалением, фагоцитируя разрушенные клетки и некротические ткани. Плазмоциты, представленные в небольшом количестве, визуализировались преимущественно в периферических участках. Нейтрофилы присутствовали в местах некроза и воспаления,

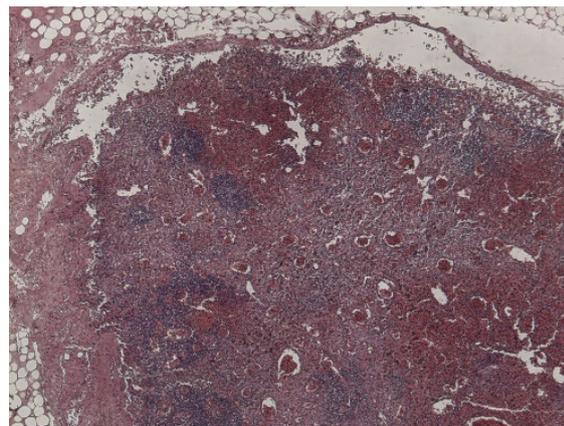
особенно в синусах лимфатического узла. В некоторых участках присутствовало небольшое количество дендритных клеток, а также активированные эпителиальные клетки. Обнаруживалось расширение просвета сосудов, утолщенные стенки, местами фиброз и воспалительные изменения стенок сосудов, особенно в периферических участках лимфатического узла.

Толщина капсулы неравномерная: участки с истонченной капсулой, обусловленной отеком и дегенеративными изменениями чередуется с участками ее

уплотнения, за счет фиброзных изменений в результате хронического воспаления. Определялась очаговая инфильтрация макрофагами и плазмócитами в более глубоких слоях капсулы, где в основном преобладали лимфоциты и нейтрофилы, в меньшем количестве плазмócиты. Нормальная гистологическая структура лимфатического узла сохранена, однако на фоне воспалительных изменений происходит нарушение границ коркового и мозгового вещества, в местах с выраженным некрозом рисунок вовсе стерт (рис. 1Б).



а



б

Рис. 1. Микроскопическое исследование бифуркационных лимфатических узлов:

а – нарушение гистоархитектоники, кровоизлияния лимфатических узлов бронхолегочной группы у пациента с COVID-19, окраска гематоксилином и эозином $\times 40$; б – лимфатический узел бронхолегочной группы пациента из группы контроля, окраска гематоксилином и эозином $\times 40$

Ширина коркового вещества увеличена за счет отека и гиперплазии клеток, с обилием лимфоцитов, большим количеством макрофагов и активированных гистиоцитов в периферических участках. Встречались единичные активированные дендритные клетки на фоне значительного снижения количества лимфоидных фолликулов без светлых герминативных центров. При этом возрастало количество фолликулов со светлыми герминативными центрами, которые были увеличены в размерах за счет гиперплазии герминативных центров. Лимфоциты присутствуют в умеренном количестве в активных центрах. Макрофаги преобладали в зонах с воспалением, в области некроза наблюдались фагоцитирующие макрофаги. В части лимфатических узлов лимфоидные фолликулы вовсе отсутствовали. Мантийный слой был увеличен и деформирован за счет выраженных воспалительных изменений с фокусами некроза. Преобладали лимфоциты,

так же присутствовали клетки в активной фазе фагоцитоза. Паракортикальная зона была реактивно увеличена в ответ на воспаление: определялось большое количество лимфоцитов, повышенная митотическая активность.

Ширина мозгового вещества увеличена, зарегистрировано нарушение архитектоники за счет отека и лейкоцитарной инфильтрации, а также наличия активного фагоцитоза. Просвет краевого, межузелкового и мозгового синусов был расширен вследствие выраженной воспалительной реакции. Часть синусов была заполнена гистиоцитами и лимфоцитами, в строме обнаруживались очаговые фиброзные изменения, фиброз и воспаление стенок сосудов на фоне хронического воспаления.

Результаты морфометрического анализа параметров бифуркационных лимфатических узлов у пациентов с COVID-19 и из группы сравнения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика морфометрических показателей коркового и мозгового вещества

Показатель, мкм	Медиана		Доверительный интервал		p	
	COVID-19	Группа сравнения	COVID-19	Группа сравнения	COVID-19	Группа сравнения
Ширина капсулы	229,8	129,5	227,8–232,8	112,8–143,4	< 0,0001	< 0,0001
Ширина коркового вещества	329,1	272,5	328,9–229,3	263,3–301,5	< 0,0001	< 0,0001
Ширина мозгового вещества	171,9	144,5	170,3–172,8	143,0–148,0	< 0,0001	< 0,0001

Использование стандартных морфометрических методов позволило выявить достоверные отличия в структуре лимфатических узлов, отражавшие иммунный ответ на инфекцию. Ширина капсулы бифуркационных лимфатических узлов при COVID-19 была увеличена до 229,8 мкм (227,8–232,8 мкм) при $p < 0,0001$ по сравнению с нормой 129,5 мкм (112,8–143,4 мкм). Выявленное увеличение связано с развитием фиброза и отеком, что является результатом хронической воспалительной реакции и фиброза в ответ на вирусную инфекцию.

Ширина коркового вещества в бифуркационных лимфатических узлах в среднем составляла 329,1 мкм (328,9–229,3 мкм), $p < 0,0001$. В группе сравнения средняя ширина коркового вещества составила 272,5 мкм (260,3–301,5 мкм), что значительно превышало значения нормы и указывало на гиперплазию лимфоцитов, активизацию Т- и В-клеток в области активных лимфатических фолликулов в ответ на вирусную инфекцию.

Ширина мозгового вещества в лимфатических узлах COVID-19 составила в среднем 171,9 мкм (170,3–172,8 мкм), $p < 0,0001$, что также несколько больше по сравнению с нормой 144,5 мкм (143,0–148,0 мкм), что было связано с воспалительными процессами в мозговой части узла, с увеличением количества макрофагов и других иммунокомпетентных клеток.

Диаметр светлых центров в лимфатических фолликулах варьировал от 100 до 200 мкм, а в среднем составил 162,2 мкм (157,4–164,2 мкм), что существенно больше, чем в группе сравнения 68,0 мкм (55,5–82,75 мкм), $p < 0,0001$. Увеличение диаметра светлых центров является результатом гиперплазии, вызванной активным иммунным ответом на вирусную инфекцию.

При сравнительном морфометрическом анализе синусов бифуркационных лимфатических узлов было установлено, что средняя ширина краевого промежуточного синуса была увеличена до 75,87 мкм (75,05–76,24 мкм) при $p < 0,0001$ в ответ на воспалительный отек и накопление клеток в этом участке. В группе сравнения ширина синуса составляет 29,5 мкм (24,25–35,5 мкм).

Такое увеличение в исследуемой группе свидетельствовало о нарушении нормального потока лимфы и усилении клеточного накопления в синусах. Ширина межузелкового синуса увеличилась до 91,65 мкм (91,13–92,71 мкм) при $p < 0,0001$, данный показатель в группе сравнения составил в среднем 32,0 мкм (25,25–37,75 мкм), что также является следствием воспалительного процесса, с накоплением нейтрофилов и макрофагов.

В мозговом синусе была зафиксирована ширина в пределах 112,6 мкм (112,1–113,0 мкм) при $p < 0,0001$, что значительно больше, чем в группе сравнения – 28,0 мкм (24,25–38,75 мкм). Данное увеличение связано с отеком, воспалением и накоплением клеток в синусах, что является частью иммунного ответа организма.

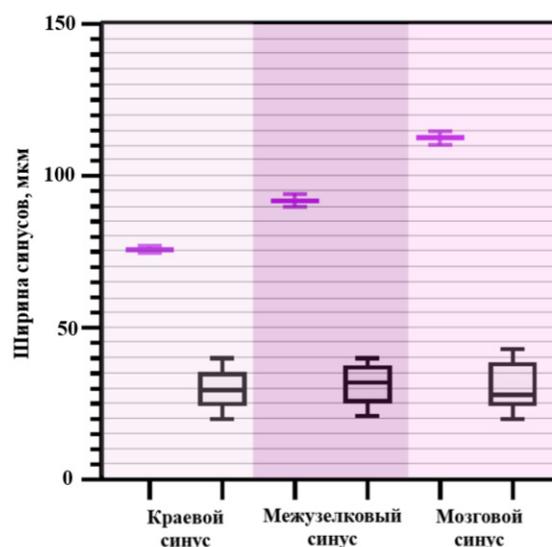


Рис. 2. Морфометрические показатели ширины синусов лимфатических узлов пациентов с COVID-19 (фиолетовый цвет) и у пациентов из группы сравнения (черный цвет)

В лимфатических узлах у пациентов COVID-19 было зарегистрировано в среднем 6 (5–7) фолликулов без светлых центров, что меньше, чем в группе сравнения, в среднем 8 (7–9), $p < 0,0001$. Данное снижение числа фолликулов без светлых центров связано с нарушением нормальной структуры лимфатических фолликулов, где чаще встречались фолликулы с активной пролиферацией.

Среднее число фолликулов с выраженными светлыми центрами составило 11 (11–12) фолликулов. Тот же показатель в группе сравнения составил в среднем 9 (8–10) фолликулов (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика диаметра светлых герминативных центров

Группы	Медиана	Доверительный интервал	p
COVID-19	162,2	157,4–164,2	<0,0001
Группа сравнения	68,8	55,5–82,75	<0,0001

Выявлены достоверные отличия, которые отражают интенсивность иммунного ответа организма на вирусную инфекцию, которые характеризовались увеличением количества фолликулов с светлыми центрами, подтверждающими активную иммунную реакцию, в том числе пролиферацию В-лимфоцитов и образование антител. При анализе морфометрических параметров лимфатических узлов пациентов, чья смерть была связана с COVID-19, и лимфатических узлов пациентов из группы сравнения были выявлены значительные изменения всех исследуемых показателей.

Такие показатели, как ширина капсулы, ширина коркового вещества и ширина мозгового вещества в основной группе пациентов с COVID-19 по сравнению с группой сравнения были увеличены в 1,8, 1,2 и 1,2 раза соответственно. Диаметр светлых герминативных центров увеличен в 1,2 раза, показатели ширины синусов (краевого, межузелкового и мозгового) также превышали показатели из группы сравнения в 2,6, 2,9 и 4 раза соответственно. Количество фолликулов без светлых центров уменьшено в 1,3 раза, а со светлыми центрами увеличено в 1,2 раза. Полученные данные подчеркивают важность изучения морфометрических изменений лимфатических узлов при COVID-19 для понимания механизмов патогенеза и разработки новых диагностических и терапевтических подходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологические изменения бифуркационных лимфатических узлов при COVID-19 демонстрируют важную роль этих органов в иммунном ответе на инфекцию. Исследования показали, что в ответ на вирусное поражение SARS-CoV-2 происходит активация лимфатических узлов, сопровождающаяся изменениями в их структуре. У пациентов с COVID-19 наблюдались признаки гиперплазии, инфильтрации лимфоцитами и разрушения фолликулов, что свидетельствовало о нарушении нормального функционирования иммунной системы. В то же время поражение

бифуркационных лимфатических узлов может быть связано с развитием системных воспалительных процессов, что отражается на патогенезе заболевания.

Анализ морфологических изменений в лимфатических узлах важен для лучшего понимания механизма распространения инфекции и для выявления возможных факторов риска тяжелого течения заболевания. Эти данные могут оказать помощь в разработке новых подходов к лечению и профилактике COVID-19, а также в улучшении диагностики заболевания. В дальнейшем исследования в этой области должны быть направлены на более глубокое изучение патофизиологических процессов, происходящих в лимфатической системе при коронавирусной инфекции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang Ch. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
3. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *The Journal of experimental medicine*. 2005;202(3):415–424. doi: 10.1084/jem.20050828.

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

Информация об авторах

С.А. Калашникова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ kalashnikovasa@yandex.ru

Д.В. Натальченко – ассистент кафедры анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; Natalchenko.d@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.01.2025; одобрена после рецензирования 21.03.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

S.A. Kalashnikova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ kalashnikovasa@yandex.ru

D.V. Natalchenko – Assistant Professor, Department of Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Natalchenko.d@mail.ru

The article was submitted 15.01.2025; approved after reviewing 21.03.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Особенности теста «Тромбодинамика» у пациентов со злокачественными новообразованиями

М.П. Заикина ✉, М.И. Ткачев, А.А. Кудрявцева, Д.А. Напалков, А.А. Соколова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Аннотация. Введение. Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) являются одной из главных причин смертности среди онкологических пациентов, значительно ухудшая их клиническое состояние и прогноз. Для эффективной диагностики гиперкоагуляции и профилактики ТЭО у онкологических пациентов необходимы современные методы оценки состояния гемостаза. Тест «Тромбодинамика» представляет собой интегральный инструмент, который позволяет более точно оценивать процесс формирования фибринового сгустка в условиях, приближенных к физиологическим. **Цель.** Оценить особенности гемостаза у пациентов со злокачественными новообразованиями с использованием теста «Тромбодинамика», а также выявить возможные различия в тромбогенной активности в зависимости от локализации опухоли. **Материалы и методы.** В исследование было включено 100 пациентов в возрасте ($65 \pm 10,6$) лет, из которых 75 составили основную группу (пациенты с гистологически подтвержденными злокачественными новообразованиями), а 25 – контрольную группу (здоровые лица). Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний. В качестве метода диагностики использовался тест «Тромбодинамика», выполненный по стандартному протоколу с применением системы «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (СДЛ РТ Т-2, ГемаКор, Москва, Россия). **Результаты.** Результаты исследования показали, что у пациентов со злокачественными новообразованиями наблюдается выраженная гиперкоагуляция, что подтверждается увеличением скорости роста фибринового сгустка, начальной скорости роста и размера сгустка по сравнению с контрольной группой. Хотя различия по времени задержки роста сгустка были незначительными, все другие параметры у пациентов с ЗНО превышали референсные значения, что свидетельствует о повышенной тромбогенной активности. **Выводы.** Тест «Тромбодинамика» показывает гиперкоагуляцию у пациентов со злокачественными новообразованиями. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания механизмов гиперкоагуляции при различных видах рака и оптимизации методов профилактики ТЭО у этих пациентов.

Ключевые слова: тромбоэмболические осложнения, гиперкоагуляция, тест «Тромбодинамика», злокачественные новообразования, профилактика тромбозов

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Features of the “Thrombodynamics” test in patients with cancer

M.P. Zaikina ✉, M.I. Tkachev, A.A. Kudrjavitseva, D.A. Napalkov, A.A. Sokolova

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Abstract. Introduction: Thromboembolic complications are one of the leading causes of mortality among cancer patients, significantly worsening their clinical condition and prognosis. Effective diagnostic methods for hypercoagulation and prevention of thromboembolic complications are essential for oncological patients. The “Thrombodynamics” test is an integrative tool that allows for a more precise assessment of the fibrin clot formation process in conditions that closely mimic physiological conditions. **Aim:** To evaluate the features of hemostasis in patients with cancer using the “Thrombodynamics” test and to identify potential differences in thrombogenic activity depending on the tumor localization. **Materials and methods:** The study included 100 patients, aged (65 ± 10.6) years, with 75 patients forming the main group (patients with histologically confirmed cancer) and 25 patients forming the control group (healthy individuals). Patients in both groups were matched by gender, age, and comorbidities. The “Thrombodynamics” test was performed according to the standard protocol using the “Thrombodynamics Recorder T-2” system (SDL RT T-2, GemaKor, Moscow, Russia). **Results:** The results of the study showed that patients with malignant neoplasms have pronounced hypercoagulability, which is confirmed by an increase in the growth rate of the fibrin clot, the initial growth rate and the clot size compared to the control group. Although the differences in the clot growth delay time were insignificant, all other parameters in patients with malignant neoplasms exceeded the reference values, indicating increased thrombogenic activity. **И:** The Thrombodynamics test shows hypercoagulation in patients with cancer. Further studies are needed to better understand the mechanisms of hypercoagulability in various types of cancer and optimize the methods of TEC prevention in these patients.

Keywords: thromboembolic complications, hypercoagulation, “Thrombodynamics” test, cancer, thrombosis prevention

Онкологические заболевания остаются одной из ведущих причин смертности в мире. В 2020 г. они унесли жизни 9,7 млн человек, что составляет почти каждого

шестого умершего [1]. Согласно данным Российской статистики за 2022 год, было зарегистрировано 276,9 тысяч смертей от злокачественных новообразований (ЗНО) [2].

Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) представляют собой частые и серьезные осложнения онкологических заболеваний, являясь второй по распространенности причиной смерти у пациентов с раком после прогрессирования основного заболевания. ТЭО включает как артериальные (АТЭО), так и венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) [3]. Согласно исследованиям, риск ВТЭО у онкологических пациентов в 4–7 раз выше, чем в общей популяции, и сохраняется наиболее высоким в первые 6 месяцев с момента постановки диагноза рака [4]. Что касается АТЭО, их частота остается более стабильной на протяжении всего онкологического заболевания и составляет от 1 до 5 %. Пациенты, перенесшие ТЭО на фоне рака, имеют более высокий риск смерти и большее число метастазов. Существует мнение, что коагуляционные и фибринолитические пути пересекаются с механизмами опухолевого роста, что способствует увеличению риска неблагоприятного исхода у таких больных [5, 6].

Стандартная коагулограмма не позволяет эффективно выявлять гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза, что может существенно повлиять на выбор лечебной тактики и прогноз для пациента. В связи с этим особое внимание привлекает новый интегральный тест «Тромбодинамика» (ТД), который позволяет наблюдать за процессом формирования фибринового сгустка в условиях, максимально приближенных к физиологическим. Этот метод представляет собой перспективную альтернативу традиционным лабораторным методам, давая более точные результаты, что важно для ранней диагностики и профилактики ТЭО у онкологических пациентов [7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить особенности гемостаза у пациентов со злокачественными новообразованиями с использованием теста «Тромбодинамика», а также выявить воз-

можные различия в тромбогенной активности в зависимости от локализации опухоли.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 100 пациентов в возрасте (65,00 ± 10,6) года, отобранных на базе Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета. Основную группу составили 75 пациентов с различными гистологически подтвержденными ЗНО, не получавших ранее лечение, включая хирургическое вмешательство, химиотерапию или лучевую терапию. Контрольную группу составили 25 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и половой принадлежности с пациентами основной группы.

Для проведения исследования использовался метод ТД, выполненный в соответствии с утвержденным протоколом с использованием системы «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (СДЛ РТ Т-2, ГемаКор, Москва, Россия. С помощью специализированного программного обеспечения строилась кривая роста фибринового сгустка, что позволило провести анализ и расчет соответствующих гемостазиологических параметров.

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерной программы SPSS 10.0 для Windows. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты для количественных переменных представлены в виде, $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты были разделены на две группы: первая включала пациентов с гистологически подтвержденным ЗНО, вторая – пациентов без ЗНО. Антропометрические характеристики исследуемой когорты, а также данные о сопутствующих заболеваниях представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные демографические характеристики пациентов

Параметры	Пациенты с ЗНО (n = 75)	Пациенты без ЗНО (n = 25)	Достоверность (p)
Пол	Муж. – 35. Жен. – 40	Муж. – 14. Жен. – 11	0,26
Возраст	65,3 ± 9,9	63,90 ± 9,35	0,91
ИМТ	26,70 ± 6,32	27,4 ± 4,34	0,93
АГ (%)	54 (72)	16 (64)	0,45
Перенесенное ССС (ИМ, ОНМК) (%)	12 (16)	7 (28)	0,08
Заболевания легких (ХОБЛ, БА) (%)	5 (6,6)	1 (4)	0,63
СД 2 (%)	11 (14,6)	3 (12)	0,74

Анализ этих данных показал, что группы не имели статистически значимых различий по полу, возрасту, антропометрическим параметрам и сопутствующим заболеваниям.

Распределение пациентов по локализациям ЗНО показано на рис. 1. Наибольшее число пациентов в исследуемой когорте составили больные с опухолями кишечника (32 %), желудка (28 %) и поджелудочной железы (21 %). В раздел «Другое» были отнесены 6 пациентов: 3 пациента с новообразованием печени, 2 – в почке, 1 – с опухолью забрюшинного пространства.

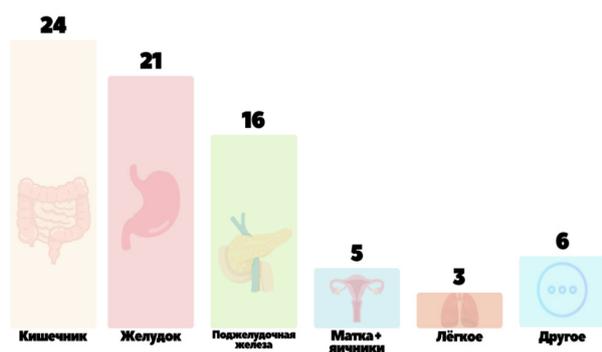


Рис. 1. Распределение пациентов по локализации опухоли

Сравнение результатов теста ТД среди пациентов с и без ЗНО представлено в табл. 2. У пациентов с ЗНО наблюдается незначительное уменьшение времени задержки роста сгустка (Т_{lag}), которое составило $0,84 \pm 0,04$, по сравнению с $0,93 \pm 0,03$ у пациентов без ЗНО. Однако это различие не достигло уровня статистической значимости ($p = 0,074969$). Для остальных показателей теста ТД, таких как скорость роста сгустка (V), начальная скорость роста сгустка (V_i), размер сгустка через 30 мин (C_s) и плотность сгустка (D), была зафиксирована статистически значимая тенденция к гиперкоагуляции. В частности, значения V, V_i и C_s превышали верхние пределы референсных значений (рис. 2).

Мы также провели анализ показателей ТД у пациентов с различными локализациями ЗНО. В сравнительный анализ были включены наиболее частые локализации: опухоли кишечника ($n = 24$), желудка ($n = 21$) и поджелудочной железы ($n = 16$). Хотя статистически значимых различий между этими группами не было, наблюдалась тенденция к более выраженной гиперкоагуляции у пациентов с ЗНО поджелудочной железы, в меньшей степени – у пациентов с опухолями желудка.

Таблица 2

Сравнение результатов теста «Тромбодинамика» среди пациентов с и без ЗНО

Параметр/норма	Среднее значение у пациентов с ЗНО ($n = 75$)	Среднее значение у пациентов без ЗНО ($n = 25$)	Достоверность (p)
Т _{lag} , 0,6–1,5 мин	$0,84 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,03$	0,074969
V, 20,0–29,0 мкм/мин	$33,16 \pm 1,15$	$27,02 \pm 1,07$	0,000176
V _i , 38,0–56,0 мкм/мин	$56,80 \pm 1,81$	$51,19 \pm 1,11$	0,009604
C _s , 800–1200 мкм	$1283,90 \pm 45,69$	$1129,75 \pm 42,49$	0,015234
D, 15000–32000 у.е.	$24074,40 \pm 427,97$	$22298,30 \pm 735,03$	0,039400

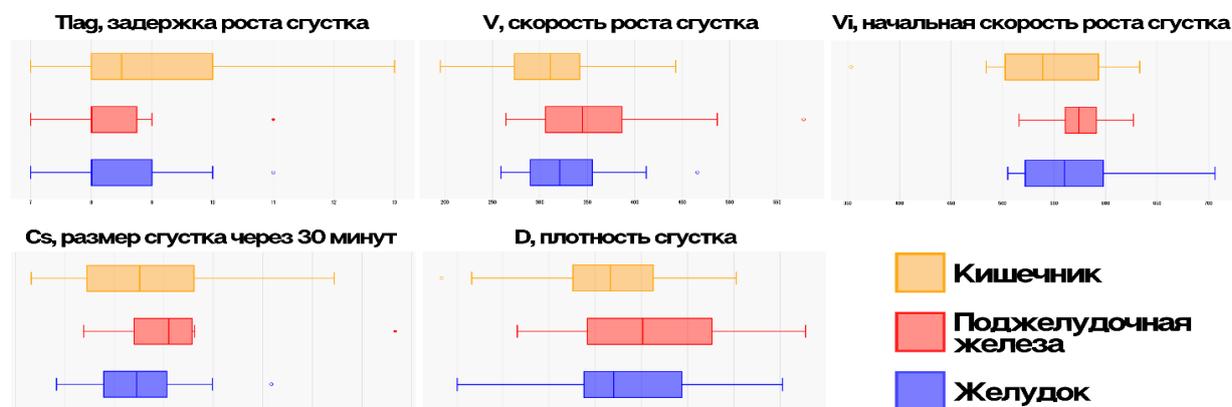


Рис. 2. Диаграммы box-plot для параметров тромбодинамики у пациентов с и без ЗНО

У большинства параметров наблюдаются более высокие значения медианы, среднего значения и межквартильных интервалов у пациентов с ЗНО желудка и поджелудочной железы, за исключением показателя Cs. Это исключение, вероятно, связано с трудностями и неточностями при расчете данного параметра в условиях гиперкоагуляции, когда возможна спонтанная агрегация тромбоцитов и образование сгустков.

Полученные результаты согласуются с исследованиями А. Khorana, который продемонстрировал высокий тромбогенный потенциал опухолей поджелудочной железы и желудка. Однако ограничением данного анализа является ненормальное распределение выборки по большинству параметров для рака поджелудочной железы, что может влиять на интерпретацию результатов.

В ходе исследования было зафиксировано образование спонтанных сгустков в 4 случаях среди пациентов с ЗНО поджелудочной железы, в 4 случаях – с ЗНО кишечника и в 2 случаях – с ЗНО желудка. Тем не менее, при сравнении этих параметров между группами статистически значимых различий не было выявлено.

Несмотря на ограниченное количество исследований, посвященных оценке показателей ТД у пациентов с различными ЗНО, имеющиеся данные подтверждают тенденцию к сдвигу параметров ТД в сторону гиперкоагуляции у таких больных.

Так, в ряде небольших исследований было установлено, что у пациентов с раком предстательной железы и раком молочной железы на основе теста ТД отмечается гиперкоагуляция. В частности, А.В. Королькова и В.О. Борзенкова продемонстрировали изменение гемостаза у больных раком молочной железы, выявив значительное сдвиг показателей в сторону гиперкоагуляции [8].

Аналогично П.А. Суворин и соавт. в своем исследовании выявили тенденцию к гиперкоагуляции у пациентов, имеющих рак предстательной железы [9]. Стоит отметить, что данные нозологические формы имеют низкий риск тромбоза по данным эпидемиологических исследований, однако все равно имеют тенденцию к гиперкоагуляции по данным ТД.

В исследовании, проведенном у пациентов с раком желудка и колоректальным раком, использование теста ТД в раннем послеоперационном периоде позволило выявить гиперкоагуляцию у 26,56 % пациентов, а в 6,25 % случаев были зафиксированы спонтанные сгустки. Выявленная статистическая зависимость между гиперкоагуляцией и венозными тромбоэмболическими осложнениями ($p = 0,0031$) подкрепляет гипотезу о повышенном тромбогенном риске у таких больных [10].

Также важно отметить работу И.А. Дудина, в которой показано, что у 90 % пациентов с солидными ЗНО система гемостаза характеризуется выраженной

гиперкоагуляцией по данным теста ТД. В этом исследовании большинство пациентов имели значения показателя Ttag в пределах референсных значений, однако параметры, характеризующие скорость и интенсивность роста сгустка (V_i и V), значительно отклонялись от нормы, что также согласуется с нашими результатами. В нашем исследовании показатель Ttag у пациентов с ЗНО составил $0,84 \pm 0,04$, что находится в пределах нормы, однако значения V ($33,16 \pm 1,15$) и V_i ($56,8 \pm 1,81$) выходят за пределы референсных интервалов, что демонстрирует тенденцию к гиперкоагуляции и подтверждает существующие закономерности нарушений гемостаза при ЗНО [11].

Согласно данным Khorana и соавт. (2007), рак поджелудочной железы является одним из наиболее тромбогенных заболеваний, что подтверждается и результатами нашего анализа [3].

Таким образом, результаты нашего исследования, а также данные литературных источников подтверждают наличие выраженной гиперкоагуляции у пациентов с ЗНО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании выявлена выраженная гиперкоагуляция у пациентов с ЗНО, что проявляется в увеличении скорости роста фибринового сгустка и его размера по сравнению с контрольной группой. Тест «Тромбодинамика» эффективен для выявления нарушений гемостаза и может быть использован для ранней диагностики гиперкоагуляции и профилактики ТЭО. Необходимы дальнейшие исследования для понимания механизмов гиперкоагуляции и разработки методов профилактики тромбоэмболий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*. Published online April 5, 2021. doi: 10.1002/ijc.33588.
2. Здравоохранение в России. 2023: Стат. сб. М., 2023. 179 с.
3. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kudriner N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2007;5(3):632–634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
4. Blom J.W., Doggen C.J.M., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–722. doi: 10.1001/jama.293.6.715.
5. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Elkind M.S.V. et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(8):926–938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047.

6. Sørensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343(25):1846–1850. doi: 10.1056/NEJM200012213432504.
7. Рамазанова З.Г., Паршина С.С. Состояние тромботической готовности у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы и отягощенным онкологическим анамнезом. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. 2020;4(21):22–28. doi: 10.25587/SVFU.2020.21.4.002.
8. Королькова А.В., Борзенкова В.О. Использование теста тромбодинамики для коррекции гемостаза у больных раком молочной железы. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2020;10(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-testa-trombodinamiki-dlya-korreksii-gemostaza-u-bolnyh-rakom-molochnoy-zhelezy> (дата обращения: 06.05.2025).
9. Суворин П.А., Хороненко В.Э., Смирнова Т.Ю., Александрова Е.А. Сравнение показателей тромбодинамики и частоты венозных тромбоемболических осложнений у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. Ретроспективное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2021;(1):134–142. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-134-142.
10. Кательницкая О.В. Комплексный подход к профилактике тромбоемболических осложнений у больных раком желудка и колоректальным раком: дис. ...канд. мед. наук. Ростов н/Д., 2015. 174 с.
11. Дудина И.А., Кольцова Е.М., Нигматуллина И.Е., Ахмадиярова Я.С., Косташ О.В., Чанкина А.А. и др. Использование теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения тромбоемболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями. *Гематология и трансфузиология*. 2024;69(1):20–31. doi: 10.35754/0234-5730-2024-69-1-20-31.
4. Blom J.W., Doggen C.J.M., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–722. doi: 10.1001/jama.293.6.715.
5. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Elkind M.S.V. et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(8):926–938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047.
6. Sørensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343(25):1846–1850. doi: 10.1056/NEJM200012213432504.
7. Ramazanova Z.G., Parshina S.S. State of thrombotic readiness in patients with pathology of the cardiovascular system and a burdened oncological history. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M. K. Ammosova. Seriya: Meditsinskie nauki = Bulletin of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov. Series: Medical Sciences*. 2020;4(21):22–28. (In Russ.) doi: 10.25587/SVFU.2020.21.4.002.
8. Korolkova A.V. Borzenkova V.O. The use of the thrombodynamics test for the correction of hemostasis in patients with breast cancer. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2020;10(2). (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-testa-trombodinamiki-dlya-korreksii-gemostaza-u-bolnyh-rakom-molochnoy-zhelezy> (accessed: 06.05.2025).
9. Suvorin P.A., Khoronenko V.E., Smirnova T.YU., Alexandrova E.A. Correlation between thrombodynamics test levels and the incidence of venous thromboembolic complications in prostate cancer patients undergone radical prostatectomy. Retrospective study. *Vestnik intensivnoi terapii imeni A.I. Saltanova = Annals of critical care*. 2021;(1):134–142. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-134-142.

REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*. Published online April 5, 2021. doi: 10.1002/ijc.33588.
2. Healthcare in Russia. 2023: Stat. Moscow, 2023. 179 p. (In Russ.).
3. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2007;5(3):632–634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
10. Katelnitskaya O.V. Comprehensive approach to the prevention of thromboembolic complications in patients with stomach cancer and colorectal cancer. Dissertation of the Candidate of Medical Sciences. Rostov-on-Don, 2015. 174 p. (In Russ.).
11. Dudina I.A., Koltsova E.M., Nigmatullina I.E., Akhmediyarova YA.S., Kostash O.V., Chankina A.A. et al. Using a thrombodynamics test for diagnostics of hypercoagulation and prediction of thromboembolic complications in patients with malignant tumors. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian journal of hematology and transfusiology*. 2024;69(1):20–31. (In Russ.) doi: 10.35754/0234-5730-2024-69-1-20-31.

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

Информация об авторах

Маргарита Павловна Заикина – аспирант кафедры факультетской терапии № 1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; ✉ zaikina.rita@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8118-0522>

Максим Игоревич Ткачев – кандидат медицинских наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; tkachev_m_i@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2252-7773>

Анна Александровна Кудрявцева – ассистент кафедры факультетской терапии № 1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; kudryavtseva_a_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0160-6015>

Дмитрий Александрович Напалков – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; napalkov_d_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>

Анастасия Андреевна Соколова – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; sokolova_a_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5938-8917>

Статья поступила в редакцию 11.03.2025; одобрена после рецензирования 28.04.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Margarita P. Zaikina – Postgraduate student of the Department of Faculty Therapy No. 1, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia; zaikina.rita@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8118-0522>

Maksim I. Tkachev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia; tkachev_m_i@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2252-7773>

Anna A. Kudryavtseva – Assistant Professor of Faculty Therapy No. 1, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia; kudryavtseva_a_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0160-6015>

Dmitry A. Napalkov – MD, Professor, Department of Faculty Therapy No. 1, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia; napalkov_d_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>

Anastasiya A. Sokolova – MD, Professor, Department of Faculty Therapy No. 1, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia; sokolova_a_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5938-8917>

The article was submitted 11.03.2025; approved after reviewing 28.04.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Коррекция экспериментального язвенного колита мелаксеном**А.Ю. Ляшев¹✉, Г.С. Маль¹, А.В. Солин², М.А. Затолокина^{1,3}, В.С. Сериков¹, Ю.Д. Ляшев¹,
К.Д. Спиридонов¹, Д.Д. Спиридонов¹, А.В. Тверской²**¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия³ Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

Аннотация. Введение. Недостаточная эффективность существующих методов лечения язвенного колита обуславливает необходимость внедрения новых методов его терапии. Препарат «Мелаксен», действующим веществом которого является мелатонин, обладает уникальной совокупностью фармакологических эффектов, что определяет перспективы его использования в лечении язвенного колита. Цель: изучение влияния мелаксена на клинические и морфологические проявления язвенного колита у мышей. Материалы и методы. Язвенный колит мышам моделировали заменой питьевой воды 5%-м раствором декстрана сульфата натрия на 5 сут. Результаты. Показано снижение индекса активности болезни, распространенности язв и инфильтратов в стенке толстого кишечника, уменьшение патологического укорочения толстого кишечника у мышей с язвенным колитом, получавших мелаксен. Заключение. Эффект мелаксена был выше, чем у препарата сравнения «Сульфасалазин», что проявлялось уменьшением патологического укорочения толстого кишечника.

Ключевые слова: язвенный колит, мелаксен, сульфасалазин, язвы кишечника, индекс активности болезни

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-132-136>**The correction of experimental ulcerative colitis by melaxen****A.Yu. Lyashev¹✉, G.S. Mal¹, A.V. Solin², M.A. Zatolokina^{1,3}, V.S. Serikov¹, Yu.D. Lyashev¹,
K.D. Spiridonov¹, D.D. Spiridonov¹, A.V. Tverskoy²**¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russia² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia³ I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

Annotation. Introduction: Insufficient effectiveness of existing methods of ulcerative colitis treatment determines the need to introduce new methods of its therapy. The drug melaxen, the active substance of which is melatonin, has a unique set of pharmacological effects, which determines the prospects for its use in the ulcerative colitis treatment. **Aim of the study:** the investigation of melaxen effect on clinical and morphological manifestations of ulcerative colitis in mice. **Materials and methods:** Ulcerative colitis in mice was simulated by replacing drinking water with a 5 % solution of dextran sodium sulfate for 5 days. **Results.** A decrease in the disease activity index, the prevalence of ulcers and infiltrates in the colonic wall, a decrease in pathological shortening of the colon in mice with ulcerative colitis treated with melaxen were shown. **Conclusion:** The effect of melaxen was higher than one of the reference drug sulfasalazine, which was manifested by a decrease in pathological shortening of the colon.

Keywords: ulcerative colitis, melaxen, sulfasalazine, colon ulcers, disease activity index

Несмотря на большое число исследований, посвященных исследованию этиологии и патогенеза язвенного колита (ЯК), различные аспекты проблемы остаются не до конца изученными. До настоящего времени не установлены микроорганизмы, определяющие возникновение и развитие ЯК. Патогенез этого заболевания связывают с нарушением барьерных свойств слизистой кишечника, что приводит к пенетрации патогенной и облигатной микрофлоры из просвета кишечника в слизистую оболочку и под-

слизистый слой, активации макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и развитию иммунного воспаления с последующим разрушением крипт и образованием язв и инфильтратов. Нарушения состава микрофлоры играют важную роль в развитии заболеваний кишечника [1], включая ЯК. Многие авторы отмечают недостаточную эффективность существующих методов лечения ЯК. В связи с этим поиск новых методов терапии этого заболевания представляет несомненный интерес.

© Ляшев А.Ю., Маль Г.С., Солин А.В., Затолокина М.А., Сериков В.С., Ляшев Ю.Д., Спиридонов К.Д., Спиридонов Д.Д., Тверской А.В., 2025

© Lyashev A.Yu., Mal G.S., Solin A.V., Zatolokina M.A., Serikov V.S., Lyashev Yu.D., Spiridonov K.D., Spiridonov D.D., Tverskoy A.V., 2025

Препарат «Мелаксен», действующим веществом которого является гормон мелатонин, хотя и был предложен как препарат для коррекции нарушений сна и циркадных ритмов, обладает уникальной совокупностью фармакологических эффектов [2], что открывает перспективы изучения его терапевтического действия при ЯК. Ранее показана эффективность мелатонина при декстран-индуцированном ЯК у мышей, причем механизм действия гормона авторы связывают с нарушением экспрессии и взаимодействия между EZH2 (гистон-лизин метилтрансферазой) и индуцибельной синтазой оксида азота 2 [3]. Гормон оказывает корригирующее влияние на течение ЯК, влияя на продукцию и активность ключевого фактора патогенеза ЯК NF- κ B [4], а также проявляя антиоксидантное действие [5]. Однако данные о фармакологических эффектах мелаксена при ЯК отсутствуют.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния мелаксена на клинические и морфологические проявления ЯК у мышей.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на 78 мышах-самцах Balb/C весом 21–23 г. Животные были разделены на следующие группы: 1) интактная – 6 мышей; 2) ЯК + физраствор внутривенно – 24 мыши; 3) ЯК + мелаксен – 24 мыши; 4) ЯК + сульфасалазин – 24 мыши. ЯК моделировали заменой питьевой воды 5%-м раствором декстрана сульфата натрия (ДСН) ($M_r = 40000$, Pan Reac-Appli Chem, ФРГ) в кипяченой воде на 5 суток [6]. Животных выводили из эксперимента на 5, 7-е и 28-е сутки цервикальной дислокацией под хлоргидратным наркозом и определяли: индекс активности болезни (ИАБ) с использованием 3 параметров: потеря веса, консистенция стула, ректальные кровотечения [6]. Баллы для каждого показателя (от 0 до 4) суммировали, максимальное значение индекса соответствует 12. Наличие крови в фекалиях выявляли с помощью бензидиновой реакции. Световую микроскопию проводили на микроскопе Nikon Eclipse Ni с использованием программного обеспечения NIS Elements AR. Для оценки выраженности язвенно-некротического процесса на гистологических препаратах дистального отдела ободочной кишки, окрашенных гематоксилином и эозином, измеряли распространенность язв слизистой оболочки толстого кишечника и воспалительных инфильтратов в собственной пластинке слизистой оболочки, длину мышечной пластинки. В программе Microsoft Office Excell 2020 рассчитывали распространенность воспалительных изменений в процентах от длины мышечной пластинки.

Мелаксен применяли внутривенно в виде суспензии в физиологическом растворе в дозе 0,5 мг/кг в объеме 0,3 мл в течение 7 суток с начала моделирования ЯК. Выбор дозы основывается на данных литературы о высокой эффективности мелаксена в этой дозе

[7]. Сульфасалазин («КРКА», Словения) вводили мышам внутривенно в виде суспензии в физрастворе в дозе 200 мг/кг в объеме 0,3 мл семикратно с начала моделирования ЯК. Физраствор вводили внутривенно (0,3 мл) 1 раз в сутки 7 дней. Эксперименты проведены с соблюдением принципов гуманного отношения к лабораторным животным [8], Правил надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г.) и одобрены Региональным этическим комитетом КГМУ (протокол заседания секции доклинических исследований РЭК № 1 от 03.04.2023).

Непараметрический U-критерий Манна – Уитни использовали для проверки статистических гипотез при $p \leq 0,05$. Материал представлен как медиана (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили. Статистическая обработка выполнена с помощью программного обеспечения Statistica версия 13.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Индекс активности болезни на 5–7-е сутки у мышей контрольных групп с ЯК существенно не изменялся и составил от 6 до 7 баллов. Установлено уменьшением длины толстого кишечника на 31,0 и 34,7 % соответственно на 5-е и 7-е сутки по сравнению с интактными мышами ($p = 0,00094$) (табл.). При введении суспензии мелаксена мышам с ЯК на 5-е и 7-е сутки эксперимента установлено статистически достоверное снижение ИАБ – на 34,7 % ($p = 0,0357$) и 35,7 % ($p = 0,0074$) соответственно по сравнению с мышами контрольной группы, а также уменьшение патологического укорочения толстого кишечника на 26,9 и 25,1% ($p = 0,00094$). Использование препарата сравнения сульфасалазина у мышей с ЯК приводило к снижению ИАБ на 20,0 % ($p = 0,0406$) только на 7-е сутки эксперимента, уменьшению патологического укорочения толстого кишечника на 11,1 % ($p = 0,0014$) и 9,1 % ($p = 0,0074$) по сравнению с контрольной группой на 5-е и 7-е сутки эксперимента. На 28-е сутки при развитии хронического ЯК не установлено значимых различий ИАБ в контрольной группе, группе ЯК + мелаксен, группе ЯК + сульфасалазин.

Моделирование мышам Balb/C ДСН-индуцированного ЯК приводило к формированию язв слизистой оболочки толстого кишечника и инфильтратов в собственной пластинке слизистой оболочки (СПСО) и подслизистом слое (рис.). Медиана распространенности язв слизистой оболочки составила на 5-е и 7-е сутки эксперимента 11,39 и 24,20 % соответственно. У мышей с хроническим ЯК наличие язв отмечено у всех животных, однако медиана распространенности имела очень низкое значение 0,92 %. Аналогичная динамика установлена при анализе распространенности инфильтратов в СПСО. На 5-е и 7-е сутки показатели в контрольной группе составили 26,85 и 54,62 % соответственно. У мышей с хроническим ЯК величина показателя распространенности составила 26,35 %.

Влияние мелаксена и сульфасалазина на ИАБ, длину толстого кишечника, распространенность язв и инфильтратов у мышей с язвенным колитом

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, сутки	Индекс активности болезни, баллы	Длина кишечника, см	Распространенность язв, %	Распространенность инфильтратов, %
1. Интактная группа	–	–	13,7 [13,45; 14,1]	–	–
2. Контрольная группа	5	6,0 [4,5; 8,0]	9,45 [8,95; 9,75] ^x <i>p</i> = 0,00094	11,4 [10,3; 12,0]	25,8 [22,0; 29,0]
	7	6,0 [5,0; 7,0]	8,95 [8,8; 9,25] ^x <i>p</i> = 0,00094	24,2 [21,2; 27,7]	54,6 [49,1; 60,6]
	28	–	13,4 [12,95; 14,0] <i>p</i> = 0,3184	0,92 [0,55; 1,39]	26,4 [22,4; 29,0]
3. Группа язвенный колит + мелаксен	5	4,0 [3,0; 4,0] [*] <i>p</i> = 0,0357 [*]	11,8[11,6; 12,25] ^{*1} <i>p</i> = 0,0094 [*] <i>p</i> = 0,0016 ¹	7,3 [6,7; 8,9] [*] <i>p</i> = 0,0039	22,0 [19,2; 26,4] <i>p</i> = 0,0831
	7	4,5 [4,0; 5,0] [*] <i>p</i> = 0,0074 [*]	11,45[10,95;12,35] ^{*1} <i>p</i> = 0,00094 [*] <i>p</i> = 0,0019 ¹	10,4 [9,3; 11,1] [*] <i>p</i> = 0,0009	25,4 [21,7; 28,5] [*] <i>p</i> = 0,0009
	28	–	13,7 [13,35; 14,55] ¹ <i>p</i> = 0,0181 ¹	0,27 [0,00; 0,38] [*] <i>p</i> = 0,0136	17,8 [16,0; 19,4] [*] <i>p</i> = 0,0028
4. Группа язвенный колит + сульфасалазин	5	5,0 [4,0; 7,5] <i>p</i> = 0,6365 [*]	10,5 [10,15; 11,1] [*] <i>p</i> = 0,0014	6,1 [4,3; 7,9] [*] <i>p</i> = 0,0009	25,4 [22,7; 28,1] <i>p</i> = 0,8748
	7	5,0 [4,0; 5,0] [*] <i>p</i> = 0,0406 [*]	9,75 [9,4; 10,25] [*] <i>p</i> = 0,0074	11,8 [10,8; 12,7] [*] <i>p</i> = 0,0009	31,3 [27,1; 36,9] [*] <i>p</i> = 0,0014
	28	–	13,05[12,55; 13,55] <i>p</i> = 0,0587	0,42 [0,00; 0,94] <i>p</i> = 0,1152	19,1 [17,6; 20,7] [*] <i>p</i> = 0,0054

* *p* < 0,05 по сравнению с контрольной группой; ¹ *p* < 0,05 по сравнению с группой ЯК + сульфасалазин.

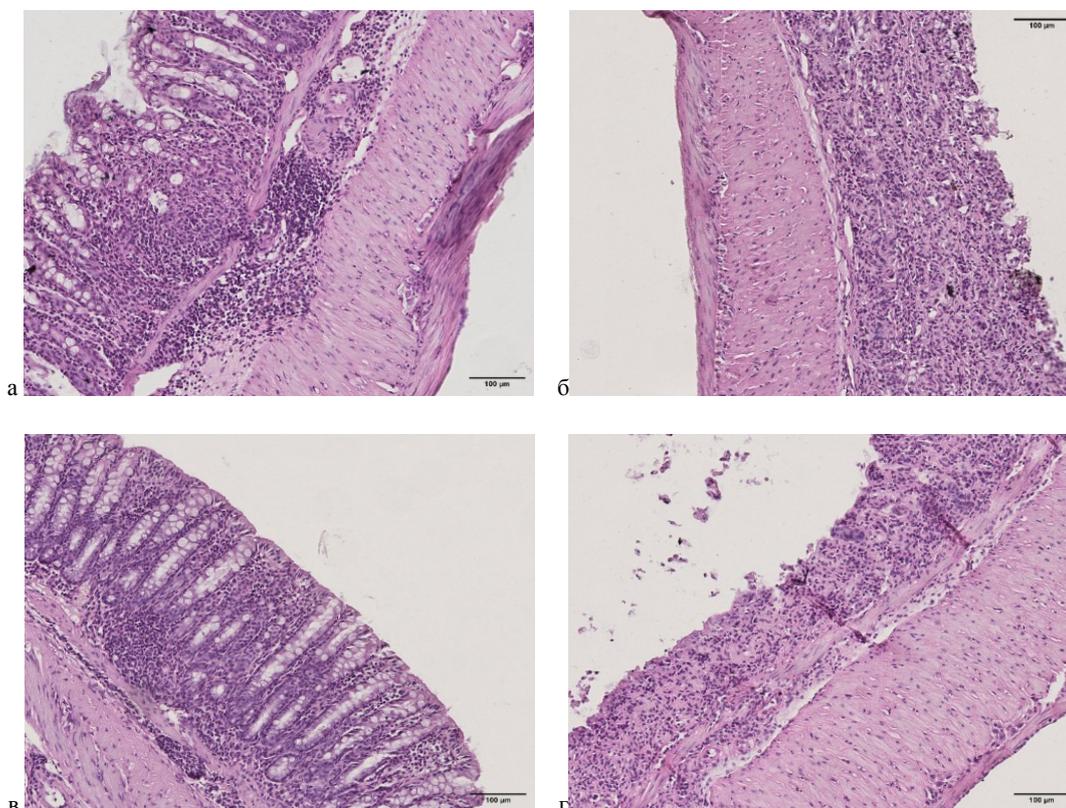


Рис. Язвы и инфильтраты ободочной кишки самок мышей *Valb/C* с экспериментальным язвенным колитом: а – воспалительный инфильтрат в подслизистом слое, контрольная группа; б – язва слизистой оболочки ободочной кишки, контрольная группа; в – воспалительный инфильтрат в подслизистом слое, группа язвенный колит + мелаксен; г – язва слизистой оболочки ободочной кишки, группа язвенный колит + мелаксен. Бар – 100 мкм. Окраска гематоксилин + эозин

Корректирующее действие мелаксена на развитие экспериментального ЯК на 5-е сутки проявлялось уменьшением распространенности язв слизистой оболочки на 36,0 % ($p < 0,05$). На 7-е сутки эксперимента отмечено статистически достоверное снижение обоих изучаемых показателей: распространенности язв в 2,3 раза и инфильтратов – на 53,5 % ($p < 0,05$). На 28-е сутки (хронический ЯК) язвы слизистой выявлены только у 2 из 8 животных (25 %), а медиана в 3,4 раза ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Препарат сравнения сульфасалазин также оказывал терапевтическое действие на течение ЯК. На 5-е сутки установлено только уменьшение распространенности язв на 46,5 % ($p < 0,05$).

На 7-е сутки распространенность язв в 2,1 раза, а инфильтратов СПСО – на 43,0 % меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Из 8 мышей с хроническим ЯК только у 3, получавших сульфасалазин, наблюдалось наличие язв слизистой, однако медиана не отличалась достоверно от показателя контрольной группы. Распространенность инфильтратов на 27,7 % меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

В работе установлено терапевтическое действие препарата «Мелаксен» на клинические и морфологические проявления экспериментального ЯК, что проявляется уменьшением ИАБ, распространенности язв и инфильтратов в стенке кишечника. При этом указанный эффект препарата выше, чем у сульфасалазина, широко применяемого при лечении ЯК, и это подтверждается значимыми различиями патологического укорочения толстого кишечника у мышей с ЯК, получавших мелаксен и сульфасалазин. Известно, что мелатонин синтезируется энтерохромаффинными клетками кишечника, причем ее уровень в 400 раз превышает аналогичный показатель эпифиза [9]. При введении экзогенного мелатонина он накапливается в стенке кишечника [9]. Ранее показано, что введение мелатонина снижает секрецию провоспалительных цитокинов и активность миелопероксидазы у мышей с ожирением и ЯК. По-видимому, терапевтический эффект препарата мелаксен при ДСН-индуцированном колите у мышей связан с подавлением продукции провоспалительных интерлейкинов и миелопероксидазы. Также установлено, что мелатонин корректирует состав микробиоты и усиливает образование окклюдинов, оказывает антиоксидантное действие [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют сделать вывод о наличии у мелаксена корректирующего влияния на развитие экспериментального ЯК, что проявляется уменьшением ИАБ, патологического укорочения толстого кишечника, распространенности язв и инфильтратов в стенке толстого кишечника. Механизм фармакологического эффекта мелаксена связан,

по-видимому, с подавлением продукции провоспалительных цитокинов, активности миелопероксидазы, антиоксидантным действием препарата.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Zhao Z.-X., Yuan X., Cui Y.-Y., Liu J., Shen J., Jin B.-J. et al. Melatonin Mitigates Oxazolone-Induced Colitis in Microbiota-Dependent Manner. *Frontiers in Immunology*. 2022;12:783806.
2. Лебедеко А.А., Семерник О.Е., Емельянова В.В., Казимурзаева К.С., Рудякова В.С. Роль мелатонина в регуляции иммунного ответа. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;2(78):3–8.
3. Smirnova Yu.D., Gryaznova M.V., Burakova I.Yu., Syromyatnikov M.Yu., Sviridova T.N., Lebedeva O.P. et al. Study of microbiome aberrations in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea by next-generation sequencing. *Research Results in Biomedicine*. 2023;4 (9):446–460.
4. Pan S., Hong F., Li L., Guo Y., Qiao X., Zhang J. et al. Melatonin Attenuates Dextran Sodium Sulfate Induced Colitis in Obese Mice. *Pharmaceuticals*. 2021;8 (14):822.
5. Jena G., Trivedi P.P. A Review of the Use of Melatonin in Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014; 3(20):553–563.
6. Blagov A.V., Orekhova V.A., Sukhorukov V.N., Melnichenko A.A., Orekhov A.N. Potential Use of Antioxidant Compounds for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;8(16):1150.
7. Каминская О.В., Бейер Э.В., Эльбекьян К.С., Арушанян Э.Б. Влияние феназепам, мелатонина и их комбинации на уровень антиоксидантных ферментов в переднем мозге стрессированных крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021; 3(16):306–307.
8. Хомякова Т.И., Золотова Н.А., Хочанский Д.Н., Хомяков Ю.Н. Моделирование острого и хронического колита у мышей. *Лечение и профилактика*. 2013;3(7):148–159.
9. Sardoiwala M.N., Mohanbhai S.J., Kushwaha A.C., Dev A., Biswal L., Sharma S.S. et al. Melatonin mediated inhibition of EZH2-NOS2 crosstalk attenuates inflammatory bowel disease in preclinical in vitro and in vivo models. *Life Science*. 2022;302:120655.

REFERENCES

1. Zhao Z.-X., Yuan X., Cui Y.-Y., Liu J., Shen J., Jin B.-J. et al. Melatonin Mitigates Oxazolone-Induced Colitis in Microbiota-Dependent Manner. *Frontiers in Immunology*. 2022;12:783806.
2. Lebedenko A.A., Semernik O.E., Emelyanova V.V., Kazimurzaeva K.S., Rudyakova V.S. The role of melatonin in the immune response regulation] *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;2(78):3–8. (In Russ.).
3. Smirnova Yu.D., Gryaznova M.V., Burakova I.Yu., Syromyatnikov M.Yu., Sviridova T.N., Lebedeva O.P. et al. Study of microbiome aberrations in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea by next-generation sequencing. *Research Results in Biomedicine*. 2023;4 (9):446–460.

4. Pan S., Hong F., Li L., Guo Y., Qiao X., Zhang J. et al. Melatonin Attenuates Dextran Sodium Sulfate Induced Colitis in Obese Mice. *Pharmaceuticals*. 2021;8 (14):822.

5. Jena G., Trivedi P.P. A Review of the Use of Melatonin in Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;3(20):553–563.

6. Blagov A.V., Orekhova V.A., Sukhorukov V.N., Melnichenko A.A., Orekhov A.N. Potential Use of Antioxidant Compounds for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;8(16):1150.

7. Kaminskaya O. V., Beyer E. V., Elbekyan K. S., Arushanian E.B. Influence of phenazepam, melatonin and their combina-

tion on the level of antioxidant enzymes in the forebrain of stressed rats. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus*. 2021; 3(16):306–307. (In Russ.).

8. Khomyakova T.I., Zolotova N.A., Hochanskiy D.N., Khomyakov Yu.N. Modelling of acute and chronic colitis in mice. *Lecheniye i Pprofilaktika = Therapy and Prophylaxis*. 2013;3(7):148–159. (In Russ.).

9. Sardoiwala M.N., Mohanbhai S.J., Kushwaha A.C., Dev A., Biswal L., Sharma S.S. et al. Melatonin mediated inhibition of EZH2-NOS2 crosstalk attenuates inflammatory bowel disease in preclinical in vitro and in vivo models. *Life Science*. 2022;302:120655.

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

Информация об авторах

Андрей Юрьевич Ляшев – прикрепленный для подготовки диссертации к кафедре фармакологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; ✉ andr.liashev@yandex.ru

Галина Сергеевна Маль – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; malgs@kursksmu.net

Алексей Владимирович Солин – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анатомии и гистологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; medps@yandex.ru

Мария Алексеевна Затолокина – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет, Курск; заведующая кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Медицинский институт, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия; marika1212@mail.ru

Вадим Сергеевич Сериков – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; serikov-stom@yandex.ru

Юрий Дмитриевич Ляшев – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; ylyashev@yandex.ru

Кирилл Дмитриевич Спиридонов – 6-й курс, лечебный факультет, 7-я группа, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; kirill.spiridonov.2012@bk.ru

Даниил Дмитриевич Спиридонов – 6-й курс, лечебный факультет, 7-я группа, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; d.spiridonov2112@gmail.com

Алексей Владимирович Тверской – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; tverskoy@bsu.edu.ru

Статья поступила в редакцию 03.02.2025; одобрена после рецензирования 17.03.2025; принята к публикации 18.03.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Andrey Yu. Lyashev – attached to the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, to prepare his dissertation; ✉ andr.liashev@yandex.ru

Galina S. Mal – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; malgs@kursksmu.net

Alexey V. Solin – MD, Associate Professor, Professor of the Department of Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; medps@yandex.ru

Maria A. Zatolokina – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University, Kursk; Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Medical Institute, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia; marika1212@mail.ru

Vadim S. Serikov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; serikov-stom@yandex.ru

Yuri D. Lyashev – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathophysiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; ylyashev@yandex.ru

Kirill D. Spiridonov – 6th year, Faculty of Medicine, 7th group, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; kirill.spiridonov.2012@bk.ru

Daniil D. Spiridonov – 6th year, Faculty of Medicine, 7th group, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; d.spiridonov2112@gmail.com

Alexey V. Tverskoy – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; tverskoy@bsu.edu.ru

The article was submitted 03.02.2025; approved after reviewing 17.03.2025; accepted for publication 18.03.2025.

Использование атомно-силовой микроскопии в комплексной оценке органов и тканей при сахарном диабете

И.И. Поваляева¹, Т.В. Павлова², А.Н. Каплин³, Хазем Хсейно⁴, И.Ю. Гончаров⁵,
Л.А. Павлова⁴, М.А. Затолокина^{3,6}✉, А.В. Тверской⁴

¹ Детская областная клиническая больница, Белгород, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

⁵ Белгородский государственный технологический университет имени В.Г. Шухова, Белгород, Россия

⁶ Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

Аннотация. Исследование биологических объектов при помощи атомно-силовой микроскопии представляется перспективным направлением, поскольку позволяет сохранять их нативную структуру. Применение атомно-силовой микроскопии в целях изучения наноструктурных морфофункциональных изменений клеток различных тканей в норме и при патологии может помочь в накоплении новых сведений о патогенезе заболеваний, а также стать фундаментом в разработке новых подходов к их профилактике и лечению. Исследованию подвергались миоциты матки, зубы и эритроциты пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также условно здоровых пациентов без данной патологии. Проведенное исследование продемонстрировало возможность применения атомно-силовой микроскопии с целью изучения изменений тканей организма в условиях патологии.

Ключевые слова: атомно-силовая микроскопия, сахарный диабет, эритроциты, миоциты

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-137-142>

The use of atomic force microscopy in the comprehensive assessment of organs and tissues in diabetes mellitus

I.I. Povalyayeva¹, T.V. Pavlova², A.N. Kaplin³, Hazem Hossino⁴, I.Yu. Goncharov⁵,
L.A. Pavlova⁴, M.A. Zatolokina^{3,6}✉, A.V. Tverskoi⁴

¹ Children's Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia

² First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

³ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

⁴ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

⁵ Belgorod State Technological University named after V.G. Shukhov, Belgorod, Russia

⁶ I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

Abstract. The study of biological objects using atomic force microscopy seems to be a promising direction, since it allows preserving their native structure. The use of atomic force microscopy to study nanostructural morphofunctional changes in cells of various tissues under normal conditions and pathologies can help accumulate new information about the pathogenesis of diseases, as well as become the foundation for the development of new approaches to their prevention and treatment. To study the possibilities of atomic force microscopy in studying pathomorphological changes in muscle, bone tissue and red blood cells in diabetes mellitus. The study demonstrated the possibility of using atomic force microscopy to study changes in body tissue under pathological conditions.

Keywords: atomic force microscopy, diabetes mellitus, red blood cells, myometrium

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) в современной биологии и медицине все больше претендует на роль одного из важнейших бионанотехнологических методов, что дает возможность работать с наноразмерными структурами [1]. Она относится к разряду прок-

симальной зондовой микроскопии. Во время работы в пределах около одного ангстрема между атомами образца и кантилевера образуются силы отталкивания, а на отдалении – притяжения. При использовании может быть как контактный режим, так и бесконтактный.

Применение АСМ делает уникальным исследование биологических объектов без применения фиксации, что сохраняет структуру и форму. Данный метод активно применялся нами для изучения различных тканей и органов в норме и патологии для визуализации с большим разрешением и объективной оценки механических свойств изучаемого объекта для выполнения как фундаментальных, так и диагностических задач в биологии и медицине [1, 2].

Эндокринопатии играют одну из превалирующих ролей в структуре заболеваемости в мире [3]. Сахарный диабет (СД) – это одна из патологий данной группы, которой в ближайшее десятилетие будет страдать до 10 % всех живущих на земле людей [3, 4]. АСМ раскрывает новые горизонты для ее исследования морфофункциональных особенностей данного заболевания, обеспечивая получение 3D-отображений поверхностных структур с возможным молекулярным разрешением, происходящих в режиме настоящего времени и в физиологических параметрах. Это является важным аспектом, дающим в дальнейшем возможность для разработки способов профилактики и лечения [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение различных тканей (мышечной, на примере миометрия матки, костной – зубов, кровяной – эритроцитов) при СД для дополнения и уточнения имеющихся сведений по данной патологии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологические исследования выполнялись на кафедре патологии медицинского института НИУ БелГУ, в Научно-образовательном и инновационном центре «Наноструктурные материалы и технологии» НИУ БелГУ, кафедре патологической анатомии КГМУ.

Производился забор тканей пациентов с СД 2-го типа: зубы пациентов с СД 2-го типа ($n = 15$) и контрольной группы ($n = 5$), удаленные по поводу косметических дефектов, а также миометрий матки, полученный при операции кесарево сечение (12 образцов от женщин с СД 2-го типа, 5 – от пациентов контрольной группы). Миометрий, после стандартной обработки, заливали в парафиновые блоки. Зубы обработке не подвергались. Работу выполняли в контактных режимах прерывистого, а также постоянного профиля с применением Si или SiN кантиллеров, с использова-

нием низкого вакуума атмосферы. Дальнейший анализ и получение атомно-силового изображения произведены при помощи стандартного программного обеспечения NOVA и ImageAnalysis компании «НТ-МДТ».

Также с помощью атомно-силовой микроскопии произведено исследование эритроцитов (12 – с СД 2-го типа и 5 – контрольной группы). После забора крови у пациентов с СД 2-го типа ($n = 12$) и пациентов контрольной группы ($n = 5$) приготавливались образцы, состоящие из суспензии эритроцитов, предварительно отмытых от плазмы. После чего образцы поочередно размещали на обезжиренном предметном стекле и располагали во влажной камере Ntegra-Aura для проведения сканирования. Использование способа позволяет, помимо сокращения времени самого исследования, получать сканы клеток с высоким разрешением без нарушения их жизнедеятельности, формы и нативных размеров.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении эритроцитов с применением АСМ было отмечено, что у пациентов контрольной группы они имели дисковидную биконическую форму с умеренной глубиной полости (рис. 1). При этом площадь сечения частицы на уровне половины высоты эритроцита составляла $(44,1 \pm 3,3) \mu\text{m}^2$, объём – $(4,69 \pm 0,41) \mu\text{m}^3$, значение локального максимума – $(0,52 \pm 0,08) \mu\text{m}$, периметр сечения – $(33,22 \pm 1,40) \mu\text{m}$, эффективный диаметр, определяемый как диаметр окружности, площадь которой равна площади сечения – $(7,41 \pm 1,39) \mu\text{m}$ (табл.). Это были в основном дискоциты, в виде овала, преимущественно свободно располагающиеся.

При СД 2-го типа регистрировались изменения площади сечения эритроцитов на уровне половины высоты и составляли соответственно: $(32,5 \pm 1,12) \mu\text{m}^2$, $(4,10 \pm 0,21) \mu\text{m}^3$, $(0,69 \pm 0,11) \mu\text{m}$, $(44,09 \pm 2,03) \mu\text{m}$, $(6,35 \pm 0,20) \mu\text{m}$ (табл., рис. 1). Форма эритроцитов у пациентов с СД 2-го типа была нарушена при неизменном строении пор на их поверхности. Начало гемолиза, не определяемое другими методами, по данным АСМ было выражено в $(21,3 \pm 2,5) \%$ эритроцитов. $(3,5 \pm 0,7) \%$ клеток были с явными признаками данных изменений. Наблюдался стаз и сладж эритроцитов. В этих участках в эритроцитах выявлялось значительное нарушение формы, а также увеличение содержания выростов плазмолеммы.

Состояние эритроцитов в венозном русле у больных с сахарным диабетом 2-го типа

Исследуемые группы	n	Area, μm^2	Volume, μm^3	MaxZ, μm	Perimeter, μm	Diameter, μm
Контроль 36–59 лет	5	$44,10 \pm 3,3$	$4,69 \pm 0,41$	$0,52 \pm 0,08$	$33,22 \pm 1,40$	$7,41 \pm 1,39$
СД 2-го типа 36–59 лет	12	$32,50 \pm 1,12^*$	$4,10 \pm 0,21^*$	$0,69 \pm 0,11^*$	$44,09 \pm 2,03^*$	$6,35 \pm 0,20^*$

Примечание: Area – площадь сечения частицы на уровне половины высоты эритроцита; Volume – объём частицы; Max Z – значение локального максимума, высота эритроцита, отсчитанная от общего нулевого уровня; Perimeter – периметр сечения; Diameter – эффективный диаметр, определяемый как диаметр окружности, площадь которой равна площади сечения. * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе.

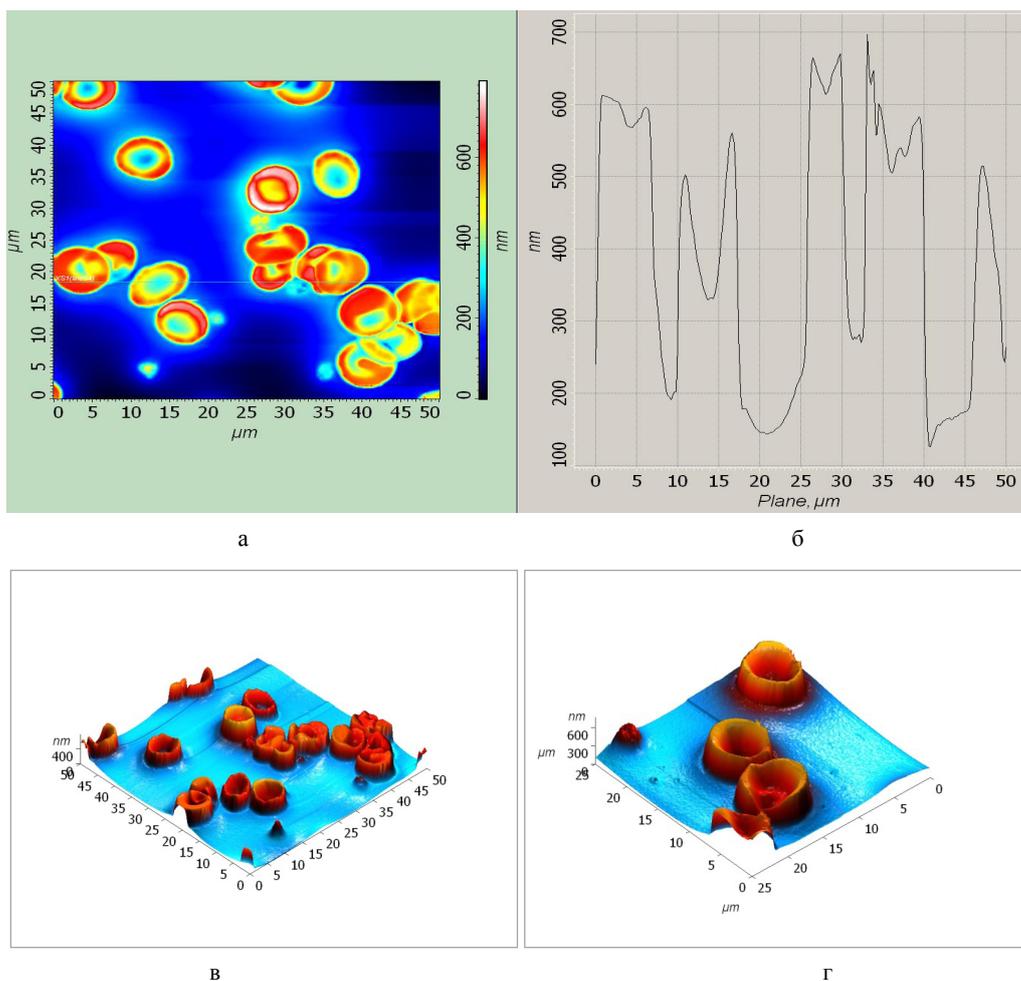


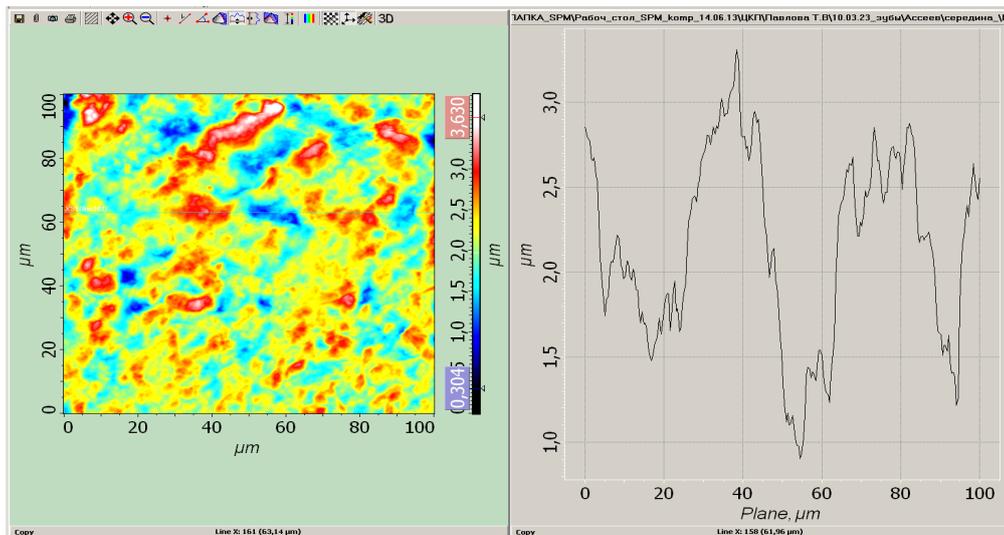
Рис. 1. Эритроциты больного с СД 2-го типа при атомно-силовой микроскопии:

а – гемолиз в отдельных клетках, форма части клеток изменена, глубина их полости увеличена; б – графическое изображение рис. 1а (двухмерное изображение); в – трехмерное изображения структуры эритроцитов; г – фрагмент рис. 1в

При топографическом анализе наружной части эмали зуба больных с СД 2-го типа с применением АСМ нами было выявлено нарушение поверхности, не выявляемое макроскопически, с нарушением микрорельефа, даже без наличия кариеса, когда зубы удалялись в связи с патологической подвижностью (рис. 2). Цемент был в виде хорошо выраженных волокон, которые представляют собой коллагеновые фибриллы. При трехмерной визуализации ткани зуба при СД видна разница его структуры в сравнении с интактными образцами. При эндокринопатии наблюдались изменения в виде дефектов поверхности корня, выраженного бугристого рельефа. Причем такие поражения при данной патологии могут быть и при отсутствии поверхностного кариеса. Поверхностная часть корня зуба покрыта от шейки до верхушки слоем бесклеточного цемента. Данной слой находится в пределах от 21 до 38 мкм. Клеточный цемент занимает меньшую площадь: от 0,92 до 1,31 мм в контрольной группе. У людей с СД этот участок был меньше – от 14 до 29 мкм. Наиболее характерной особенностью при СД является утончение и даже потеря цементного слоя в верхней трети корня, что ведет к оголению дентина (рис. 2).

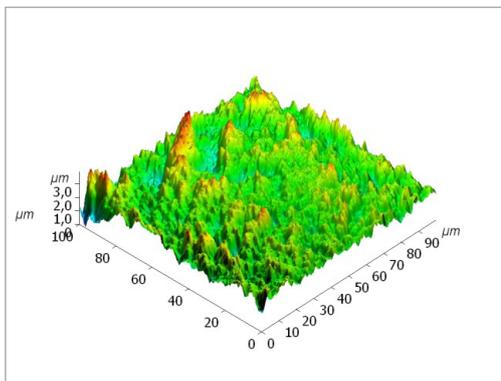
При СД 2-го типа в миометрии четко прослеживалась фрагментарная деструкция волокон с наличием между ними в отдельных участках диapedезных кровоизлияний в виде скопления эритроцитов с разрушением их формы, сладжем, тромбозом и гемолизом. Но наиболее характерными были изменения в сосудах.

Нарушения носили мозаичный характер с ишемией в одних участках с полнокровием и проявлением коагулопатии в других. Четко прослеживается изменение эндотелиоцитов с их утончением и уплотнением поверхности за счет уменьшения содержания отростков плазмолеммы. Наблюдались альтеративные изменения, вплоть до фрагментарных некрозов. Именно в этих участках был виден выход эритроцитов за пределы сосудистой стенки. В полости наблюдалось прилипание эритроцитов, преимущественно с нарушением цитоархитектоники, к наружной поверхности эндотелиоцитов, также преимущественно в участках повреждения. Преимущественно в венозном отделе формировались тромбы и отдельные нити и пласты фибрина (рис. 3).

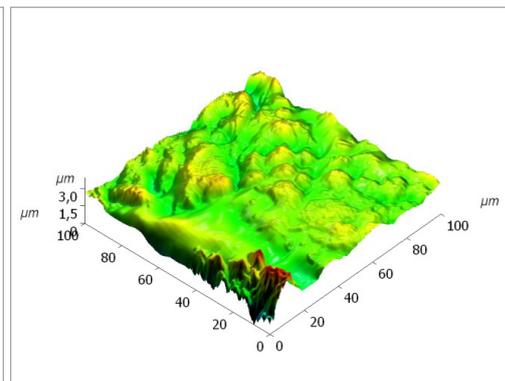


а

б

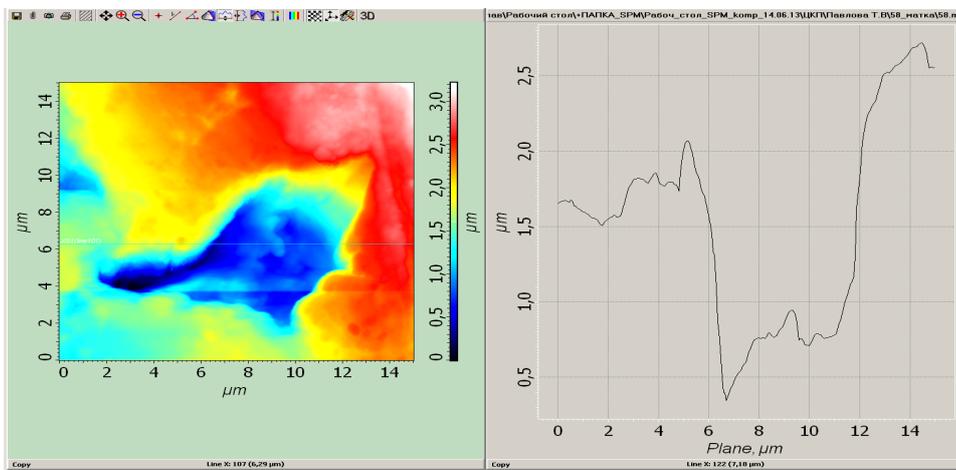


в



г

Рис. 2. Фрагменты коронки жевательного зуба 3.6 при СД 2-го типа. Эмаль. Отсутствие кариеса. Нарушение строение микрорельефа, особенно в районе корня зуба:
а, б, в – атомно-силовая микроскопия коронки зуба; б – графическое изображение рис. 2а (двухмерное изображение); в – трехмерное изображение; г – корень (трехмерное изображение)



а

б

Рис. 3. Фрагменты миометрия матки женщины с СД 2-го типа. Начало образования тромба в спиральной артерии матки (а, б, в) и его наличие (г). Атомно-силовая микроскопия. Б – графическое изображение рис. 3а (двухмерное изображение)

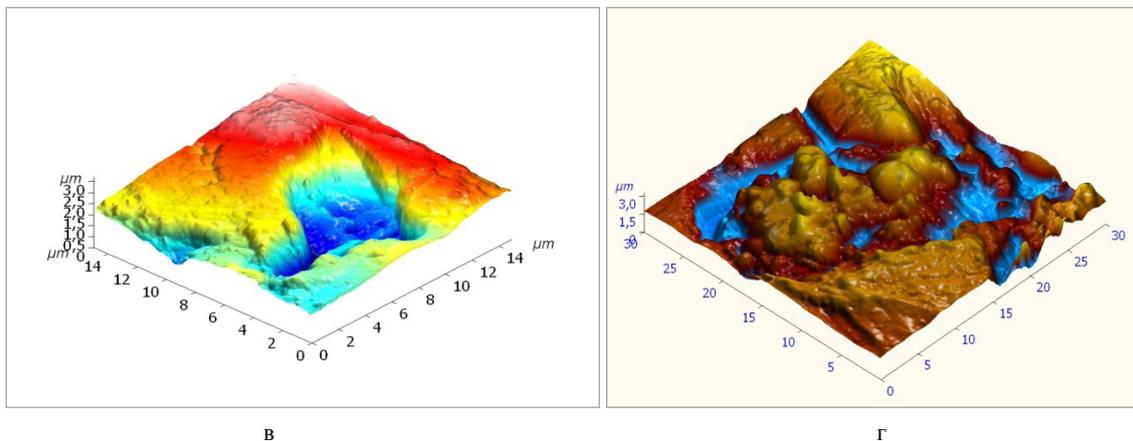


Рис. 3 (окончание). Фрагменты миометрия матки женщин с СД 2-го типа. Начало образования тромба в спиральной артерии матки (а, б, в) и его наличие (г). Атомно-силовая микроскопия. В – трехмерное изображение; г – трехмерное изображение

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование АСМ позволяет изучить любые ткани как в норме, так и при патологии, в частности при СД, как в нативном состоянии, так и на фиксированном материале, что дает возможность создавать целостную картину в трехмерном изображении для описания структуры материала с целью дальнейшей разработки профилактики, диагностики и лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Стародубцева М.Н. Атомно-силовая микроскопия клеток как метод изучения патогенеза и основа для разработки методов диагностики заболеваний. *Проблемы здоровья и экологии*. 2017;4(54):99–106.
2. Шерстюкова Е.А., Иноземцев В.А., Козлов А.П., Гудкова О.Е., Сергунова В.А. Атомно-силовая микроскопия в оценке механических свойств мембран эритроцитов при воздействии различных физико-химических агентов. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(6):427–434.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. (доп.). М.; 2023.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221.
5. Pavlova T.V., Kulikovskij V.F., Pavlova L.A., Kaplin A.N., Povalyaeva I.I., Zemlianskaia L.O. New aspects in the study of

clinical and morphological new aspects in the study of blood in type II diabetes mellitus. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*. 2020;7(2):128–133.

REFERENCES

1. Starodubtseva M.N. Atomic force microscopy of cells as a method for studying pathogenesis and the basis for the development of methods for diagnosing diseases. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Problems of health and ecology*. 2017;4(54):99–106. (In Russ.)
2. Sherstyukova E.A., Inozemtsev V.A., Kozlov A.P., Gudkova O.E., Sergunova V.A. Atomic force microscopy in assessing the mechanical properties of erythrocyte membranes under the influence of various physico-chemical agents. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(6):427–434. (In Russ.)
3. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Y. Mayorov. 11th issue (expanded). Moscow, 2023. (In Russ.)
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the data of the register of diabetes mellitus on 01.01.2021. *Sakharnyi diabet = Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.)
5. Pavlova T.V., Kulikovskij V.F., Pavlova L.A., Kaplin A.N., Povalyaeva I.I., Zemlianskaia L.O. New aspects in the study of clinical and morphological new aspects in the study of blood in type II diabetes mellitus. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*. 2020;7(2):128–133.

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

Информация об авторах

Ирина Ивановна Поваляева – заместитель главного врача, Детская областная клиническая больница, Белгород, Россия; irina87iva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7231-6010>

Татьяна Васильевна Павлова – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; Pavlova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2360-2875>

Антон Николаевич Каплин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; drkaplin46@gmail.com

Хазем Хсейно – аспирант кафедры стоматологии общей практики, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; Hossino@bsu.edu.ru

Игорь Юрьевич Гончаров – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры физики, Белгородский государственный технологический университет имени В.Г. Шухова, научный сотрудник Центра коллективного пользования, Белгород, Россия; goncharov@bsu.edu.ru

Любовь Арнольдовна Павлова – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; Lpavlova1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5537-2157>

Мария Алексеевна Затолокина – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет, Курск; заведующая кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия; marika1212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>

Алексей Владимирович Тверской – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; tverskoy@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1537-6564>

Статья поступила в редакцию 31.01.2025; одобрена после рецензирования 03.03.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Irina I. Povalyaeva – Deputy Chief Physician, Children’s Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia; irina87iva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7231-6010>

Tatyana V. Pavlova – MD, Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia; Pavlova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2360-2875>

Anton N. Kaplin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; drkaplin46@gmail.com

Hazem Hossino – Postgraduate Student of the Department of General Dentistry, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; Hossino@bsu.edu.ru

Igor Yu. Goncharov – Candidate of Physico-Mathematical Sciences, Associate Professor of the Department of Physics, Belgorod State Technological University named after V.G. Shukhov, Researcher at the Center for Collective Use, Belgorod, Russia; goncharov@bsu.edu.ru

Lyubov A. Pavlova – MD, Professor, Department of Pathology, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; Lpavlova1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5537-2157>

Maria A. Zatolokina – MD, Professor of the Department of Histology, Embryology, and Cytology, Kursk State Medical University, Kursk; Head of the Department of Histology, Cytology, and Embryology, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia; marika1212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>

Alexey V. Tverskoi – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; tverskoy@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1537-6564>

The article was submitted 31.01.2025; approved after reviewing 03.03.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Влияние нейропептида окситоцина на органы-маркеры стресса у крыс, подвергнутых длительной стрессорной нагрузке

Е.А. Леонова, Ю.В. Кашина ✉, И.Л. Чередник, Е.И. Панченко, В.В. Котов,
Ю.О. Кашина, А.А. Бахова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Аннотация. Классические вегетативные проявления стресса заключаются в инволюционных изменениях тимуса, появлении язвенных образований в слизистой оболочке ЖКТ, гипертрофии коркового слоя надпочечников. Ведутся активные исследования для поиска стресс-протективных веществ среди нейропептидов. В фокусе нашего внимания – пептидный нейротрансмиттер – окситоцин. Исследование проведено на 70 крысах самцах породы Вистар. Моделировалась стрессовая нагрузка в течение 24 ч. За 15 мин перед стрессовым воздействием животные получили вещества: группы В – физиологический раствор; группы С – окситоцин. Выполняли лапаротомию с целью извлечения тимуса, надпочечников, селезенки и желудка для определения степени выраженности классических проявлений стресса. В проведенном исследовании продемонстрировано, что интраназальное введение окситоцина оказывает положительное воздействие на все органы-маркеры стресса в различные наблюдаемые периоды. Установлено, что после длительного иммобилизационного стресса были выявлены характерные изменения органов-маркеров стресса у крыс после введения физиологического раствора, при отсутствии менее значительных подобных изменений у крыс после окситоцина.

Ключевые слова: стресс, окситоцин, органы-маркеры стресса, крысы

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

The effect of the neuropeptide oxytocin on stress-related organs in rats subjected to prolonged stress

E.A. Leonova, Yu.V. Kashina ✉, I.L. Cherednik, E.I. Panchenko, V.V. Kotov,
Yu.O. Kashina, A.A. Bakhova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract. The classic vegetative manifestations of stress are involutinal changes in the thymus, the appearance of ulcerative formations in the mucous membrane of the gastrointestinal tract, hypertrophy of the adrenal cortex. Active research is underway to find stress-protective substances among neuropeptides. Our focus is on the peptide neurotransmitter oxytocin. The study was conducted on 70 male Wistar rats. The stress load was simulated for 24 hours and 15 minutes before the stress exposure, the animals received substances: group B – saline solution; group C – oxytocin. Laparotomy was performed to extract the thymus, adrenal glands, spleen, and stomach to determine the severity of classical stress symptoms. The study demonstrated that intranasal administration of oxytocin has a positive effect on all stress marker organs during various observed periods. It has been established that after prolonged immobilization stress.

Keywords: stress, oxytocin, stress marker organs, rats

В современном мире проблема психоэмоционального стресса занимает одну из ведущих позиций. Терминология стресса впервые в физиологии была введена Г. Селье (1936 г.) как «общий адаптационный синдром», характеризующийся изменениями в определенных органах-маркерах стресса. Классические вегетативные проявления стресса заключаются в инволюционных изменениях тимуса, появлении язвенных образований в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, гипертрофии коркового слоя надпочечников [1, 2].

В настоящее время растет интерес к познанию фундаментальных физиологических механизмов стрессоустойчивости, роли различных гормонов в патофизиологии стрессорных реакций. Существуют представления о взаимодействии между эмоциогенными структурами мозга, участвующими в формировании стресса и эндогенными пептидами [3, 4]. Ведутся активные исследования для поиска стресс-протективных веществ, среди нейропептидов для разработки фармакологических препаратов. Известно, что эндогенные пептиды, такие как пролактин, пеп-

тид дельта-сна, субстанция Р повышают устойчивость к эмоциональному стрессу [3]. Дальнейший поиск научно-экспериментальных данных о свойствах и механизме фармакологического действия биологически активных пептидных факторов, способных снизить разрушительное влияние стрессорных воздействий на организм и повысить устойчивость к эмоциональному стрессу, активно продолжается, и является актуальной задачей для физиологии [5].

В фокусе нашего внимания – пептидный нейротрансмиттер – окситоцин. Ряд работ демонстрирует участие данного эндогенного нейропептида в формировании эмоционального и социального взаимодействия, познания и памяти, альтруистической реакции и привязанности, снижении уровня тревожности, угнетения оборонительной реакции [6]. При разработке дизайна исследования возник вопрос о способе введения окситоцина крысам. В последнее десятилетие для избегания эффекта «первого прохождения», то есть прохождения вещества через печеночный барьер, более оперативной доставки его в центральную нервную систему, быстрого наступления желаемого эффекта используют интраназальный способ введения лекарственных средств. Молекулярная масса окситоцина составляет 1007 Да, что не препятствует прохождению данного пептида через эпителиальный барьер слизистой оболочки полости носа. Данный способ является неинвазивным и за счет высокой васкуляризации слизистой носовых путей способствует поступлению введенного вещества в мозговой кровоток, более активному проникновению через гематоэнцефалический барьер и эффективной доставке в головной мозг [7]. Большинство исследований указывают на то, что интраназальный путь введения окситоцина имеет преимущества. Известно, что при внутривенном введении только лишь небольшая часть нейропептида проходит через гематоэнцефалический барьер, а при интраназальном распределение C_{max} в таких структурах, как гиппокамп и миндалевидное тело в два раза выше, чем при внутрибрюшинном введении [8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить изменения в органах-маркерах стресса у крыс после длительной стрессорной нагрузки при интраназальном введении окситоцина.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 70 крысах самцов породы Вистар четырехмесячного возраста, массой $(230,3 \pm 5,0)$ г. Протокол исследования был утвержден независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 126 от 05.10.2023 г. [3]).

Крысы были разделены с помощью генератора случайным образом на группы, содержащие по 10 особей в

каждой. Контрольной группой с интактными животными являлась группа А. С крысами данной группы проводили процедуру хендлинга, и до лапаротомии они находились в клетках вивария. На крысах в группах В-1, В-2, В-3 и С-1, С-2, С-3 моделировалась стрессовая нагрузка в течение 24 ч (иммобилизации в индивидуальных камерах из полимерного материала размером 16×6 см).

Данная модель демонстрирует яркие изменения в органах-маркерах стресса (истощение липидной зоны во всех слоях надпочечников, снижение массы селезенки, инволюцию тимуса, образование язвенных элементов слизистой оболочки желудка).

За 15 мин перед стрессовым воздействием животные получили интраназально билатерально вещества: группы В – физиологический раствор 20 мкл; группы С – окситоцин (Gedeon Richter, Германия) дозой 0,25МЕ в объеме 20 мкл. Данная дозировка нейропептида была выбрана с учетом анализа литературных данных по изучаемой тематике [8, 9]. Для интраназальной доставки окситоцина использовали канюлю 22G × 50 mm и шприц Luer Lock 1 ml.

Для выполнения общей анестезии животным после 24 часовой иммобилизации вводили внутримышечно золетил 100 (Virbac, Франция) дозой 15 мг/кг. Следующим этапом выполняли лапаротомию с целью извлечения тимуса, надпочечников, селезенки и желудка для определения степени выраженности классических проявлений стресса. Извлечение органов при лапаротомии у групп В-1, С-1 осуществляли через 3 ч после завершения иммобилизации, у групп В-2, С-2 – через 1 сут., у групп В-3, С-3 – через 8 сут. В одной из экспериментальных групп (В-3) две крысы на 6-е сут. вышли из эксперимента по причине смерти.

Использование для наблюдений разных сроков постстрессорного периода обусловлено проявлением в исследуемых органах характерных изменений в определенные временные промежутки [1].

Тимус, селезенка и надпочечники тщательно отщипались от жировой и соединительной ткани и взвешивались на весах (серии SK/SK-D/SK-WP) с точностью 0,0001 г. Расчет относительной массы органов производился по формуле: масса органа (г) / масса тела (г) × 100 %. Проводили наблюдения за изменением состояния слизистой оболочки желудка.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.0, Inc., США.

Количественные показатели описаны с использованием медианы и нижнего и верхнего квартилей. При сравнении двух независимых выборок использовался критерий Манна – Уитни. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных после иммобилизации животных в течение 24 ч было выявлено постстрессорное снижение относительной массы тимуса в экспериментальных группах, получивших интраназально физиологический раствор (группы В) в сравнении с контрольной группой А. В группе В-1 – на 19,4 % ($p < 0,001$), в группе В-2 – на 7,9 %, однако результат не является статистически значимым ($p = 0,265$), в группе В-3 – на 15,9 % ($p < 0,002$). Медианные значения относительной массы тимуса в группе В-1 – 0,068 [0,067; 0,068]; в группе В-3 – 0,08 [0,08; 0,082].

В группах, получивших перед длительной стрессовой нагрузкой интраназально окситоцин, показатели относительной массы тимуса были ниже, чем в интактной группе А: на 7,6 % ($p < 0,001$), 4,1 % ($p = 0,334$) и 7,4 % ($p < 0,001$) соответственно в группах С-1, С-2, С-3. Результат был статистически значимым только для групп С-1 и С-3. Медианные значения относительной массы тимуса в группе С-1 – 0,108 [0,108; 0,068]; в группе С-3 – 0,109 [0,106; 0,112]. В группах, получивших окситоцин, статистически значимых различий с контрольной группой выявлено не было ($p = 0,748$).

Масса селезенки в группах, получивших физиологический раствор, снижалась следующим образом: в группе В-1 – на 19,8 %, однако результат не является статистически значимым ($p = 0,075$), В-2 – на 20,3 % ($p < 0,001$) и В-3 – на 21,9 % ($p < 0,001$). Медианные значения относительной массы селезенки в группе В-2 – 0,153 [0,152; 0,153]; в группе В-3 – 0,15 [0,148; 0,151]. В группах, получивших окситоцин, статистически значимых различий с контрольной группой выявлено не было ($p = 0,748$).

Относительная масса надпочечников у крыс в группах В-1, В-2 и С-1, С-2 статистически значимо не отличалась от контрольной группы А, но в группе В-3 анализируемый показатель увеличился на 21,4 % ($p = 0,011$). В группе С-3 масса надпочечников увеличилась всего на 10,7 % ($p = 0,012$) в сравнении с группой А. Медианные значения относительной массы надпочечников в группе В-3 – 0,034 [0,033; 0,034]; в группе С-3 – 0,031 [0,03; 0,031].

В слизистой оболочке желудка в контрольной группе А патологических изменений обнаружено не было, так же, как и в группах С-1, С-2, С-3, получивших окситоцин. Однако в группах, получивших физиологический раствор, такие изменения наблюдались: для группы В-2 у 70 % особей были выявлены единичные мелкие кровоизлияния и гиперемия, а в группе В-3 наблюдались изъязвления уже у всех особей, причем у 87,5 % были крупные кровоизлияния и изъязвления.

Также стоит отметить, что значения относительной массы тимуса и селезенки в группах В-1, В-2 и В-3

статистически значимо ниже показателей, полученных в группах С-1, С-2 и С-3 ($p < 0,001$). Для относительной массы надпочечников статистически значимых различий в группах В-1 и С-1 ($p = 0,971$), В-2 и С-2 ($p = 0,19$) выявлено не было, тогда как для группы В-3 этот показатель был статистически значимо выше, чем в группе С-3 ($p < 0,001$).

В контрольной группе А, в группах В-1 и В-2 гибели крыс за весь исследуемый период не наблюдалось, как и у всех животных, получивших окситоцин перед длительной стрессовой нагрузкой (группы С-1, С-2, С-3). В группе В-3 погибло 20 % животных.

Модель длительного однократного иммобилизационного стресса у крыс характеризуется инволюцией тимуса и снижением массы селезенки во все исследуемые периоды (через 3 ч, через 1 и 8 сут.). При обсуждении полученных результатов следует отметить, что иммунная система осуществляет контроль над гомеостазом организма, являясь одной из важнейших регуляторных систем. Тимус и селезенка чувствительны к стрессорным воздействиям. Также к органам-маркерам стресса относят надпочечники и желудок. Надпочечники входят в состав гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, осуществляющей ключевую роль в процессах адаптации. Увеличение массы надпочечников характерно для отдаленного периода после 24-часовой стрессорной нагрузки (8-е сут.). Нарушение целостности слизистой оболочки желудка наблюдалось через сутки и в большей мере через 8 суток после эксперимента. Представленные результаты соответствуют аналогичным исследованиям других авторов [1, 2].

Антистрессовые эффекты как эндогенного, так и экзогенного окситоцина подтверждены рядом исследователей и активно продолжают изучаться [6, 7]. В проведенном исследовании продемонстрировано, что интраназальное введение окситоцина оказывает положительное воздействие на все органы-маркеры стресса в различные наблюдаемые периоды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что после длительного иммобилизационного стресса были выявлены характерные изменения органов-маркеров стресса у крыс после введения физиологического раствора, при отсутствии менее значительных подобных изменений у крыс после окситоцина.

Таким образом, группы крыс, получившие данный нейропептид, имели менее выраженную гипертрофию надпочечников в отдаленный период, меньшее снижение массы тимуса и нарушения слизистой оболочки желудка, отсутствие изменений в массе селезенки. Все эти факты позволяют отметить стресс-протективное действие окситоцина, связанное с контролем эндокринной составляющей стрессорной реакции, блокирующим действие гиперактивности

симпато-адреналовой и гипатоламо-гипофизарно-надпочечниковой стресс-реализующих систем организма, что согласуется с информацией об обнаружении рецепторов к окситоцину в мозговых областях, контролирующих стресс [7].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Перцов А.С., Лядов Д.А. и др. Состояние органов-маркеров стресса у крыс после однократной длительной стрессорной нагрузки в условиях введения липополисахарида. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;5(167):561–565.
2. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Новикова Н.С., Пугач В.А. Клеточно-молекулярные основы изменения нейроиммунного взаимодействия при стрессе. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017;3(103):217–229.
3. Кашина Ю.В., Леонова Е.А., Чередник И.Л., Бахова А.А., Юматов Е.А., Шаханова А.В. Корректировка поведения «крыс-садистов» с помощью эндогенного пептида – окситоцина. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия*. 2024;2(10):62–77. doi: 10.29039/2413-1725-2024-10-2-62-77.
4. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Цибизова А.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние нейропептидов на психоэмоциональное состояние в условиях «социального» стресса. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;3:37–44. doi: 10.21626/vestnik/2020-3/05.
5. Каде А.Х., Ахеджак-Нагузе С.К., Дуров В.В., Кашина Ю.В., Таценко Е.Г., Пенжоян А.Г. и др. Влияние транскраниальной электростимуляции на результаты трактографии фронтальной коры студентов при психоэмоциональном стрессе. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2020;1(24):75–84. doi: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-75-84.
6. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Окситоцин – незаслуженно забытый гормон у мужчин? *Андрология и генитальная хирургия*. 2023;2(24):67–76. doi: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-66-76.
7. Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н. Окситоцин: синтез, выделение, метаболизм и регуляция этих процессов (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2018;6(3):270–283. doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.270.
8. Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Зуева А.А., Макарова М.Н. Интраназальное введение лекарственных средств лабораторным животным. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019;2:9. doi: 10.29296/2618723X-2019-02-09.

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

Информация об авторах

Елена Алексеевна Леонова – старший лаборант кафедры нормальной физиологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; alenaakiyashko@mail.ru

Юлия Викторовна Кашина – доктор биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; yulia-kashina@yandex.ru

Ирина Леонидовна Чередник – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; ilch2009@rambler.ru

REFERENCES

1. Alekseeva I.V., Abramova A.Y., Kozlov A.Y., Koplík E.V., Lyadov D.A. et al. State of stress-marker organs in rats after a single exposure to long-term stress and treatment with lipopolysaccharide. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;5(167):561–565. (In Russ.).
2. Korneva E.A., Shanin S.N., Novikova N.S., Pugach V.A. Cell-molecular basis of neuroimmune interactions during stress. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2017;3(103):217–229. (In Russ.).
3. Kashina Yu.V., Leonova E.A., Cherednik I.L., Bakhova A.A., Yumatov E.A., Shakhanova A.V. Adjustment of behavior of “sadistic” rats using endogenous peptide – oxytocin. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya = Scientific notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*. 2024;2(10):62–77. (In Russ.) doi: 10.29039/2413-1725-2024-10-2-62-77.
4. Yasyavskaya A.L., Samotruева M.A., Tsibizova A.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. Influence of neuropeptides on psychoemotional state under conditions of “social” stress. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik “Chelovek i ego zdorov'e” = Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”*. 2020;3:37–44. (In Russ.) doi: 10.21626/vestnik/2020-3/05.
5. Kade A.H., Ahejak-Naguze C.K., Durov V.V., Kashina YU.V., Tachenko E.G., Penzhoyan A.G. et al. The effect of transcranial electrostimulation on the frontal crust of students during a psychoemotional stress. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = Rudn Journal of Medicine*. 2020;1(24):75–84. (In Russ.) doi: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-75-84.
6. Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Smimov A.V. Is oxytocin an undeservedly forgotten hormone in men? *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2023;2(24):67–76. (In Russ.) doi: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-66-76.
7. Tsirkin V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N. Oxytocin: synthesis, release, metabolism and the regulation of these processes (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research*. 2018;6(3):270–283. (In Russ.) doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.270.
8. Katelnikova A.E., Kryshen K.L., Zueva A.A., Makarova M.N. Intranasal introduction to laboratory animals. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2019;2:9. (In Russ.) doi: 10.29296/2618723X-2019-02-09.

Елена Ивановна Панченко – преподаватель кафедры нормальной физиологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; elena.pan.ppp@yandex.ru

Вадим Вячеславович Котов – студент, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; valim.kotov@bk.ru

Юлия Олеговна Кашина – студентка, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; yikled@yandex.ru

Альбина Аскарбиевна Бахова – ассистент кафедры нормальной физиологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; bakhova.albina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.01.2025; одобрена после рецензирования 24.03.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Elena A. Leonova – Senior Laboratory Assistant at the Department of Normal Physiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; alenaakiyashko@mail.ru

Yulia V. Kashina – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; [✉]yulia-kashina@yandex.ru

Irina L. Cherednik – MD, Professor of the Department of Normal Physiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; ilch2009@rambler.ru

Elena I. Panchenko – Lecturer at the Department of Normal Physiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; elena.pan.ppp@yandex

Vadim V. Kotov – student, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; valim.kotov@bk.ru

Yulia O. Kashina – student, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; yikled@yandex.ru

Albina A. Bakhova – Assistant Professor of the Department of Normal Physiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; bakhova.albina@mail.ru

The article was submitted 10.01.2025; approved after reviewing 24.03.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Иновационная гиполипидемическая терапия: собственный опыт применения инклисирана

Ирина Владимировна Лекарева , Анна Львовна Емельянова, Аида Руфатовна Бабаева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является приоритетным направлением современной медицины и здравоохранения. Среди традиционных факторов риска особое место занимает дислипидемия, коррекция которой существенно улучшает прогноз и снижает риск сердечно-сосудистых событий. Современная парадигма коррекции дислипидемии предполагает применение высокоинтенсивной терапии статинами, а при их неэффективности – комбинированной гиполипидемической терапии с включением инновационных препаратов, блокирующих активность либо продукцию специфического белка PCSK9, от уровня которого зависит деградация проатерогенных липидов. В настоящее время арсенал гиполипидемических средств пополнился препаратом «Инклисиран», представляющим собой модифицированную интерферирующую РНК (ми-РНК), нацеленную на матричную РНК PCSK9. Результатами клинических испытаний была доказана высокая эффективность и безопасность инклисирана, а также возможность его применения у пациентов с плохой переносимостью статинов. В статье представлено клиническое наблюдение применения инклисирана в составе комбинированной гиполипидемической терапии для вторичной профилактики у коморбидного пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) с непереносимостью статинов. Показано, что интенсификация гиполипидемической терапии с помощью инклисирана позволила быстро снизить уровень ХС-ЛПНП (>50 % от исходного) и избежать нежелательных явлений, связанных с приемом статинов.

Ключевые слова: дислипидемия, гиполипидемическая терапия, статины, инклисиран

ORIGINAL RESEARCHES

Short communications

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-148-151>

Innovative lipid-lowering therapy: personal experience of using Inclisiran

Irina V. Lekareva , Anna L. Emelyanova, Aida R. Babaeva

Volgograd State Medical University Volgograd, Russia

Abstract. Prevention of cardiovascular diseases (CVD) is a priority area of modern medicine and healthcare. Dyslipidemia occupies a special place among traditional risk factors, the correction of which significantly improves the prognosis and reduces the risk of cardiovascular events. The modern paradigm of dyslipidemia correction involves the use of high-intensity statin therapy, and if they are ineffective, combined lipid-lowering therapy with the inclusion of innovative drugs that block the activity or production of a specific PCSK9 protein, the level of which affects the degradation of proatherogenic lipids. Currently, the arsenal of lipid-lowering drugs has been replenished with the drug inclisiran, which is a modified interfering RNA (mi-RNA) targeted at the PCSK9 messenger RNA. The results of clinical trials have proven the high efficacy and safety of inclisiran, as well as the possibility of its use in patients with poor tolerance. The article presents a clinical observation of the use of inclisiran as part of combined lipid-lowering therapy for secondary prevention in a comorbid patient with very high cardiovascular risk (CVD) and statin intolerance. It was shown that the intensification of lipid-lowering therapy with the help of inclisiran made it possible to quickly reduce the level of LDL-C (>50 % of baseline) and avoid adverse events associated with taking statins.

Keywords: dyslipidemia, lipid-lowering therapy, statins, inclisiran

Дислипидемия является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Действующие российские и международные клинические рекомендации по ведению пациентов с дислипидемией весьма конкретно определяют позиции по коррекции нарушенного липидного обмена как в общей популяции, так и в отдельных клинических ситуациях [1]. Ключевые положения этих рекомендаций формулируют современную стратегию ведения пациентов как производное

двух факторов: категории сердечно-сосудистого риска (ССР) и исходного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Цели лечения также определяются категорией ССР: чем выше риск, тем ниже целевой уровень проатерогенных фракций липидов, прежде всего, ХС-ЛПНП. При этом независимо от степени ССР в качестве гиполипидемической терапии первой линии должны применяться статины в максимальной переносимой дозе. Обязательным условием профилактики ССР является достижение целевых

значений ХС-ЛПНП, что зачастую требует интенсификации липидснижающей терапии. К традиционным схемам интенсифицированной гиполипидемической терапии относится комбинация целевых доз статинов с эзетимибом и/или фибратами. Наряду с этим в настоящее время появились инновационные препараты для коррекции дислипидемии, которые показаны в случае недостаточного ответа на традиционную терапию у пациентов очень высокого и высокого ССР.

Как показывает клиническая практика, у 5215 % пациентов развивается непереносимость статинов, которая может проявляться в виде ряда нежелательных явлений, наиболее значимыми из которых являются статиновая миопатия и гепатотоксические эффекты [2]. При этом риск развития миопатии возрастает при одновременном применении статинов и фибратов, которые потенцируют гиполипидемическое действие статинов.

У пациентов очень высокого и высокого ССР прекращение приема статинов увеличивает вероятность повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 20–30 %. [3]. После отмены статинов уровень ЛПНП, как правило, возвращается к исходным значениям, что ускоряет прогрессирование атеросклероза. Согласно обновленным рекомендациям по коррекции дислипидемии целевой уровень ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л критически важен для предотвращения осложнений у пациентов очень высокого ССР.

Как отмечено выше, достижение индивидуальной цели является обязательным условием эффективной первичной и вторичной профилактики ССЗ. В связи с недостаточным ответом на традиционную терапию необходимо использовать альтернативные методы лечения с применением ингибиторов PCSK9. Механизм действия ингибиторов PCSK9 заключается в блокировании специфического белка PCSK9, снижающего скорость деградации проатерогенных фракций ЛПНП через активацию рецепторов к ЛПНП. Инновационным препаратом, регулирующим деградацию ЛПНП, является «Инклисиран» – химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК). В гепатоцитах инклисиран использует механизм РНК-интерференции, чтобы нацелиться на матричную РНК белка PCSK9 и запустить процесс ее деградации, тем самым увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛПНП, с последующим увеличением захвата и уменьшением уровня ХС-ЛПНП в крови.

«Инклисиран» («Сибрава») – инъекционный препарат, который вводится подкожно 3 раза в первый год, а затем два раза в год. В группе клинических исследований ORION (A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease) была подтверждена долгосрочная гиполипидемическая эффективность инкли-

сирана у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), а также у лиц с категорией ССР, эквивалентной СД 2-го типа, СГХС или 10-летнему риску ССО > 20 % по Фрамингемской шкале.

Было показано, что применение инклисирана приводит к снижению уровня ХС-ЛПНП у указанных категорий больных на 50–58 %, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [4]. Профиль безопасности инклисирана сопоставим с плацебо: не было получено данных о возникновении специфических серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения. В метаанализе по результатам трех рандомизированных клинических исследований было показано снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 24 % (отношение рисков = 0,76; 95%-й доверительный интервал) [5].

Однако результаты клинических исследований не всегда совпадают с данными реальной клинической практики. В связи с этим практический интерес представляет собственный опыт применения инновационных препаратов с позиции оценки их эффективности и безопасности. В качестве подтверждения терапевтического эффекта препарата мы приводим собственное наблюдение по применению инклисирана у пациента категории очень высокого ССР с непереносимостью статинов.

Пациент М., 58 лет, поступил с жалобами на боли за грудиной при физической нагрузке (ходьба более 500 метров, подъем на 2 этаж), слабость, утомляемость, мышечные боли (миалгии) в области бедер и плеч, связанные с приемом статинов.

Анамнез заболевания: в 2022 году перенес острый инфаркт миокарда с последующим стентированием передней нисходящей артерии (ПНА). С этого времени принимал аторвастатин 40 мг сутки, но через 3 месяца терапии появились выраженные миалгии и увеличение печеночных ферментов –трансаминаз в 4 раза, что привело к отмене препарата. По рекомендации кардиолога в 2023 г. начал лечение розувастатином в дозе 20 мг сутки, но через 2 недели развились аналогичные симптомы, что потребовало снижения дозы этого препарата до 10 мг/сут. Пациенту был назначен эзетимиб 10 мг сутки, однако целевой уровень ЛПНП не достигнут. Обратился в клинику факультетской терапии для подбора альтернативной терапии.

Анамнез жизни: артериальная гипертензия с 2018 г., принимает амлодипин 5 мг сутки и периндоприл 5 мг сутки. Сахарный диабет 2-го типа с 2020 года, принимает метоформин 1000 мг сутки. Курил в течение 20 лет, прекратил курение в 2022 году после перенесенного инфаркта миокарда. Наследственность отягощена: отец умер в 60 лет от острого инфаркта миокарда, у матери пациента имеет место гиперхолестеринемия.

Общее состояние удовлетворительное. Рост 182 см. Вес 126 кг. ИМТ 38 кг/м² (ожирение 2-й степени). При осмотре кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. При пальпации мышц отмечалась незначительная болезненность в области бедер и плеч. Грудная клетка симметричная, перкуторный звук легочный, дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно границы сердца расширены влево, аускультативно сердечные тоны ритмичные, приглушены, акцент 2 тона на аорте. АД – 120/80. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный. Отеков нет.

При лабораторном обследовании общий анализ крови и мочи – без патологии.

Липидный профиль от 25.10.2024. Общий холестерин – 6,5 ммоль/л. ЛПНП – 4,2 ммоль/л (целевой уровень <1,4 ммоль/л). ЛПВП – 1,0 ммоль/л. Триглицериды – 2,8 ммоль/л (целевой уровень <1,7 ммоль/л).

Биохимический анализ крови. Глюкоза плазмы 6,2 ммоль/л. Гликированный гемоглобин 5,8 %. АЛАТ – 45 Ед/л (N < 40). АСАТ – 50 Ед/л (N < 40). КФК – 250 Ед/л (N < 190).

Результаты инструментальных исследований. ЭКГ: синусовый ритм, признаки гипертрофии левого желудочка. ЭХО КГ: фракция выброса левого желудочка 50 %. Атеросклероз аорты. Уплотнение створок аортального, митрального клапана. Концентрическое ремоделирование левого желудочка. Систолическая функция сохранена. Зоны акинеза передней стенки левого желудочка.

Диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз 2022 г. Стенокардия напряжения ФК II. Гипертоническая болезнь III стадия, достигнутое целевое АД, риск 4. Сахарный диабет 2-го типа. Целевой HbA1c <7,0 %. Диабетическая макроангиопатия. Ожирение II степени. Непереносимость статинов.

Больному была проведена коррекция гиполипидемической терапии: полная отмена статина (розувастатина), продолжена терапия эзетимибом в дозе 10 мг/сут., назначен инклисиран в нагрузочной дозе 284 мг подкожно по схеме: инициация – 1, 3, 6-й месяц, поддерживающая терапия – 284 мг каждые 6 месяцев. Продолжено лечение антиагрегантом – ацетилсалициловая кислота 100 мг, антиангинальная терапия – бисопролол 5 мг/сут., антигипертензивная терапия – престанс (периндопил + амлодипин 10/10 мг) 1 раз в сутки.

Через 3 месяца после первой инъекции был проведен контроль ЛПНП, отмечено снижение ЛПНП до 1,8 ммоль/л. Была выполнена вторая инъекция инклисирана согласно схеме введения. Через 1 месяц после второй инъекции при мониторинге липидного профиля уровень ХС-ЛПНП составил 1,62 ммоль/л, уровень триглицеридов – 1,92 ммоль/л. АЛАТ – 32 Ед/л (N < 40), АСАТ – 28 Ед/л (N < 40), КФК – 174 Ед/л (N < 190).

Как следует из результатов мониторинга лабораторных данных, произошло существенное снижение уровня ХС-ЛПНП (более, чем на 50 % после первой инъекции препарата) с последующей положительной динамикой этого показателя, хотя он на момент контроля еще не достиг целевого значения. Наряду со снижением ХС-ЛПНП произошло уменьшение уровня триглицеридов, что может быть связано с влиянием немедикаментозного лечения, а также с продолженной терапией эзетимибом.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует объективные трудности ведения коморбидных пациентов с ИБС и дислипидемией. Наиболее частым препятствием к достижению целевых показателей контроля традиционных факторов риска наряду с низким комплаенсом пациентов является недостаточная эффективность и плохая переносимость стандартного лечения. У наблюдаемого нами пациента, относящегося к категории очень высокого ССР уже на основании верифицированной ИБС, перенесенного инфаркта миокарда и наличия интракоронарного стента, имеющего серьезную метаболическую коморбидность (СД 2-го типа, ожирение 2-й степени), наблюдалась характерная для такой клинической ситуации выраженная дислипидемия с высоким уровнем ХС-ЛПНП и триглицеридов. При этом традиционная терапия статинами была ограничена ввиду развития миопатии и нарушения функции печени.

С учетом категории кардиоваскулярного риска, непереносимости статинов (миалгии, повышенные КФК), недостижение целевого уровня ЛПНП на фоне приема эзетимиба было принято решение об интенсификации липидснижающей терапии с помощью препарата, влияющего на продукцию PCSK9. Инклисиран рассматривался нами как предпочтительная опция, так как он воздействует на ключевой патогенетический механизм проатерогенной дислипидемии: позволяет усилить процесс катаболизма и элиминации ЛПНП. Безусловным преимуществом препарата является его надежная безопасность и возможность применения у пациентов с нарушенной функцией печени. Схема введения, не требующая ежедневного приема, существенно улучшает приверженность к лечению, особенно у коморбидных больных, страдающих от полипрагмазии.

Приведенный пример иллюстрирует, что инклисиран может быть эффективной альтернативой для пациентов с непереносимостью статинов. Препарат не только снижает уровень ЛПНП до целевых значений, но и хорошо переносится пациентами, которые не могут принимать статины из-за их побочных эффектов.

Таким образом, традиционная гиполипидемическая терапия может быть дополнена современными препаратами таргетного действия, которые блокируют (моноклональные антитела), либо подавляя синтез

(м-РНК) белка PCSK9, значимо снижают уровень ХС-ЛПНП и позволяют достаточно быстро достигнуть целей лечения. Согласно рекомендациям ESC/EAS (2023), именно инклизирин включен в терапию второй линии для пациентов с непереносимостью статинов или не достигших целевого уровня ЛПНП [6]. Однако важно учитывать, что инклизирин (торговое наименование «Сибрава») – это дорогостоящий препарат, и его применение должно быть обосновано клинически. Врач также должен учитывать индивидуальные особенности пациента, включая его готовность к регулярным инъекциям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и непереносимостью статинов инклизирин становится прорывным решением. Его пролонгированное действие и высокая безопасность не только улучшают приверженность к лечению, но и существенно снижают риск нежелательных явлений у коморбидных больных. Внедрение этого препарата в клиническую практику открывает новые возможности персонализированного подхода к коррекции кардиоваскулярного риска.

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

Информация об авторах

И.В. Лекарева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [✉ doctorlekareva@mail.ru](mailto:doctorlekareva@mail.ru)

А.Л. Емельянова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; alemelianova@yandex.ru

А.Р. Бабаева – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; arbabaeva@list.ru

Статья поступила: в редакцию 20.02.2025; одобрена после рецензирования: 16.05.2025; принята к публикации: 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

I.V. Lekareva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [✉ doctorlekareva@mail.ru](mailto:doctorlekareva@mail.ru)

A.L. Emelyanova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; alemelianova@yandex.ru

A.R. Babaeva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; arbabaeva@list.ru

The article was submitted 20.02.2025; approved after reviewing 16.05.2025; accepted for publication 19.05.2025.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 г. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.

2. Storoes E.S., P.D. Thompson, Corsini A., Vladutiu G.D., Raal F.J., Ray K.K. et al. Statin – associated muscle symptoms. *European Heart Journal*. 2015;36 (17):1012–1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.

3. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Зборовский С.Р., Сулиман Ю.В. Статин-ассоциированные мышечные симптомы: эпидемиология, факторы риска, механизмы развития и лечебная тактика. *Кардиология*. 2019;59(5S):4–12. doi: 10.18087/cardio.2522.

4. Ray K.K., Wright R.S., Kallend D., Koenig W., Leiter L.A., Raal F.J. et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1507–1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.

5. Khan S.A., Naz A., Qamar Masood M., Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2020;134:69–73. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018.

6. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *European Heart Journal*. 2023;44(39):4043–4140. doi: 10/1093/eurheartj/ehad195.

Критические акушерские состояния в Волгоградском регионе: о чем говорят цифры?

Н.И. Свиридова¹✉, Л.В. Ткаченко¹, Т.А. Веровская², Т.В. Складановская¹,
А.Л. Шкляр¹, Т.И. Костенко¹, И.А. Гриценко¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский областной клинический перинатальный центр № 2, Волгоград, Россия

Аннотация. В статье представлены результаты мониторинга случаев критических акушерских состояний (КАС) в соответствии с Регламентом мониторинга КАС в Российской Федерации (РФ), полученные на основании анализа данных Регистра КАС вертикально-интегрированной медицинской информационной системы по профилям «Акушерство и гинекология» (ВИМИС «АКиНЕО»), а также итоги аудита 591 случая near miss, обусловленных тяжелыми акушерскими осложнениями у женщин без летального исхода, идентифицированных по группам органной дисфункции, на основе диагностических критериев ВОЗ (2011) из числа случаев КАС. Анализ проведен с целью поиска путей снижения и профилактики материнской смертности в Волгоградской области. Представлена характеристика групп КАС, зарегистрированных в медицинских организациях Волгограда и Волгоградской области I, II, III уровня акушерско-гинекологического профиля. В структуре КАС преобладали группы «акушерская патология», «экстрагенитальная патология» и «септические осложнения». Наибольшее число случаев КАС зарегистрировано в группе «экстрагенитальная патология». В ходе анализа определены основные нозологии, приводящие к развитию КАС. По результатам данного анализа, возможно определить основные пути профилактики и снижения частоты возникновения случаев near miss и материнской смертности на основе совершенствования современной модели внутреннего контроля качества медицинской помощи родовспомогательных учреждений, аудита случаев near miss, а также внедрения в практику как медицинских, так и организационно-методических, в том числе телекоммуникационных и других технологий, направленных на повышение профессиональных компетенций. Таким образом, мониторинг случаев КАС и аудит случаев near miss позволяет провести детальную оценку характера и качества медицинской помощи с целью улучшения исходов беременности.

Ключевые слова: мониторинг и аудит maternal near miss, критические акушерские состояния, КАС, едва не умершие женщины, материнская смертность

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Critical obstetric conditions in the Volgograd region: What do the numbers say?

N.I. Sviridova¹✉, L.V. Tkachenko¹, T.A. Verovskaya², T.V. Skladanovskaya¹,
A.L. Shklyar¹, T.I. Kostenko¹, I.A. Gritsenko¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd regional clinical perinatal center No. 2, Volgograd, Russia

Abstract. The article presents the results of monitoring cases of critical obstetric conditions (COC) in accordance with the Regulations for monitoring COC in the Russian Federation (RF), obtained on the basis of the analysis of the COC Registry data of the vertically integrated medical information system for the profiles of “Obstetrics and Gynecology” (VIMIS “AKiNEO”), as well as the results of the audit of 591 near miss cases caused by severe obstetric complications in women without a fatal outcome, identified by organ dysfunction groups, based on the diagnostic criteria of WHO (2011) from among COC cases. The analysis was conducted in order to find ways to reduce and prevent maternal mortality in the Volgograd region. The characteristics of COC groups registered in medical organizations of Volgograd and the Volgograd region of I, II, III levels of obstetric and gynecological profile are presented. In the structure of CAS, the following groups prevailed: “obstetric pathology”, “extragenital pathology” and “septic complications”. The greatest number of CAS cases was registered in the “extragenital pathology” group. The analysis identified the main nosologies leading to the development of CAS. Based on the results of this analysis, it is possible to determine the main ways of preventing and reducing the incidence of near miss cases and maternal mortality based on improving the modern model of internal quality control of medical care in maternity institutions, audit of near miss cases, as well as the introduction into practice of both medical and organizational-methodological, including telecommunication and other technologies aimed at improving professional competencies. Thus, monitoring of CAS cases and audit of near miss cases allows for a detailed assessment of the nature and quality of medical care in order to improve pregnancy outcomes.

Keywords: monitoring and audit of maternal near miss, critical obstetric conditions, COC, women who nearly died, maternal mortality

Показатель материнской смертности является важным критерием деятельности акушерско-гинекологической службы, и это один из наиболее важных интегративных критериев оценки социально-экономических, экологических, политических факторов, воздействующих на состояние здоровья населения. Согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2011) и информационного письма Минздрава России (2021) при оценке службы родовспоможения применяют анализ случаев критических акушерских состояний (КАС) – near miss – «почти потерянных» или «едва не умерших»^{1, 2, 3, 4}. near miss – это пациентки с органной дисфункцией или недостаточностью, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационное отделение, которые погибли бы при отсутствии проведения соответствующего лечения [1]⁵. Материнские случаи near miss определяются как случаи женщин, близких к смерти из-за осложнений, возникших во время беременности, родов и в течение 42 дней после родов, но выживших [1]. Убедительно показано, что аудит случаев, «близких к потере матерей» (maternal near miss), и материнской смертности способствует оптимизации оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам, а также принятию эффективных управленческих решений по их профилактике как на региональном уровне, так и в масштабах государства [1, 2]⁶. При оценке случаев тяжелой материнской заболеваемости необходимо проводить синхронный анализ КАС и случаев материнской смертности с обозначением причин, способствующих снижению материнской смертности. Анализ должен касаться как общего числа критических акушерских состояний (near miss и случаев материнской смертности), так и ведущих причин материнской смертности: акушерских кровотечений, преэклампсии, сепсиса, экстрагенитальных заболеваний.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Поиск путей снижения и профилактики материнской смертности в Волгоградской области.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Отбор медицинской документации для конфиденциального аудита проводился по критериям состояния near miss (КАС), рекомендованным Методическим письмом МЗ РФ №15-4/383 от 11.03.2021 г. «О методических подходах к оценке и анализу критических состояний (nearmiss) на основании критериев ВОЗ» (письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 марта 2021 года № 15-4/383). С этой целью все критические акушерские состояния, предусмотренные Порядком оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н, и Регламентом мониторинга критических акушерских состояний в Российской Федерации (письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18.01.2021 № 154/66, приложения № 1, 2), распределялись по группам органной дисфункции на основе диагностических критериев ВОЗ (2011 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Соотношение материнской смертности (МС) к КАС (near miss) в России составляет 1 : 80; Южном федеральном округе – 1 : 71. В Волгоградском регионе в 2022 г. – 1 : 62; в 2023 г. – 1 : 46,5; в 2024 г. – 1 : 66. Другими исследователями показано, что это соотношение существенно различается по странам и регионам и составляет: в США – 1 : 70; в Китае – 1 : 38; в Бразилии – 1 : 55 [1].

Согласно докладу Климова В.А. «Материнская смертность и критические акушерские состояния в Российской Федерации 2024–2025 гг.» на XXXI Всероссийском Конгрессе 4–6 марта 2024 г., в 2024 г. в Российской Федерации зарегистрировано 10 502 случая КАС, в ЮФО – 1 059 случаев (далее в статье используются данные из доклада – *Ред.*). Анализ структуры КАС в Волгоградском регионе за период с 2021 по 2024 г. демонстрирует рост (в 2,3 раза) зарегистрированных случаев КАС.

¹ World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health. 2011. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44692/9789241502221_eng.pdf?sequence=1 (accessed: 23.07.2021).

² О методических подходах к оценке и анализу критических состояний (near miss) на основании критериев ВОЗ. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 марта 2021 года № 15-4/383. URL: http://zkpcchita.ru/wp-content/uploads/2021/08/Pismo-MZ-RF_KAS_near_miss_11.03.2021.pdf (дата обращения: 15.08.2021).

³ World Health Organization. Targets and strategies for ending preventable maternal mortality. Consensus statement. World Health Organization, Geneva; 2014. URL: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/consensusstatement/en/ (accessed: 23.07.2021).

⁴ World Health Organization. Strategies toward ending preventable maternal mortality (EPMM). World Health Organization, Geneva; 2015. URL: [https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/advisory-groups/quality-of-care/strategies-toward-ending-preventablematernal-mortality-\(epmm\).pdf?sfvrsn=a31dedb6_2](https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/advisory-groups/quality-of-care/strategies-toward-ending-preventablematernal-mortality-(epmm).pdf?sfvrsn=a31dedb6_2) (accessed: 23.07.2021).

⁵ World Health Organization. Conducting a maternal near-miss casereviewcycle at hospital level. Manual with practical tools. WHO Regional Office for Europe; 2016. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/324390/NMCR-manual-en.pdf (accessed: 23.07.2021).

⁶ Аудит критических акушерских состояний в Российской Федерации в 2016 году. Методическое письмо. Утверждено МЗ РФ 23 октября 2017 года №15-4/10/2-7340. URL: <https://docs.cntd.ru/document/556168785> (дата обращения: 23.07.2021).

Анализ структуры уровня оказания помощи пациенткам с КАС в Волгоградском регионе за период 2021–2024 г. показал, что развитие КАС в стационарах 1-го уровня уменьшилось в 1,7 раза, что свидетельствует о своевременной маршрутизации пациенток высокой группы риска осложнений. При этом обращает на себя внимание практически равное количество случаев КАС на 2-м и 3-м уровнях в 2021 г. В то время как к 2024 г. это соотношение изменилось и составило 1 : 3,4 (число случаев оказания помощи на 3-м уровне увеличилось в 3,4 раза) (рис. 1, 2).

По данным проведенного анализа наиболее уязвимым возрастом для развития КАС в Волгоградском регионе является возраст 31–40 лет (рис. 3).

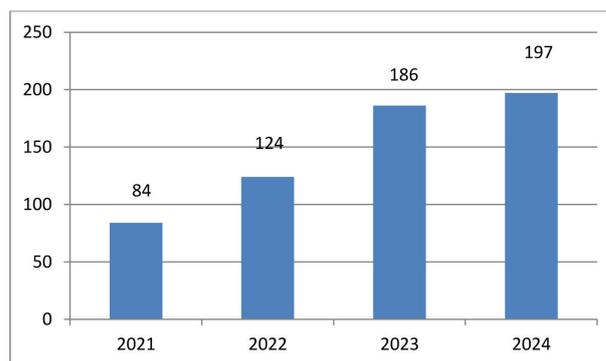


Рис. 1. Количество случаев КАС, зарегистрированных в Волгоградском регионе за период с 2021 по 2024 г.

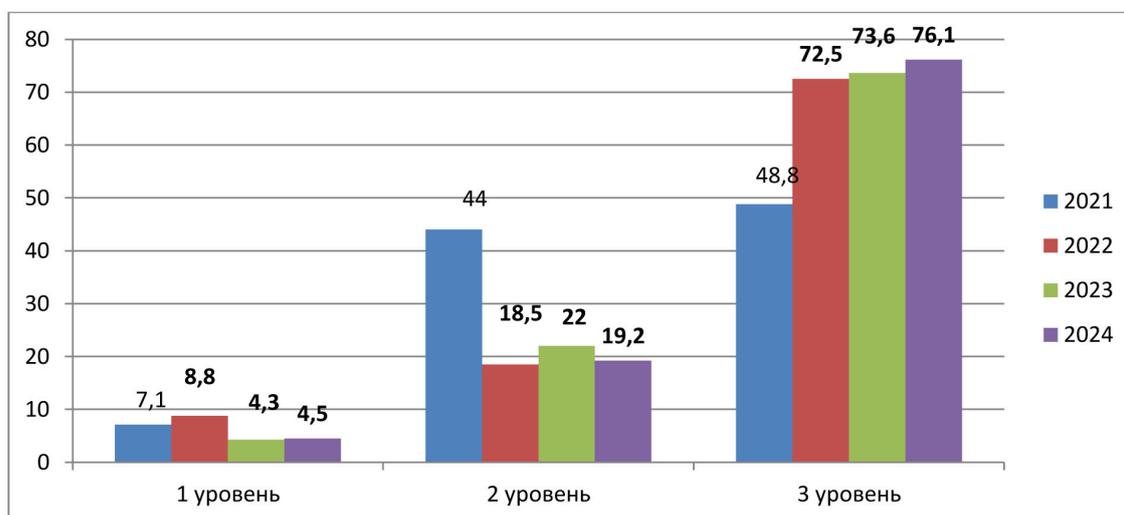


Рис. 2. Оказание помощи пациенткам с КАС в Волгоградском регионе по уровням медицинской помощи, %

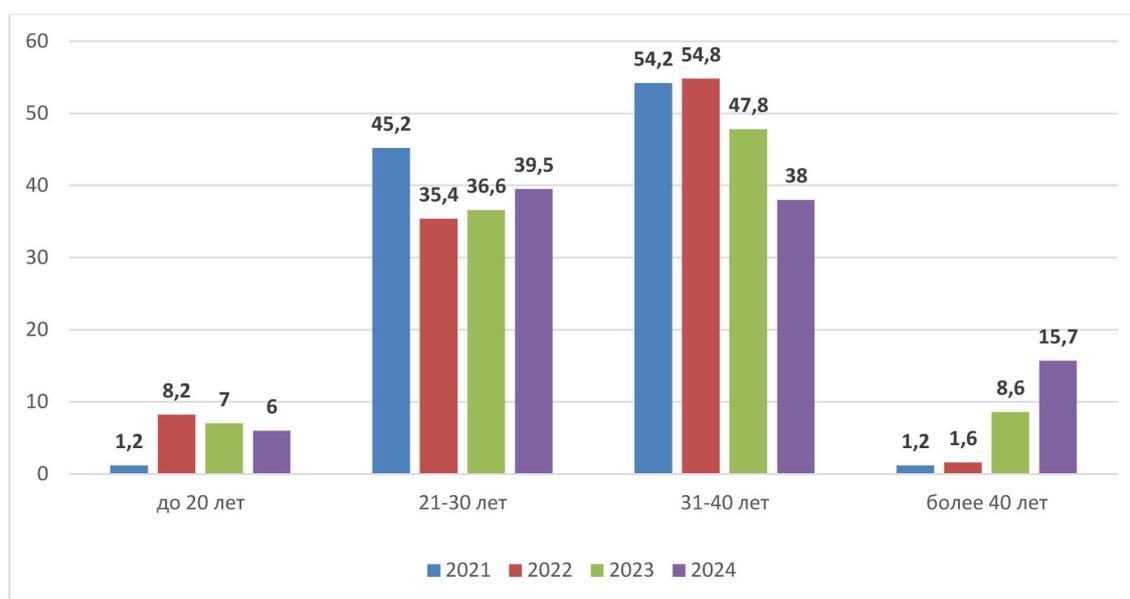


Рис. 3. Возраст пациенток, зарегистрированных в КАС, %

Согласно анализу, наиболее уязвимым для развития критической ситуации является срок беременности менее 22 и более 34 недель (рис. 4). Необходимость в выезде

бригады АДКЦ, согласно полученным данным, за период с 2021 по 2024 г. уменьшилась в 1,8 раза за счет концентрации пациенток с КАС в учреждениях 3-го уровня (рис. 5).

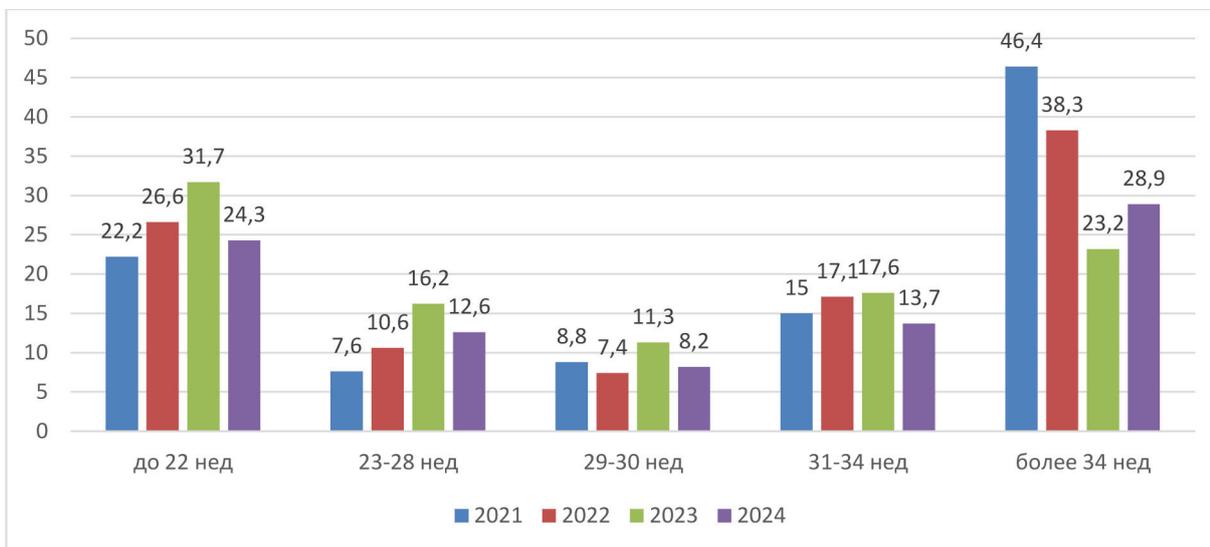


Рис. 4. Распределение пациенток по сроку беременности, %

Ведущим критерием КАС в Российской Федерации в 2024 г. продолжает оставаться преэклампсия, кровопотеря более 1000 мл и /или продолжающееся кровотечение, декомпенсированная соматическая патология [9] (рис. 6).

При анализе основных причин развития критической акушерской ситуации в Волгоградском регионе доминирует экстрагенитальная патология, число которой увеличивается с каждым годом (в 1,9 раза за период 2021–2024 гг.).

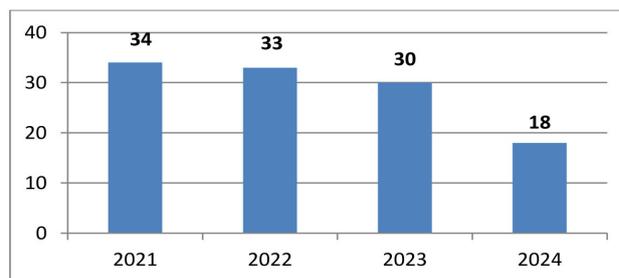


Рис. 5. Выезд консультативной бригады АДКЦ, %

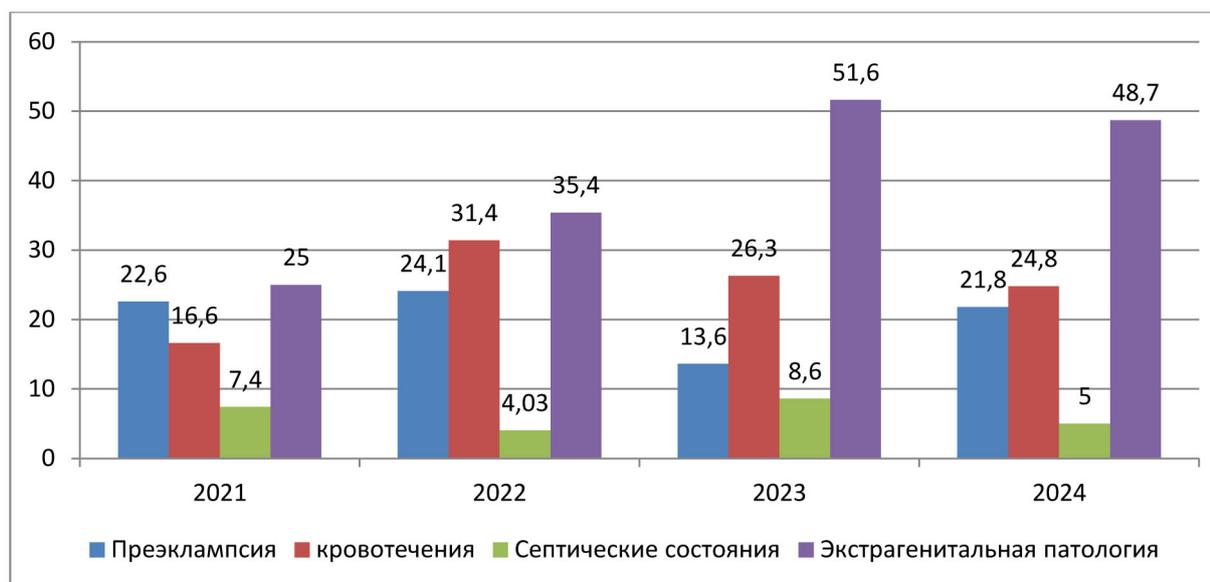


Рис. 6. Причины КАС, %

Полученные данные четко демонстрируют, что основная доля развития критических акушерских ситуаций в нозологии «экстрагенитальная патология» приходится на патологию желудочно-кишечного тракта (27,2 %), анемии тяжелой степени (5,7 %), ОНМК (4,1 %), рвоту беременных (3,8 %), эпилепсию (3,5 %). Данные причины КАС управляемы при проведении адекватной предгравидарной подготовки, мультидисциплинарном подходе к коррекции экстрагенитальной патологии.

Данные анализа демонстрируют увеличение в 2023 г. в 3,1 раза случаев септических осложнений, зарегистрированных в КАС по сравнению с 2022 г. (рис. 7). Однако при анализе системы уровневой оказания помощи обращает на себя внимание, что большее число критических акушерских ситуаций по поводу септических осложнений, регистрируется на 3-м уровне оказания помощи, что соответствует приказу о маршрутизации. Однако эти же данные подтверждают рост случаев септических осложнений и это, несомненно, требует анализа конкретных ситуаций.

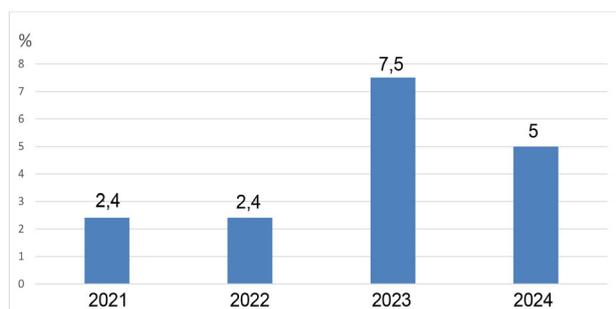


Рис. 7. «Сепсис» как причина КАС в Волгоградском регионе, %

В структуре преобладающими причинами развития септических осложнений являются акушерские причины, и в меньшей степени экстрагенитальная патология в соотношении 14 : 5 случаям. За период с 2021 по 2024 г. зарегистрированных случаев материнской смертности в результате сепсиса нет, что говорит о своевременной диагностике и лечении данной фатальной патологии с соблюдением клинических рекомендаций и мультидисциплинарного подхода.

Тяжелая преэклампсия продолжает оставаться в числе одной из ведущих причин КАС. За период с 2021 по 2024 г. четкой тенденции к уменьшению процента развития данной критической акушерской ситуации нет (рис. 8). Несомненным резервом снижения КАС и МС являются своевременная профилактика развития крайне тяжелых форм преэклампсии, адекватная тактика ведения тяжелой преэклампсии у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями, своевременная маршрутизация пациенток с преэклампсией в стационары третьей группы.

Стабильным остается процент кровотечений как причина КАС (рис. 9).

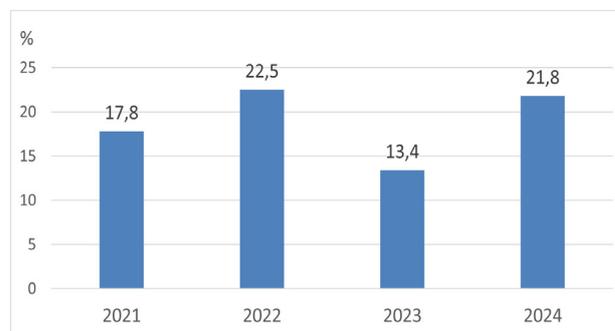


Рис. 8. «Преэклампсия» как причина КАС в Волгоградском регионе, %

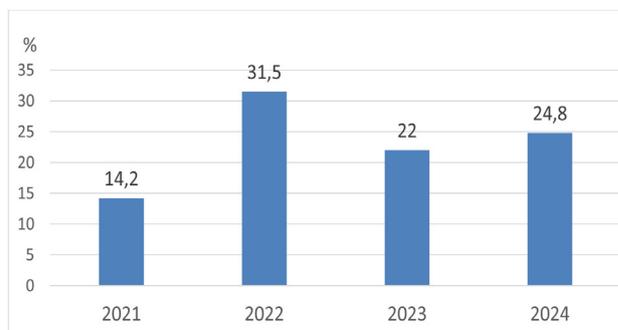


Рис. 9. «Акушерские кровотечения» как причина КАС в Волгоградском регионе, %

Анализ структуры акушерских кровотечений по уровням оказания помощи демонстрирует значительное снижение количества развившихся акушерских кровотечений на 1-м уровне (в 3,4 раза меньше в 2024 г. по сравнению с 2022 г.), что свидетельствует о тщательном анализе и выделении высокой группы риска пациенток, требующих своевременной маршрутизации на более высокий уровень оказания помощи. Процент кровотечений на 2-м и 3-м уровне, приведших к развитию КАС, остается практически одинаковым (рис. 10).

Частота риска развития акушерского кровотечения возрастает с увеличением срока беременности, а именно это срок более 34 недель беременности. Наиболее уязвимыми в отношении акушерских кровотечений продолжают оставаться родильницы в раннем послеродовом периоде, что диктует необходимость адекватной профилактики акушерских кровотечений, адекватного наблюдения за родильницей, персонализированного подхода к выяснению причины кровотечения и определения его характера, тщательной оценки объема и темпа кровопотери для четкого соблюдения клинического протокола.

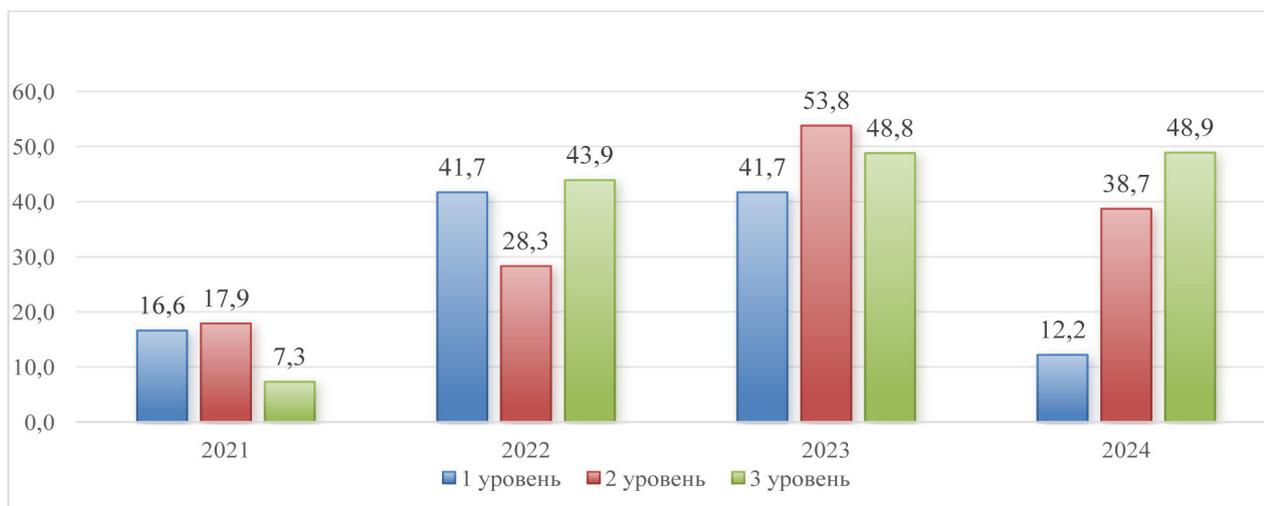


Рис. 10. «Акушерские кровотечения» как причина КАС в Волгоградском регионе за период с 2021 по 2024 г. в зависимости от уровня оказания помощи

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ структуры и причин случаев КАС позволяет оценить систему организационных и лечебных мероприятий в действии, выявить региональные проблемы службы родовспоможения и изыскать дополнительные ресурсы для снижения материнской заболеваемости и смертности. В регионе усовершенствована система акушерско-гинекологической службы. Внедрен мониторинг пациенток с критическими акушерскими состояниями. Ежедневно клинические случаи разбираются в оперативном режиме с участием всех заинтересованных лиц, включая администрацию учреждений. Лечение беременных с соматической патологией осуществляется по системе «Уровень +» (внесены изменения в приказы по маршрутизации беременных, рожениц и родильниц по профилю «акушерство и гинекология», а также по профилям соматической патологии). Проводится ежедневный мониторинг беременных в стационарах неакушерского профиля (хирургия, урология, неврология, инфекции и т. п.), в том числе многопрофильных стационарах 3-го уровня. В регионе налажено информационное взаимодействие «поликлиника – женская консультация», что обеспечивает преемственность в наблюдении пациенток репродуктивного возраста с тяжелой соматической патологией. Налажено информационное взаимодействие при возникновении критических акушерских ситуаций. На базе регионального телемедицинского центра внедрена система телеконсультаций «врач – врач», проводятся виртуальные обходы в районных больницах с привлечением главных внештатных специалистов региона. Ежедневно службой «Регионального консультативного центра» проводится параллельный мониторинг пациенток, находящихся на койках реанимации и интенсивной терапии по региону. Открыта централизованная лаборатория для быстрой микробиологии. Внедрен расчет

риска преэклампсии, преждевременных родов в рамках 1-го скрининга Astraia и жесткий контроль выполнения профилактических мероприятий. Организована приоритетная медицинская эвакуация беременных. Обеспечен максимальный выход на телемедицинские консультации с ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения. На базе кафедры акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского образования ВолгГМУ разработаны и внедрены программы повышения квалификации с применением образовательных технологий, которые позволяют приобрести или усовершенствовать практический опыт с помощью искусственно созданной ситуации в интерактивной модели, аналогичной профессиональной.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мурашко М.А., Сухих Г.Т, Пугачев П.С., Филиппов О.С., Артемова О.Р., Шешко Е.Л. и др. Международный и российский опыт мониторинга критических акушерских состояний. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:5–11. doi: 10.18565/aig.2021.3.5-11.
2. Белокрыницкая Т.Е., Иоцефсон С.А., Лига В.Ф., Анохова Л.И., Белозерцева Е.П., Хавень Т.В. и др. Аудит случаев «near miss» в Забайкальском крае в 2014 году. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015;2:137–141.

REFERENCES

1. Murashko M.A., Sukhikh G.T, Pugachev P.S., Filippov O.S., Artemova O.R., Sheshko E.L. et al. International and Russian experience in monitoring maternal near-miss cases. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021;3:5–11. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2021.3.5-11.
2. Belokrinitskaya T.E., Iozefson S.A., Liga V.F., Anokhova L.I., Belozertseva E.P., Haven T.V. et al. Audit of the “near miss” cases in transbaikal region in 2014 year. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*. 2015;2:137–141. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Наталья Ивановна Свиридова – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; n.i.sviridova@yandex.ru

Людмила Владимировна Ткаченко – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; tkachenko.fuv@mail.ru

Татьяна Александровна Веровская – главный врач, Волгоградский областной клинический перинатальный центр № 2, главный внештатный акушер-гинеколог Комитета здравоохранения Волгоградской области, Волгоград, Россия; vokpc2@volganet.ru

Татьяна Валериевна Складановская – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; yanechka2000@yandex.ru

Алексей Леонидович Шкляр – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, заместитель главного врача, Волгоградский областной клинический перинатальный центр № 2, Волгоград, Россия; vokpc2@yandex.ru

Татьяна Ивановна Костенко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kostenko.ti@mail.ru

Ирина Анатольевна Грищенко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; irina-gritsenko@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 09.04.2025; одобрена после рецензирования 13.05.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Natalia I. Sviridova – MD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; n.i.sviridova@yandex.ru

Lyudmila V. Tkachenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgogradsky State Medical University, Volgograd, Russia; tkachenko.fuv@mail.ru

Tatiana A. Verovskaya – Chief Physician, Volgograd Regional Clinical Perinatal Center No. 2, Chief out-of-staff obstetrician-gynecologist of the Volgograd Region Health Committee, Volgograd, Russia; vokpc2@volganet.ru

Tatiana V. Skladanovskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State University State Medical University, Volgograd, Russia; yanechka2000@yandex.ru

Alexey L. Shklyar – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Deputy Chief Physician, Volgograd Regional Clinical Perinatal Center No. 2, Volgograd, Russia; vokpc2@yandex.ru

Tatiana I. Kostenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kostenko.ti@mail.ru

Irina A. Gritsenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; irina-gritsenko@yandex.ru

The article was submitted 09.04.2025; approved after reviewing 13.05.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Иммунофенотипическая характеристика экспрессии ИЛ-6 в коре головного мозга стареющих крыс при сахарном диабете и его фармакологической коррекции

А.В. Смирнов, А.И. Джукеева ✉, М.Р. Экова, В.Э. Пустынников, Д.А. Бакулин,
Н.С. Болухов, А.А. Похлебин, И.Н. Тюренков

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Исследование посвящено изучению уровня и локализации экспрессии интерлейкина-6 (ИЛ-6) в коре головного мозга, у которых в возрасте 12 мес. был смоделирован сахарный диабет 1-го типа (СД1) и в 18 мес. в течение 4 недель вводились ГАМК (аминалон) и сукцикард (композиция фенотропила с янтарной кислотой). Методом иммуногистохимического анализа выявлено, что экспрессия ИЛ-6 в моторной и ретроспленальной коре у крыс с СД1 по сравнению с интактными животными была выше. У животных с СД1, которым вводили исследуемые соединения (сукцикард и аминалон), экспрессия ИЛ-6 была меньше, что может быть обусловлено их влиянием на процессы нейровоспаления и выраженность диабетической энцефалопатии. Цель исследования. Охарактеризовать экспрессию ИЛ-6 в коре головного мозга крыс 19-месячного возраста с диабетической энцефалопатией, получающих в течение 4 недель аминалон и сукцикард.

Ключевые слова: сахарный диабет, ИЛ-6, кора головного мозга, нейровоспаление, аминалон, сукцикард

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 24-25-00247.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-159-164>

Immunophenotypic characteristics of IL-6 expression in the cerebral cortex of aging rats with diabetes mellitus and its pharmacological correction

A.V. Smirnov, A.I. Dzhukeeva ✉, M.R. Ekova, V.E. Pustynnikov, D.A. Bakulin,
N.S. Bolokhov, A.A. Pokhlebin, I.N. Tyurenkov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The study is devoted to studying the level and localization of interleukin-6 (IL-6) expression in the cerebral cortex of children aged 12 months. Type 1 diabetes mellitus (DM1) was modeled and at 18 months of age, GABA (aminalon) and succicard (a composition of phenotropil with succinic acid) were administered for 4 weeks. Immunohistochemical analysis revealed that IL-6 expression in the motor and retrosplenial cortex was higher in rats with DM1 compared with intact animals. In animals with DM 1, which were injected with the studied compounds (succicard and aminalon), IL-6 expression was lower, which may be due to their effect on neuroinflammation processes and the severity of diabetic encephalopathy. The purpose of the study: To characterize the expression of IL-6 in the cerebral cortex of 19-month-old rats with diabetic encephalopathy treated with aminalon and succicard for 4 weeks.

Keywords: diabetes mellitus, IL-6, cerebral cortex, neuroinflammation, aminalon, succicard

Funding: The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation grant № 24-25-00247.

Сахарный диабет (СД) представляет собой нарастающую глобальную эпидемию XXI века, ставшую серьезной угрозой для здравоохранения, требующую большого внимания и инновационных решений в области разработки лекарственных препаратов. В России официально зарегистрировано более 5 млн человек с данным заболеванием, но эпидемиологические исследования показывают, что реальное число больных в 2 раза больше. Разработка эффективных методов лечения СД является одной из наиболее важных и сложных задач современной медицины [1].

Одним из наиболее распространенных нарушений функции головного мозга при СД является диабетическая энцефалопатия. У пациентов, страдающих СД, был обнаружен повышенный уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), что подтверждает связь между воспалением и СД в данной группе больных [2].

Интерлейкин-6 обладает разнонаправленным действием: с одной стороны, является важным провоспалительным цитокином, с другой – участвует в дифференцировке олигодендроцитов и в восстановлении периферических нервов, действуя в качестве

нейротрофического фактора. Это разнообразие эффектов IL-6 связано с особенностями его взаимодействия с рецепторами [3].

Рецептор IL-6 представляет собой высокоорганизованный сигнальный комплекс, состоящий из двух ключевых субъединиц. Первая – это α -цепь (IL-6R), обладающая способностью специфически взаимодействовать с молекулой IL-6 и обеспечивающая ее первичное распознавание. Вторая – трансмембранный гликопротеин gp130, выполняющий функцию универсального сигнального медиатора, транслирующего активационные сигналы внутрь клетки. Активация IL-6-зависимого сигнального пути может реализовываться, как минимум, двумя механизмами, из которых классический путь включает взаимодействие IL-6 с мембранно-связанной формой IL-6R, что инициирует последующий внутриклеточный каскад трансдукции сигнала [4]. Важным звеном инициации воспалительного процесса является активация ядерного транскрипционного фактора NF- κ B, регулирующего экспрессию генов, ответственных за экспрессию и продукцию провоспалительных цитокинов и формирующих хроническое воспаление и нейродегенеративные изменения [5].

При классическом пути передачи сигнала от внеклеточного IL-6 через рецептор IL-6R на поверхности нейрона внутрь клетки обеспечивается нейропротекторное действие за счет ускорения синаптической пластичности, активации глутаматэргической передачи. В отношении нейротрансмиссии IL-6 влияет на интенсивность дофаминэргической и серотонинэргической передач в гиппокампе и фронтальной коре [6].

В то же время существует и другой механизм, называемый транс-сигнализацией. Он заключается в том, что растворимый вариант IL-6R (sIL-6R) может связываться с IL-6 во внеклеточном пространстве. Это взаимодействие приводит к образованию комплекса IL-6/sIL-6R, который затем активирует gp130, инициируя тем самым сигнальные пути в клетках [4]. Экспериментальные исследования показывают, что в патогенезе хронических воспалительных заболеваний ключевую роль играет именно транс-сигнализация [7].

В одном из исследований ИГХ анализ показал, что наиболее выраженная экспрессия IL-6 и IL-6R была обнаружена в поврежденных нейронах, когда gp130 был диффузно выражен почти во всех типах клеток. Большинство деформированных клеток IL-6/IL-6R⁺ были помечены нейрональными, а не астроцитарными маркерами, что указывает на нейрональную линию [8].

ГАМК-эргическая система рассматривается как перспективная мишень для поиска подходов к профилактике осложнений СД. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) оказывает ингибирующее влияние на NF- κ B и опосредовано на IL-6 через несколько механизмов. Кроме того, ГАМК усиливает антиоксидантную защиту через транскрипционный фактор Nrf2, который подавляет активацию NF- κ B [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Охарактеризовать экспрессию IL-6 в коре головного мозга крыс 19-месячного возраста с диабетической энцефалопатией, получающих в течение 4 недель аминалон и сукцикард.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование было выполнено на 30 белых беспородных крысах-самках, достигших 12-месячного возраста на начало эксперимента и 19-месячного возраста на время забора мозга для исследований. Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным 12-часовым циклом дня и ночи при температуре воздуха (20 ± 2) °C, влажности 40–60 %, свободным доступом к воде и пище.

Для изучения отдаленных последствий влияния СД 1-го типа (СД1) на кору головного мозга, моделирование СД1 проводили в течение 6 мес (до 18 мес.). Было произведено однократное введение растворенного в цитратном буфере (0,1 М, pH 4,5) стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 60 мг/кг после 48-часовой пищевой депривации внутрибрюшинно. В исследование были включены животные с уровнем тощаковой (отсутствие корма в течение 4 ч до измерения) гликемии $\geq 15,0$ ммоль/л. Контроль гликемии был произведен через 3 дня и 6 мес. (на момент 18 мес.) после инъекции стрептозотоцина. Исследуемое производное ГАМК, сукцикард, вводили перорально в течение 30 дней в дозе 50 мг/кг (до 19 мес.). Группе препарата сравнения вводили аминалон (1000 мг/кг). Группе негативно-контроля вводили физиологический раствор (крысы с СД без лечения). В качестве позитивного контроля использовали крыс без СД (интактных) того же возраста, той же партии животных. После курсового лечения исследуемыми соединениями у наркотизированных хлоргидратом животных был произведен забор образцов тканей коры головного мозга.

Головной мозг был фиксирован в течение 24 ч в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4). После чего образцы тканей головного мозга обезвоживали и заливали в парафин по общепринятой гистологической методике. Выявление IL-6 проводили с помощью ИГХ исследования с использованием первичных антител к белку IL-6 в соответствии с инструкциями производителя, (разведение 1 : 50) (Affinity Biosciences, China) и визуализирующей системы LSAB Kit (DAKO, Glostrup, Denmark). Определяли относительную площадь, занимаемую иммунопозитивным материалом в моторной коре, с использованием программы ZEN 1.1.2.0 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany). Гистологические срезы фотографировали цифровой камерой AxioCam 305 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) на базе микроскопа AxioImager A2 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с использованием объективов $\times 20$, $\times 40$.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и аналитической статистики с применением программного обеспечения Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). Для каждого показателя определяли значения медианы (Me) и интерквартильного диапазона (IQR).

Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Распределение количественных показателей оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Краскела – Уоллиса и апостериорного критерия Данна. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке результатов ИГХ исследования коры 19-месячных крыс без СД (интактных) была выявлена слабая равномерная экспрессия ИРМ IL-6 во всех слоях первичной и вторичной соматосенсорных областях коры головного мозга. В моторной, а также ретроспленальной коре была обнаружена цитоплазматическая экспрессия IL-6 в перикарионах нейронов от слабой до умеренной степени. У отдельных животных отмечалось наличие умеренной экспрессии IL-6 в базальных отделах коры. Преимущественно экспрессия ИРМ IL-6 определялась в цитоплазме неповрежденных нейронов, реже в нейрופиле. В группе животных с экспериментальным СД1 без лечения наблюдалось увеличение выраженности экспрессии ИРМ IL-6 от умеренной до выраженной степени в сравнении с группой 19-месячных животных без СД. Характер экспрессии схож с характером экспрессии у 19-месячных животных без СД. Цитоплазматическая экспрессия ИРМ IL-6 также наблюдалась в моторной и ретроспленальной коре, локализация ИРМ IL-6 определялась в перикарионах нейронах пирамидного, внутреннего зернистого, ганглиозного слоев и в микроглии. В группах фармакокоррекции сукцикардом и аминалоном в сравнении с группой животных с СД1 без лечения наблюдалось снижение выраженности экспрессии во всех областях коры головного мозга, а в базальных отделах вплоть до исчезновения ИРМ IL-6 (рис. 1–4).

У интактных крыс относительная площадь ИРМ IL-6 в моторной коре составила 3,24 % (1,18–6,67), в группе СД1 – 10,43 % (5,71–13,66), что продемонстрировало достоверное повышение относительной площади ИРМ IL-6 на 7,19 % в группе СД1 ($p < 0,001$). В группе фармакокоррекции аминалоном относительная площадь ИРМ составила 6,51 % (4–11,5) что достоверно ниже значений площади ИРМ IL-6 в группе СД1 на 3,91 % ($p < 0,001$). В группе сукцикарда относительная площадь ИРМ IL-6 составила 4,43 % (2,41–8,88), что достоверно ниже значений площади ИРМ IL-6 в группе СД1 на 6 % ($p < 0,001$).

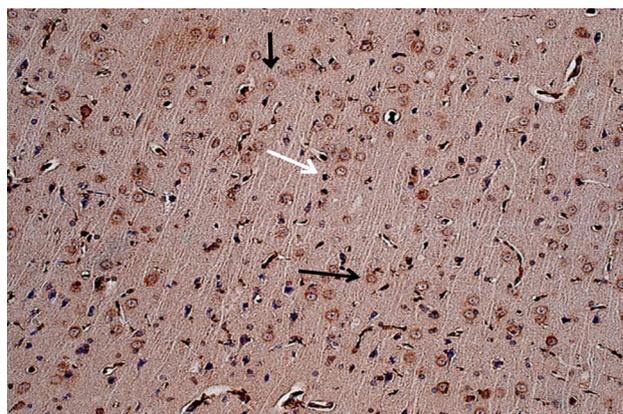


Рис. 1. Интактное животное – цитоплазматическая экспрессия ИРМ от слабой до умеренной степени. Иммуногистохимическое исследование, антитела против IL-6. Увеличение $\times 200$. Черные стрелки – экспрессия в неповрежденных нейронах. Белые стрелки – экспрессия в нейрופиле

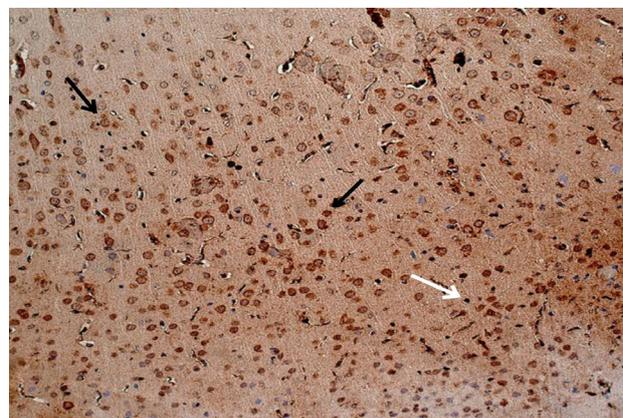


Рис. 2. Животное с СД1 без лечения (физраствор) – выраженная экспрессия ИРМ IL-6. Иммуногистохимическое исследование, антитела против IL-6. Увеличение $\times 200$. Черные стрелки – экспрессия в неповрежденных нейронах. Белые стрелки – экспрессия в нейрופиле

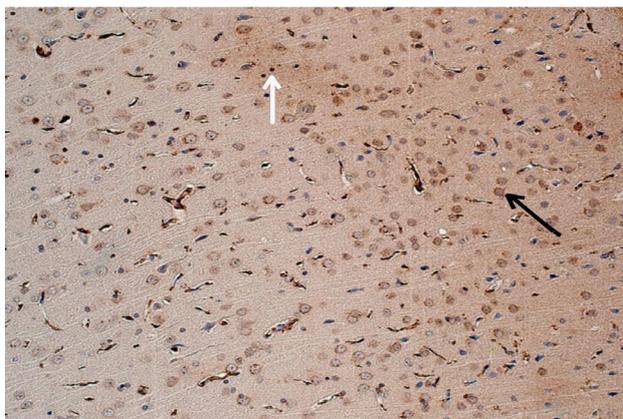


Рис. 3. Животное с СД1 (лечение – аминалон) – от слабой до умеренной экспрессия ИРМ IL-6. Иммуногистохимическое исследование, антитела против IL-6. Увеличение $\times 200$. Черные стрелки – экспрессия в неповрежденных нейронах. Белые стрелки – экспрессия в нейрופиле

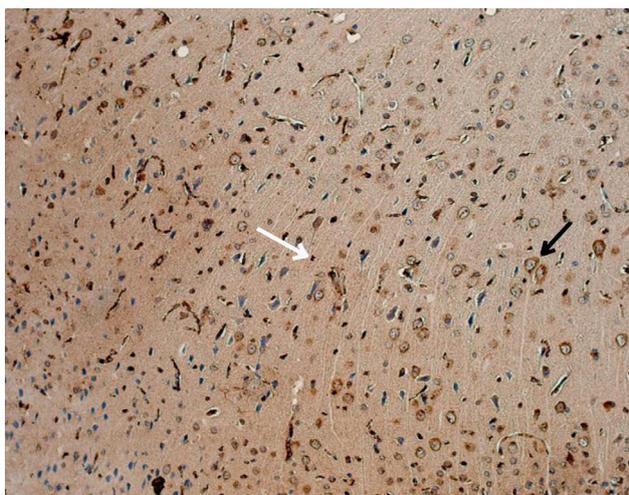


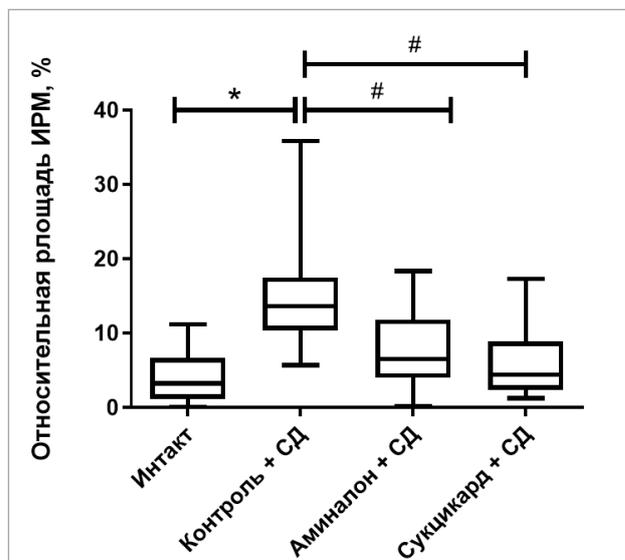
Рис. 4. Животное с СД1 (лечение – сукцикард) – от слабой до умеренной экспрессия ИРМ IL-6. Иммуногистохимическое исследование, антитела против IL-6. Увеличение $\times 200$. Черные стрелки – экспрессия в неповрежденных нейронах. Белые стрелки – экспрессия в нейрофилах

В ретроспленальной коре у интактных крыс относительная площадь ИРМ IL-6 составила 16,6 % (14,3–20). В группе СД1 – 23,9 % (21,1–27,4), что было достоверно выше, чем у интактных животных на 6,51 % ($p < 0,001$). В группе аминалона – 19,1 % (17,8–21,9) и в группе сукцикарда – 20,6 % (20,4–24,5), что демонстрирует снижение экспрессии IL-6, на 4,15 % ($p < 0,001$) и 2,65 % ($p < 0,001$) соответственно, при введении исследуемых соединений животным с сахарным диабетом.

В группах фармакокоррекции аминалоном и сукцикардом мы наблюдали уменьшение выраженности экспрессии IL-6, а в базальных отделах коры, вплоть до исчезновения. Преимущественная локализация ИРМ IL-6 так же, как и в группе животных без СД, наблюдалась в нейронах (рис. 5, 6).

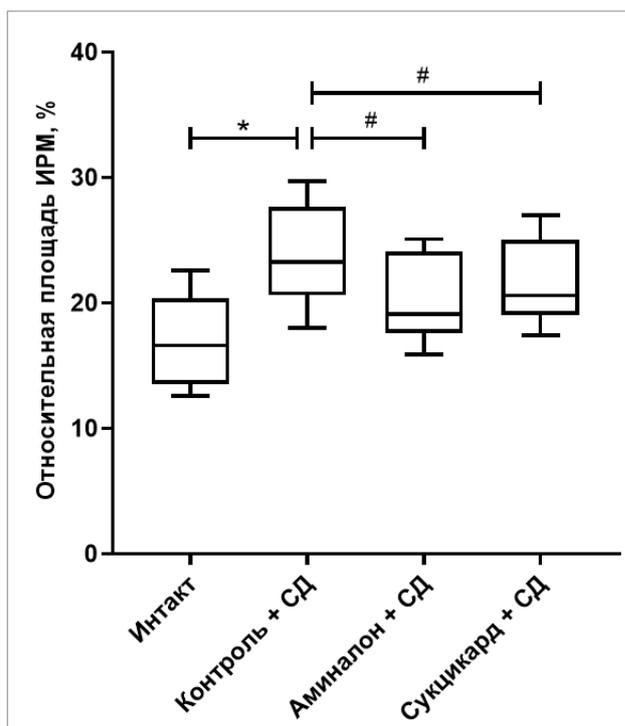
Обнаруженное нами увеличение экспрессии ИРМ IL-6 в перикарионах нейронов в группе животных с СД без лечения в моторной и ретроспленальной коре головного мозга свидетельствует о развившемся нейровоспалении.

В головном мозге грызунов при старении определяется повышение экспрессии IL-6 [4], наши данные подтверждают наличие экспрессии IL-6 в перикарионах нейронов и их отростках в группе 19-месячных животных без СД. СД, по-видимому, усугубляет эти возрастные изменения, приводя к повышенной экспрессии IL-6. Наиболее выраженные изменения наблюдались в моторной и ретроспленальной коре во всех исследуемых группах. Для более точного понимания роли IL-6 в данном контексте необходимо дальнейшее изучение путей его передачи сигнала.



* Различия между группами СД1 и интакта статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,01$; # различия между группами СД1, аминалона и сукцикарда статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,01$.

Рис. 5. Динамика изменения относительной площади IL-6-иммунореактивного материала в моторной коре головного мозга



* Различия между группами СД1 и интакта статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,01$; # различия между группами СД1, аминалона и сукцикарда статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,01$.

Рис. 6. Динамика изменения относительной площади IL-6 иммунореактивного материала в ретроспленальной коре головного мозга

Использование аминалона и сукцикарда в качестве фармакологической коррекции приводило к снижению экспрессии IL-6 в перикарионах нейронов моторной и ретроспленальной коры 19-месячных животных с СД по сравнению с группой животных с СД без лечения, что может отражать способность ГАМК и ее производных воздействовать на процессы нейровоспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило значительное увеличение экспрессии ИРМ IL-6 преимущественно в перикарионах нейронов пирамидного, внутреннего зернистого, ганглиозного слоев моторной и ретроспленальной коры головного мозга стареющих крыс с экспериментальным СД1, что подтверждает развитие нейровоспаления при длительной гипергликемии. У животных с СД1, получавших аминалон и сукцикард, содержание иммунопозитивного материала при использовании антител против IL-6 было достоверно меньше, чем у животных с СД1 без лечения. Полученные данные свидетельствуют о лечебном патоморфозе экспериментального СД при использовании производных ГАМК, уменьшении признаков нейровоспаления в коре головного мозга и перспективности исследуемых соединений для дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221.
2. Tylutka A, Walas Ł., Zembron-Lacny A. Level of IL-6, TNF, and IL-1β and age-related diseases: a systematic review and

meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2024;15. doi: 10.3389/fimmu.2024.1330386.

3. Kummer K. K., Zeidler M., Kalpachidou T., Kress M. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function. *Cytokine*. 2021;144:155582. doi: 10.1016/j.cyt.2021.155582.

4. Kang S., Narazaki M., Metwally H., Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *The Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(5):e20190347. doi: 10.1084/jem.20190347.

5. Смирнов А. В., Тюренков И. Н., Бисинбекова А.И., Бакулин Д.А. Особенности экспрессии Nf-kb во внутреннем пирамидном слое моторной коры крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2024;22(4):130–135. doi: 10.19163/1994-9480-2024-21-4-130-135.

6. Roohi E., Jaafari N., Hashemian F. On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos? *Journal of Neuroinflammation*. 2021;18(1):45. doi: 10.1186/s12974-021-02100-7.

7. Xu S., Deng K.-Q., Lu C., Fu X., Zhu Q., Wan Sh. et al. Interleukin-6 classic and trans-signaling utilize glucose metabolism reprogramming to achieve anti- or pro-inflammatory effects. *Metabolism*. 2024;155:155832. doi: 10.1016/j.metabol.2024.155832.

8. Bobbo V.C., Engel D.F., Jara C.P., Mendes N.F., Haddad-Tovoli R., Prado Th.P. et al. Interleukin-6 actions in the hypothalamus protects against obesity and is involved in the regulation of neurogenesis. *Journal of Neuroinflammation*. 2021;18(1):192. doi: 10.1186/s12974-021-02242-8.

9. Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Velikorodnaya Y.I. et al. Pancreatic β-cell protective effect of novel GABA derivatives in rats with type 2 diabetes. *Research Results in Pharmacology*. 2023;9(3):59–70.

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

Информация об авторах

Алексей Владимирович Смирнов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; alexeysmirnov.volgmgmu@gmail.com

Айслу Ильнуровна Джукеева – ассистент кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; aandsm08@mail.ru

Мария Рафаэлевна Экова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, научный сотрудник, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; maria.ekova@mail.ru

Владислав Эдуардович Пустынников – ассистент кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; Pustynnikov.volgmed@gmail.com

Дмитрий Александрович Бакулин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mbfdoc@gmail.com

Никита Сергеевич Болохов – аспирант кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; neekit.main@gmail.com

Александр Андреевич Похлебин – аспирант кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; spohlebin12340@mail.ru

Иван Николаевич Тюренков – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fibfuv@mail.ru

Статья поступила в редакцию 13.01.2025; одобрена после рецензирования 21.04.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alexey V. Smirnov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; alexeysmirnov.volggmu@gmail.com

Aislū I. Dzhukeeva – Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ aandm08@mail.ru;

Maria R. Ekova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Researcher, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; maria.ekova@mail.ru

Vladislav E. Pustynnikov – Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Pustynnikov.volgmed@gmail.com

Dmitry A. Bakulin – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mbfdoc@gmail.com

Nikita S. Bolokhov – Postgraduate student at the Department of Pharmaceutical Business Organization, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; neekit.main@gmail.com

Alexander A. Pokhlebin – Postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Business Organization, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; spohlebin12340@mail.ru

Ivan N. Tyurenkov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fibfuv@mail.ru

The article was submitted 13.01.2025; approved after reviewing 21.04.2025; accepted for publication 19.05.2025.

Особенности поведения самок крыс при иммуномодуляции

В.Д. Винникова , А.В. Клименко, О.С. Пак, С.С. Перцов

Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий, Москва, Россия

Аннотация. Целью исследования явилось изучение изменений ориентировочно-исследовательской активности, уровня тревожности, пищевого и питьевого поведения самок крыс в разные сроки после иммуномодуляции. **Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 22 самках крыс Вистар. Иммуномодуляцию осуществляли препаратом «Иммунофан», который вводили подкожно на 3, 5, 7, 9 и 11-е сутки наблюдений. Изучение поведения в приподнятом крестообразном лабиринте, а также измерение количества потребляемого корма и жидкости проводили на 1, 13-е и 26-е сутки. Тестирование в открытом поле осуществляли на 2, 14-е и 27-е сутки. **Результаты.** Введение иммунофана сопровождается формированием тревожно-подобного поведения у крыс в относительно ранние сроки, но снижением тревожности на позднем этапе наблюдений. Животные, получавшие иммунофан, характеризуются увеличением исследовательской активности и подавлением пищевого поведения к окончанию опытов.

Ключевые слова: самки крыс, иммунофан, тревожность, ориентировочно-исследовательское поведение, пищевое и питьевое поведение

Финансирование: исследование выполнено в рамках госзадания № 122040500027-7.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-165-169>

Features of behavior of female rats under condition of immunomodulation

V.D. Vinnikova , A.V. Klimenko, O.S. Pak, S.S. Pertsov

Federal Research Center For Innovator And Emerging Biomedical And Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

Abstract. Aim: The aim of the study was to investigate changes in orienting and exploratory activity, anxiety level, eating and drinking behavior of female rats at different times after immunomodulation. **Materials and methods:** The experiments were performed on 22 female Wistar rats. Immunomodulation was carried out with the preparation Immunofan, which was administered subcutaneously on the 3, 5, 7, 9 and 11th days of observation. Behavioral studies in the elevated plus maze, as well as measurement of the amount of feed and liquid consumed were carried out on the 1, 13 and 26th days. Testing in the open field was carried out on the 2, 14th and 27th days. **Results:** Immunofan administration is accompanied by the formation of anxiety-like behavior in rats in relatively early terms, but by a decrease in anxiety at the late stage of observation. Animals receiving Immunofan are characterized by an increase in exploratory activity and suppression of eating behavior by the end of the experiments.

Keywords: female rats, Immunofan, anxiety, orienting and exploratory behavior, feeding and drinking behavior

Funding: The study was carried out within the framework of the state task No. 122040500027-7.

Иммунная система играет важную роль в поддержании гомеостаза организма, а реализация нейроиммунных взаимодействий является неотъемлемым аспектом регуляции физиологических функций [1]. Установлено, что цитокины и другие иммунные медиаторы способны проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать модулирующее влияние на нейроэндокринные процессы, что, в свою очередь, может изменять функциональное состояние центральной нервной системы [2].

Изменение иммунного статуса млекопитающих находит отражение в их поведенческих реакциях, включая исследовательскую активность, тревожно-подобное и пищевое поведение [3]. Сведения об иммунных механизмах, опосредующих изменения поведения живот-

ных в разных условиях, остаются противоречивыми. В исследовании М.А. Самотруевой и соавт. (2011) показано, что иммуносупрессия у крыс сопровождается снижением физической активности и ростом тревожности [4]. В то же время R. Dantzer и соавт. (2008) отмечают сходные изменения поведения грызунов при иммуностимуляции, включая уменьшение двигательной активности и усиление тревожных реакций [5]. Аналогичные результаты получены в исследованиях пищевого поведения: выявлено, что иммуноактивный препарат «Иммунофан» усиливает пищедобывательное поведение млекопитающих [6]. С другой стороны, системное введение крысам липополисахарида приводит к уменьшению потребления корма и воды [7].

Несмотря на высокую актуальность изучения влияния изменений иммунного статуса на физиологические функции млекопитающих, большинство исследований проводится на самцах для исключения неизбежного воздействия циклических колебаний уровня гормонов, характерных для особей женского пола [8]. Именно это обуславливает необходимость оценки особенностей физиологических реакций у самок млекопитающих, опосредованных разнообразными эндокринными и иммунными механизмами.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение характера изменений ориентировочно-исследовательской активности, уровня тревожности, пищевого и питьевого поведения самок крыс в разные сроки после иммуномодуляции.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 22 половозрелых самках крыс Вистар, масса тела в начале опытов – $(258,4 \pm 22,2)$ г. Эксперименты одобрены комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол № 3 от 21 февраля 2024 года). Опыты проводили в соответствии с требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных. После доставки из питомника «Столбовая» крысы проходили 14-дневную адаптацию и содержались в стандартных условиях вивария.

Иммуномодуляцию осуществляли препаратом «Иммунофан» (ООО НПП «Бионокс», Россия), который вводили подкожно в объеме 0,4 мл на 3, 5, 7, 9 и 11-е сутки наблюдений в область холки [9]. Животных случайным образом распределяли на 2 экспериментальные группы: группа 1, контроль ($n = 10$) – интактные крысы; группа 2 ($n = 12$) – особи, получавшие иммунофан. Для оценки уровня тревожности крыс применяли тест «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ, 5 мин) с регистрацией латентного периода выхода с центральной площадки, общего времени нахождения и количества заходов в закрытые или открытые рукава, числа свешиваний с установки, количества вертикальных стоек. Ориентировочно-исследовательское поведение крыс изучали в тесте «открытое поле» (ОП, 5 мин); регистрировали латентный период первого движения и выхода в центр установки, время груминга, а также число пересеченных периферических и центральных секторов, периферических и центральных вертикальных стоек, исследованных объектов. Суточное потребление животными пищи и воды оценивали в автоматизированной системе Phenomaster (TSE Systems GmbH, Германия). Физиологические показатели крыс изучали по следующей схеме: ПКЛ → метаболические клетки → ОП. Регистрацию указанных выше параметров осу-

ществляли в исходном состоянии, а также на 13-е и 26-е сутки (ПКЛ и метаболические клетки), 14-е и 27-е сутки (ОП) эксперимента.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программ Statistica 12.0 и Microsoft Office Excel 2021. Поскольку распределение данных отличалось от нормального (тест Шапиро – Уилка), для оценки меж- и внутригрупповых различий использовали U -критерий Манна-Уитни и t -критерий Уилкоксона соответственно. Числовые данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q1; Q3). Принятый уровень статистической значимости отличий составлял $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исходном состоянии межгрупповые различия количества потребляемого крысами корма и воды, а также показателей поведения в использующихся тестах не выявлены.

При изучении поведения крыс в тесте ПКЛ получены следующие результаты (табл. 1). По сравнению с исходным состоянием к 13-м и 26-м суткам опытов крысы из группы 1 демонстрировали уменьшение времени нахождения в закрытых рукавах лабиринта на 17,7 % ($p = 0,043$) и 48,9 % ($p = 0,043$) соответственно. В указанные сроки у животных из группы 2 статистически значимые внутригрупповые отличия по показателям поведения в ПКЛ по сравнению с исходными значениями не выявлены. Необходимо отметить, что к 26-м суткам исследования число вертикальных стоек у особей, получавших иммунофан, было в 3,1 раза больше ($p = 0,036$) по сравнению с таковым на 13-е сутки наблюдений. Животные из группы 2 не посещали открытые рукава лабиринта в исходном состоянии и на 13-е сутки, но демонстрировали такую форму поведения к 26-м суткам эксперимента. При сравнении значений на 26-е и 13-е сутки обнаружены статистически значимые внутригрупповые различия ($p = 0,03$) для числа заходов (1,0 ед.) и времени нахождения в открытых рукавах (27,8 с).

На 13-е сутки наблюдений особи с инъекциями иммунофана, в отличие от контрольных крыс, характеризовались меньшим количеством заходов в закрытые рукава ПКЛ, но большим временем пребывания в них. Межгрупповая разница составила 2,0 ($p = 0,016$) и 1,3 раза ($p = 0,004$) соответственно. На данном этапе крысы, получавшие иммуномодулятор, не посещали открытые рукава ПКЛ. Таким образом, количество заходов и время нахождения в открытых рукавах у особей из группы 2 отличались от значений в контрольной группе ($p < 0,03$). Число свешиваний с установки у животных с введением иммунофана было в 2,4 раза меньше, чем у интактных крыс ($p = 0,028$). К окончанию наблюдений – на 26-е сутки – статистически значимые межгрупповые различия анализируемых параметров не выявлены.

Таблица 1

Поведенческие показатели крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» на различных этапах эксперимента (Me [Q1; Q3])

Этап наблюдений	Группа	Латентный период выхода с центральной площадки, с	Время нахождения в рукавах, с		Количество заходов рукава, п		Количество свешиваний, п	Количество стоек п
			закрытых	открытых	закрытых	открытых		
1-е сут.	1	17,0 (4,0; 30,0)	239,5 (220,85; 277,85)	0 (0; 22,0)	5,0 (4,0; 6,0)	0,0 (0; 1,75)	9,5 (7,5; 12,0)	13,0 (11,25; 16,5)
	2	10,0 (5,75; 24,5)	249,9 (212,1; 276,6)	0 (0; 38,2)	4,5 (2,0; 5,25)	0 (0; 1,25)	5,5 (0,0; 7,0)	9,0 (4,5; 15,25)
13-е сут.	1	6,0 (5,0; 7,0)	194,2 (184,6; 198,9) [#]	19,6 (14,0; 54,3)	7,0 (6,0; 7,0)	2,0 (1,0; 4,0)	11,0 (8,0; 12,0)	12,0 (9,0; 15,0)
	2	15,0 (7,0; 32,0)	257,8 (251,3; 260,9) ^{^^}	0,0 (0,0; 8,3) [^]	3,0 (2,25; 3,75) [^]	0,0 (0,0; 0,75) [^]	4,5,0 (3,25; 5,75) [^]	4,5 (1,25; 9,2)
26-е сут.	1	12 (8,0; 14,0)	139,3 (132,9; 203,0) [#]	80,0 (21,4; 80,8)	4,0 (4,0; 6,0)	2 (1,0; 2,0)	11,0 (6,0; 12,0)	8,0 (7,0; 10,0)
	2	12,0 (7,5; 16,5)	222,3 (183,5; 253,45)	27,8 (22,1; 41,3) ^{&}	5,0 (4,25; 5,0)	1,0 (1,0; 1,75) ^{&}	7,0 (3,25; 9,25)	14,0 (10,5; 16,0) ^{&}

Примечание: здесь и далее [#]*p* < 0,05 по сравнению с исходным состоянием; [^]*p* < 0,05 и ^{^^}*p* < 0,01 по сравнению с группой 1; [&]*p* < 0,05 по сравнению с 13-ми сутками.

Следовательно, крысы контрольной группы демонстрируют прогрессивное снижение тревожности в динамике наблюдений. В условиях иммуномодуляции уровень тревожности животных возрастает в относительно ранние сроки, но затем нормализуется и не отличается от контрольных значений в поздние сроки после введения иммунофана.

Полученные данные согласуются с результатами исследований В. Fahey и соавт. [10], продемонстрировавшими, что введение интерферона-альфа условно здоровым животным приводит к увеличению периода нахождения в закрытых рукавах и к уменьшению времени, проведенного в открытых рукавах лабиринта. Выявленная нами нормализация

показателей поведения крыс в ПКЛ к 26-м суткам после введения иммунофана дополняет сведения о том, что формирование тревожноподобного поведения при изменении функциональной активности иммунной системы носит исключительно временный характер [11].

Результаты изучения пищевого и питьевого поведения крыс представлены в табл. 2. Статистически значимые межгрупповые различия объема потребляемой жидкости и корма в разные сроки исследования не обнаружены. На 26-е сутки количества корма, потребляемого животными из группы с иммуномодуляцией, было на 29,7 % (*p* = 0,028) меньше по сравнению со значениями на 13-е сутки исследования.

Таблица 2

Показатели пищевого и питьевого поведения крыс на различных этапах эксперимента (г, Me [Q1; Q3])

Этап эксперимента	Группа	Количество потребляемой жидкости	Количество потребляемой пищи
1-е сутки	1	43,65 (37,77; 47,05)	8,41 (6,69; 8,9)
	2	41,99 (19,45; 55,83)	11,06 (7,79; 12,14)
13-е сутки	1	42,3 (36,7; 47,39)	9,01 (7,8; 11,28)
	2	45,32 (33,37; 53,9)	12,81 (9,76; 14,23)
26-е сутки	1	40,12 (34,6; 43,9)	7,02 (6,78; 7,55)
	2	42,3 (36,7; 47,39)	9,01 (7,8; 11,28) ^{&}

В предыдущих исследованиях показано, что иммунофан нормализует цитокиновый профиль сыворотки крови у животных с метаболическими нарушениями [12]. Цитокины активируют анорексигенные факторы гипоталамуса, снижая активность нейропептида Y, что

приводит к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела [13]. Однако полученные нами результаты иллюстрируют тенденцию к большему потреблению корма животными, получавшими иммунофан, по сравнению с интактными крысами. Обнаруженный

факт согласуется с данными о том, что введение иммунофана приводит к значительному увеличению объема потребляемого корма у млекопитающих [6]. Наблюдающиеся противоречия могут быть обусловлены различиями применяемых экспериментальных моделей и требуют дальнейших исследований.

При изучении поведения крыс в тесте ОП получены следующие данные (табл. 3). У интактных крыс и особей, получавших иммунофан, латентный период первого движения при повторных тестированиях уменьшался по сравнению с исходным значением: к 14-м суткам – на 87,5 и 73,3 % ($p = 0,043$) соответственно; к 27-м суткам наблюдений – на 66,6 % ($p = 0,043$) и на 83,3 % ($p = 0,028$) соответственно. Крысы контрольной группы на 14-е сутки эксперимента демонстрировали снижение числа исследованных объектов на 54,5 % по сравнению с исходным значением ($p = 0,043$). У особей с введением иммуномодулятора на 27-е сутки наблюдений число периферических стоек увеличилось в 2,1 раза ($p = 0,045$) по сравнению с таковым на 14-е сутки. Межгрупповые различия параметров поведения животных в ОП в разные сроки эксперимента не обнаружены.

кам – на 87,5 и 73,3 % ($p = 0,043$) соответственно; к 27-м суткам наблюдений – на 66,6 % ($p = 0,043$) и на 83,3 % ($p = 0,028$) соответственно. Крысы контрольной группы на 14-е сутки эксперимента демонстрировали снижение числа исследованных объектов на 54,5 % по сравнению с исходным значением ($p = 0,043$). У особей с введением иммуномодулятора на 27-е сутки наблюдений число периферических стоек увеличилось в 2,1 раза ($p = 0,045$) по сравнению с таковым на 14-е сутки. Межгрупповые различия параметров поведения животных в ОП в разные сроки эксперимента не обнаружены.

Таблица 3

Поведенческие показатели крыс в тесте «открытое поле» на различных этапах эксперимента (Me [Q1; Q3])

Этап наблюдений	Группа	Латентный период, с		Время грумिंगа, с	Количество пересеченных секторов, n		Количество периферических стоек, n	Количество исследованных объектов, n
		первого движения	выхода в центр		периферических	центральных		
1-е сутки	1	6,0 (3,5; 8,0)	0 (0; 0)	0,5 (0; 2,0)	72,0 (52,75; 79,25)	0 (0; 0)	13,5 (11,0; 16,0)	10,5 (8,5; 11,75)
	2	6,0 (4,75; 11,25)	0 (0; 24,75)	2,0 (0,75; 4,5)	72,0 (62,25; 81,25)	0 (0; 2,25)	11,0 (9,0; 14,5)	8,5 (7,5; 10,25)
14-е сутки	1	1,0 (1,0; 1,0) #	0 (0; 35,0)	3,0 (1,0; 5,0)	64,0 (63,0; 65,0)	0 (0; 1,0)	12,0 (10,0; 12,0)	5,0 (4,0; 7,0) #
	2	2,0 (1,25; 2,75) #	0 (0; 0)	1,0 (0; 2,75)	76,5 (69,75; 82,5)	0 (0; 0)	6,5 (6,0; 10,0)	7,0 (7,0; 7,0)
27-е сутки	1	1,0 (1,0; 2,0) #	0 (0; 17,0)	1,0 (0; 2,75)	58,0 (50,0; 60,0)	0 (0; 1,0)	12,0 (11,0; 13,0)	9,0 (8,0; 13,0)
	2	1,0 (1,0; 1,0) #	2,0 (0; 13,75)	0,5 (0; 1,75)	81,5 (58,5; 84,25)	0,5 (0; 1,75)	13,5 (9,75; 15,75)+	9,0 (8,75; 9,0)

* $p < 0,05$ по сравнению с 14-ми суткам.

Выявленные нами изменения поведения крыс контрольной группы в ОП – снижение латентного периода первого движения и уменьшение количества исследованных объектов – могут быть вызваны тем, что тестирование в данной обстановке является слабой стрессорной нагрузкой для грызунов [14]. Наблюдаемое в динамике опытов увеличение числа периферических стоек у особей с иммуномодуляцией косвенно указывает на снижение уровня тревожности животных. По-видимому, выраженность стрессогенного воздействия значительно снижается при неоднократном помещении крыс в ОП, что связано с процессами адаптации и привыкания к этим экспериментальным условиям. Высказанное предположение находит подтверждение в результатах ранее проведенных исследований [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение иммунофана самкам крыс сопровождается формированием тревожноподобного поведения в относительно ранние сроки эксперимента, но сни-

жением тревожности на позднем этапе наблюдений. Особи, получавшие указанный иммуномодулятор, характеризуются увеличением исследовательской активности и подавлением пищевого поведения к окончанию опытов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Guo L., Zhu L. Multiple Roles of Peripheral Immune System in Modulating Ischemia/Hypoxia-Induced Neuroinflammation. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;8. doi: 10.3389/fmolb.2021.752465.
2. Guyon A., Massa F., Rovère C., Nahon, J. How cytokines can influence the brain: A role for chemokines? *Journal of Neuroimmunology*. 2008;198:46–55. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.04.009.
3. Mahanti S., Majhi A., Chongdar S., Kundu K., Dutta K., Basu A. et al. Increased resistance of immobilized-stressed mice to infection: Correlation with behavioral alterations. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013;28:115–127. doi: 10.1016/j.bbi.2012.11.001.
4. Samotrujeva M., Teplyi D., Tyurenkov I., Luzhnova S. Changes in Psychoemotional Status in Conditions of Suppressed

Immunogenesis in Mice and Rats. Correction of Impairments with GABA-Positive Agents. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2011;41:491–494. doi: 10.1007/s11055-011-9442-5.

5. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., Johnson R.W., Kelley K.W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9(1):46–56. doi: 10.1038/nrn2297

6. Weiler U., Götz M., Schmidt A., Otto M., Müller S. Influence of sex and immunocastration on feed intake behavior, skatole and indole concentrations in adipose tissue of pigs. *Animal: an international journal of animal bioscience*. 2013;7(2):300–308. doi: 10.1017/S175173111200167X.

7. Lugarini F., Hrupka B.J., Schwartz G., Plata-Salamán C.R., Langhans W. A role for cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide-induced anorexia in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2002;283(4):R862–R868.

8. Prendergast B.J., Onishi K.G., Zucker I. Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;40:1–5. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.001.

9. Кашенко С.А., Золотаревская М.В. Органометрические показатели селезенки белых крыс после введения им циклофосфана и имунофана. *Мир медицины и биологии*. 2010;1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/organometricheskie-pokazateli-selezenki-belyh-krys-posle-vvedeniya-im-tsiklofosfana-i-imunofana>.

10. Fahey B., Hickey B., Kelleher D., O'Dwyer A.M., O'Mara S.M. The widely-used anti-viral drug interferon-alpha induces depressive- and anxiogenic-like effects in healthy rats. *Behavioural Brain Research*. 2007;182(1):80–87. doi: 10.1016/j.bbr.2007.05.005.

11. Yang E.-J., Rahim M.A., Griggs E., Iban-Arias R., Pasinetti G.M. Transient anxiety-and depression-like behaviors are linked to the depletion of Foxp3-expressing cells via inflammasome in the brain. *PNAS Nexus*. 2023;2(8):251. doi: 10.1093/pnasnexus/pgad25.

12. Shakhov A., Sashnina L., Yerina T. Effect of immunotropic drugs on cytokine status of hypotrophic calves during the colostric period. *Russian Agricultural Sciences*. 2015;41:399–402. doi: 10.3103/S1068367415050183.

13. Guijarro A., Laviano A., Meguid M.M. Hypothalamic integration of immune function and metabolism. *Progress in Brain Research*. 2006;153:367–405. doi: 10.1016/S0079-6123(06)53022-5.

14. Перцов С.С. Мелатонин в системных механизмах эмоционального стресса. М.: Издательство РАМН, 2011. 232 с.

15. Zhou J., Li L. Effect of single or repeated restraint stress on the behavior and the brain monoamines neurotransmitters in rats. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*. 2008;17:772–774. doi: 10.3760/CMA.J.ISSN.1005-8559.2008.09.002.

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

Информация об авторах

Валерия Дмитриевна Винникова – ведущий инженер лаборатории системных механизмов эмоционального стресса и боли, Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия; vinnikova_vd@academpharm.ru

Алексей Владимирович Клименко – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории системных механизмов эмоционального стресса и боли, Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия; klimenko_av@academpharm.ru

Ольга Сергеевна Пак – младший научный сотрудник лаборатории системных механизмов эмоционального стресса и боли, Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия; pak_os@academpharm.ru

Сергей Сергеевич Перцов – доктор медицинских наук, член-корреспондент Российской академии наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор Научно-исследовательского института нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия; pertsov_ss@academpharm.ru

Статья поступила в редакцию 30.04.2025; одобрена после рецензирования 14.05.2025; принята к 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Valeria D. Vinnikova – Leading Engineer at the Laboratory of Systemic Mechanisms of Emotional Stress and Pain, Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia; vinnikova_vd@academpharm.ru

Aleksey V. Klimenko – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Systemic Mechanisms of Emotional Stress and Pain, Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia; klimenko_av@academpharm.ru

Olga S. Pak – Junior Researcher at the Laboratory of Systemic Mechanisms of Emotional Stress and Pain, Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia; pak_os@academpharm.ru

Sergey S. Pertsov – Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of the P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia; pertsov_ss@academpharm.ru

The article was submitted 30.04.2025; approved after reviewing 14.05.2025; accepted for publication 19.05.2025.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Научная статья

УДК 616.03

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-170-173>

Клинический анализ применения препаратов артикаинового ряда в стоматологической практике у детей 1–4 лет

Родион Александрович Кудрин ✉, Ирина Валерьевна Фоменко, Александр Николаевич Тимошенко

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Введение. Местные анестетики на основе артикаина повсеместно используются у детей до 4 лет для обезболивания. Однако применение данных препаратов не регламентировано официальными документами в связи с недостаточностью клинических данных. **Материалы и методы.** Обследовано 126 детей в возрасте 1–4 лет по поводу кариеса зубов и его осложнений. Проведен сравнительный клинический анализ эффективности действия местных анестетиков на основе артикаина и лидокаина во время стоматологического приема. **Результаты.** Показан ряд преимуществ использования Артикаина у детей 1–4 лет, рассмотрена фармакодинамика и фармакокинетика данного препарата в сравнении с аналогами. Разработаны практические тесты на основе болевой шкалы, позволяющие легко определять степень чувствительности к боли и глубину местной анестезии на стоматологическом приеме у детей 1–4 лет. **Вывод.** Продемонстрирована более высокая эффективность использования препаратов на основе артикаина (ультракаин, артикаин) в качестве местного обезболивающего средства на стоматологическом приеме у детей до 4 лет по сравнению с лидокаином.

Ключевые слова: артикаин, лидокаин, болевой порог, местная анестезия у детей, критерии эффективности местной анестезии

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-170-173>

Clinical analysis of the use of articaine-type drugs in dental practice in children 1–4 years old

Rodion A. Kudrin ✉, Irina V. Fomenko, Alexander N. Timoshenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Introduction: Articaine-based local anesthetics are widely used for pain relief in children under 4 years of age. However, the use of these drugs is not regulated by official documents due to insufficient clinical data. **Materials and methods:** 126 children aged 1–4 years were examined for dental caries and its complications. A comparative clinical analysis of the effectiveness of local anesthetics based on Articaine and Lidocaine during dental treatment was performed. **Results:** A number of advantages of using Articaine in children 1–4 years old are shown, the pharmacodynamics and pharmacokinetics of this drug in comparison with analogues are considered. Practical tests based on the pain scale have been developed that make it easy to determine the degree of sensitivity to pain and the depth of local anesthesia at a dental appointment in children 1–4 years old. **Conclusion:** A higher efficiency of using Articaine-based drugs (Ultracaine, Articaine) as a local anesthetic at a dental appointment in children under 4 years of age compared with Lidocaine has been demonstrated.

Keywords: articaine, lidocaine, pain threshold, local anesthesia in children, criteria for the effectiveness of local anesthesia

ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных аспектов Порядка оказания медицинской помощи детям со стоматологическими заболеваниями является адекватная анестезия [1, 2]. Вместе с тем в качестве важнейшей анатомо-физиологической особенности зубочелюстного аппарата у детей рассматривается быстрое поражение глубоких слоев дентина с развитием пульпита, алгоритм

лечения которого предписывает обязательную местную анестезию [3, 4, 5]. В настоящее время в арсенале стоматолога имеется достаточно широкий спектр местных анестетиков, которые отличаются между собой по показателям глубины анестезии, степени вазоконстрикции, уровня распределения, связывания с альбуминами плазмы, а также токсичности и аллергенности [6].

© Кудрин Р.А., Фоменко И.В., Тимошенко А.Н., 2025
© Kudrin R.A., Fomenko I.V., Timoshenko A.N., 2025

Наиболее эффективными по перечисленным выше параметрам являются местные анестетики артикаинового ряда. Поскольку данные препараты относятся к анестетикам амидного типа, они блокируют потенциал-зависимые натриевые каналы в нейронах, приводя к обратимому угнетению передачи потенциала действия по нервным волокнам [3]. Артикаин имеет низкий коэффициент диссоциации в кислой среде, что позволяет использовать его в очагах воспаления, а отсутствие вазодилатации и высокая степень связывания с альбуминами плазмы снижают скорость всасывания препарата и предупреждают развитие системного токсического эффекта [6]. Полуразпад артикаина происходит за 20 минут, в течение которых плазменные эстеразы гидролизуют действующее вещество с образованием Артикаиновой кислоты, не обладающей системной токсичностью [6, 7]. Далее метаболиты артикаина удаляются из организма почками, а период полувыведения препарата составляет 25 минут [6]. Артикаин проникает гистоплацентарно и практически не выводится с молоком, что делает его препаратом выбора при лечении пациентов в период лактации [4].

У детей младшего возраста челюстно-лицевая область более васкуляризирована, чем у взрослых. Поэтому любой препарат, не обладающий сосудосуживающим эффектом, быстро всасывается в кровь с развитием системного токсического действия [5, 8]. При этом местная концентрация препарата снижается прямо пропорционально уменьшению локального анестезирующего эффекта [1]. Анестетики на основе мепивакаина имеют более высокую токсичность, меньшую способность проникать через костную ткань, что резко снижает их количество в разовой дозировке и, как следствие, уменьшает глубину анестезии [6]. Местноанестезирующие препараты на основе лидокаина обладают слабой связью с белками плазмы, оказывают сосудорасширяющий эффект и активно всасываются в системный кровоток, а также часто вызывают аллергические реакции и нарушают атриовентрикулярную проводимость [9].

Введение лидокаина осуществляется с помощью шприцев типа «Рекорд», имеющих стандартные иглы для внутримышечных и внутривенных инъекций диаметром 0,6 мм [6]. При выполнении анестезии лидокаином у детей младше 4 лет неизбежно повреждаются мягкие ткани (из-за достаточно широкой иглы, что вызывает кровотечение и страх у ребенка). Кроме того, быстрое всасывание в системный кровоток и слабая связь с альбуминами плазмы делают лидокаин более токсичным, особенно для детей младшего возраста [4, 6].

Препараты на основе артикаина лишены перечисленных выше недостатков. В частности, они обладают выраженным сосудосуживающим эффектом, тем самым пролонгируя местное действие и резко уменьшая системное [5, 10]. Также при использовании препаратов на основе артикаина вероятность развития аллергии, атриовентрикулярной блокады и других аритмий невысока [6, 9]. Кроме того, небольшой диаметр

иглы, используемой при введении артикаина (до 0,4 мм) делает инъекции практически безболезненными и бескровными, что значительно снижает неприятные ощущения и степень кровотечения, а также выраженность эмоции страха у маленьких пациентов [6, 8, 10].

Вместе с тем, сведения об использовании препаратов артикаина у детей до 4 лет достаточно противоречивы. Одни авторы, ссылаясь на инструкции и недостаточность доказательной базы, говорят о невозможности применения артикаина у детей до 4 лет [6]. Другие исследователи сообщают об успешном применении анестезирующего препарата в данной возрастной группе [5]. В существующем государственном реестре лекарственных препаратов Российской Федерации использование препаратов артикаинового ряда противопоказано детям до 4 лет по причине «недостаточного клинического опыта использования в данной возрастной группе» [1, 4, 5, 8].

Таким образом, использование препаратов на основе артикаина у детей до 4 лет, несмотря на их повсеместное применение, до сих пор не регламентировано официальными документами.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обоснование возможности использования местных анестетиков на основе артикаина в стоматологической практике у детей в возрасте 1–4 года.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. В период с 2021 по 2023 год Детскую клиническую стоматологическую поликлинику № 2 по поводу кариеса зубов и его осложнений, травм (вывих, перелом) посетили 126 детей, в том числе 63 мальчика и 63 девочки в возрасте 1–4 года. Лечение пациентов с перечисленными видами патологии требовало надежной анестезии.

Все участники исследования имели справку о полном физическом и психическом здоровье. Родители детей были осведомлены о различиях местных анестетиков, преимуществах препаратов артикаинового ряда и часто отдавали предпочтение именно этим анестетикам, что отражалось в добровольном информированном согласии.

В качестве критерия эффективности и глубины анестезии использовались методы зондирования карриозной полости и пульповой камеры, а также лечебного препарирования эмалево-дентинного соединения с глубокими слоями дентина. Для исключения искажения результатов (страх бормашины, неприятные слуховые и тактильные ощущения) процесс диагностики проводился в игровой форме острым зондом и турбинной бормашиной со скоростью вращения бора 300 000 об./мин. При этом полностью исключался тактильный компонент, вызывающий отрицательные эмоции.

Градация болевого симптома осуществлялась по 5-балльной шкале:

- 0 баллов – ребенок весел, контактен;
- 1 балл – изменена мимика ребенка, состояние ожидания опасности;
- 2 балла – ребенок периодически пугается и отдергивает руку врача;
- 3 балла – ребенок хнычет, постоянно пугается, пытается сопротивляться;
- 4 балла – ребенок постоянно плачет, периодически сопротивляется;
- 5 баллов – ребенок громко кричит, постоянно сопротивляется, на лице у него гримаса боли.

Пациенты случайным образом были распределены на 3 группы, в каждой из которых оказались 21 мальчик и 21 девочка. Всем детям, участвующим в исследовании, предварительно выполнялась аппликационная анестезия гелем «Дисилан», а диаметр иглы для инъекций составлял 0,2 мм.

Первой группе инфльтрационно вводился 4%-й раствор артикаина в разведении с эпинефрином 1 : 200000. Второй группе инфльтрационно вводился 2%-й раствор лидокаина. Третьей группе проводилась только аппликационная анестезия.

Дополнительно был проведен ретроспективный анализ 499 историй болезней с описанием лечения патологии зубочелюстной системы с применением местной анестезии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе полная анестезия (0 баллов по шкале боли) наблюдалась в 92,9 % (39 пациентов), у 7,1 % (3 пациента) имелся предшествующий опыт эмоционально неблагоприятного посещения стоматолога, что значительно затрудняло налаживание контакта между врачом и пациентом (1 балл по шкале боли). По большей части дети пугались звука бормашины, чем и было обусловлено их настороженно-пугливое поведение, характерное для 1 балла по шкале боли.

Во второй группе полная анестезия (0 баллов) наблюдалась в 4,8 % случаев (2 пациента), у 59,5 % (25 пациентов) отмечалась полная неэффективность местной анестезии с использованием лидокаина (5 баллов по шкале боли). У остальных пациентов итоговая оценка по шкале боли колебалась от 1 до 4 баллов: у 2,4 % (1 пациент) – 1 балл, у 7,1 % (3 пациента) – 2 балла, у 11,9 % (5 пациентов) – 3 балла и у 14,3 % (6 пациентов) – 4 балла.

Во второй группе было заметно нарастание ощущения боли у детей во время стоматологического приема. При этом полечить зубы без боли на фоне анестезии лидокаином удалось только 2 пациентам. Действуя в качестве вазодилататора, лидокаин расширяет сосуды в месте введения, быстро всасывается в системный кровоток, чем снижает концентрацию препарата в области инъекции и, соответственно, его эффективность [1, 6, 8]. Кроме того, слабая связь с белками и электрохимические особенности молекулы лидокаина препятствуют трансоссальной доставке молекулы

к верхушкам корней зубов, что делает данный анестетик непригодным для инфльтрационной анестезии [1, 8].

Ретроспективный анализ 499 историй болезней детей до 4 лет показал, что в 61,1 % случаев (305 детей) родители отдавали предпочтение препаратам артикаина. Причем повторного введения в этот же день данного препарата не требовалось, что говорило о хорошей глубине анестезии. Родители 194 детей (38,9 % случаев) выбирали в качестве местноанестезирующего препарата «Лидокаин 2 %». Примечательно, что из данной группы 97 детям требовалась дополнительная анестезия, о чем наглядно свидетельствует соответствующая запись о повторной инъекции в истории болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное клиническое исследование и ретроспективный анализ историй болезней на предмет характера и качества местной анестезии наглядно демонстрируют эффективность использования препаратов на основе артикаина (ультракаин, артикаин) в качестве местного обезболивающего средства на стоматологическом приеме у детей до 4 лет. Артикаин практически не расширяет сосуды и, следовательно, дольше задерживается в зоне анестезии, оказывает местное влияние, связан с альбуминами плазмы на 96 %. При этом главный метаболит артикаина (артикаиновая кислота) не обладает системной токсичностью, что позволяет рекомендовать данный препарат для использования для анестезии у детей 1–4 года во время стоматологического приема.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Першина Л.В. Влияние различных местнообезболивающих препаратов на функциональное состояние пульпы зубов при поражении кариесом дентина: дис. ... канд. мед. наук. М., 2021. 212 с. EDN EJMBKV.
2. Ерилин Е.А. Особенности оказания стоматологической помощи пациентам с психоэмоциональными нарушениями в условиях амбулаторного приема: дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 227 с.
3. Сурженко Е.В. Сравнительная характеристика способов обезболивания при эндодонтическом лечении моляров нижней челюсти: дис. ... канд. мед. наук. М., 2023. 133 с. EDN KOLXQZ.
4. Голикова А.М. Особенности оказания стоматологической помощи беременным женщинам в условиях амбулаторного стоматологического приема: дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 209 с. EDN PWXGTT.
5. Анисимова Е.Н., Анисимова Н.Ю., Ковылина О.С., Елисеев Д.А., Ходненко О.В., Кравченко И.А. Применение 2% раствора артикаина без вазоконстриктора и с эпинефрином в концентрации 1 : 200 000 на детском амбулаторном стоматологическом приеме. *Институт стоматологии*. 2021;3(92):53–55. EDN OGOYMT.
6. Гемуа И.А. Сравнительная характеристика локальной токсичности современных местных анестетиков при проведении регионарной анестезии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2020. 125 с.

7. Левшина А.В. Микрокристаллоскопический анализ артикаина гидрохлорида. *Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: материалы 52-й ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева*. Тюмень, 12 апреля 2018 года. Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2018. С. 82. EDN XSSVYD.

8. Криушин А.Е., Незванова А.В., Грызункова Ю.Е., Семелева Ж.А. Сравнительная характеристика артикаина, лидокаина, мепивакаина в стоматологии. *Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты: сборник материалов*. Самара, 11 апреля 2018 года. Самара: Офорт, 2018. С. 210. EDN XVOMHZ.

9. Громовик М.В. Оптимизация диагностики аллергических реакций на местнообезболивающие препараты в условиях амбулаторного стоматологического приёма: дис. ... канд. мед. наук. М., 2021. 189 с. EDN MWKIDS.

10. Анисимова Н.Ю., Анисимова Е.Н., Рязанцев Н.А., Кравченко И.А. Сравнительный анализ применения 2 % и 4 % раствора артикаина при инъекционной местной анестезии. *Стоматология*. 2021;100(5):25–29. doi: 10.17116/stomat202110005125.

REFERENCES

1. Pershina L.V. The effect of various local analgesic drugs on the functional state of dental pulp in dental caries. Dissertation of Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2021. 212 p. EDN EJMBKV. (In Russ.).

2. Yerilin E.A. Features of dental care for patients with psychoemotional disorders in outpatient settings. Dissertation of Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2019. 227 p. (In Russ.).

3. Surzhenko E.V. Comparative characteristics of pain relief methods in the endodontic treatment of mandibular molars. Dissertation of Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2023. 133 p. EDN KOLXQZ. (In Russ.).

4. Golikova A.M. Features of dental care for pregnant women in outpatient dental care. Dissertation of Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2019. 209 p. EDN PWXGTT. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Р.А. Кудрин – заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, доктор медицинских наук, доцент, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ rodion.kudrin76@yandex.ru

И.В. Фоменко – заведующая кафедрой стоматологии детского возраста, доктор медицинских наук, профессор, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fomenira@mail.ru

А.Н. Тимошенко – ассистент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; antimoshenko1990@mail.ru

Статья поступила в редакцию 09.01.2025; одобрена после рецензирования 14.02.2025; принята к публикации 15.02.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

R.A. Kudrin – Head of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, MD, Associate Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ rodion.kudrin76@yandex.ru

I.V. Fomenko – Head of the Department of Pediatric Dentistry, MD, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fomenira@mail.ru

A.N. Timoshenko – Assistant Professor of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; antimoshenko1990@mail.ru

The article was submitted 09.01.2025; approved after reviewing 14.02.2025; accepted for publication 15.02.2025.

5. Anisimova E.N.1, Anisimova N.YU.1, Kovilina O.S.1, Eliseev D.A.2, Hodnenko O.V.3, Kravchenko I.A. Using of a 2% solution of articaine with epinephrine 1 : 200 000 in the pediatric dentistry. *Institut stomatologii = The Dental Institute*. 2021;3(92):53–55. EDN OGOYMT. (In Russ.).

6. Gemua I.A. Comparative characteristics of the local toxicity of modern local anesthetics during regional anesthesia. Dissertation of Candidate Of Medical Sciences. Moscow, 2020. 125 p. (In Russ.).

7. Levshina A.V. Microcrystalloscopic analysis of articaine hydrochloride. *Aktual'nye problemy teoreticheskoi, ehksperimental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 52-i ezhagodnoi Vserossiiskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh, posvyashchenoi 90-letiyu doktora meditsinskikh nauk, professora, zasluzhennogo deyatelya nauki RF Pavla Vasil'evicha Dunaeva = Actual problems of theoretical, experimental, clinical medicine and pharmacy: materials of the 52nd annual All-Russian Conference of Students and Young Scientists dedicated to the 90th anniversary of Pavel Vasilyevich Dunaev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation*. Tyumen, April 12, 2018. Tyumen; RIC "Ivex", 2018:82. EDN XSSVYD. (In Russ.).

8. Kriushin A.E., Nezvanova A.V., Gryzunkova Yu.E., Semel'eva J.A. Comparative characteristics of articaine, lidocaine, mepivacaine in dentistry. *Studencheskaya nauka i meditsina XXI veka: traditsii, innovatsii i prioriteti: sbornik materialov = Student science and Medicine of the XXI century: traditions, innovations and priorities: collection of materials*. Samara, April 11, 2018. Samara; Etch, 2018:210. EDN XVOMHZ. (In Russ.).

9. Gromovik M.V. Optimization of the diagnosis of allergic reactions to local analgesics in outpatient dental care. Dissertation of Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2021. 189 p. EDN MWKIDS. (In Russ.).

10. Anisimova N.Y., Anisimova E.N., Ryazantsev N.A., Kravchenko I.A. Comparative analysis of the use of 2% and 4% articaine solution for injectable local anesthesia. *Stomatologiya = Stomatology*. 2021;100(5):25–29. (In Russ.) doi: 10.17116/stomat202110005125.

Клинические случаи скрытого позднего инфицирования бифуркационных протезов после резекции аневризм брюшного отдела аорты

Д.В. Фролов , Д.В. Линченко, С.Д. Кузнецов, А.С. Кучерявенко

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Инфекция сосудистого трансплантата (ИСТ) является угрожающим жизни осложнением реконструктивных васкулярных операций, приводящим к высокой летальности. Для эффективной диагностики ИСТ имеют решающее значение лабораторная и визуальная оценка клинических особенностей, включающая в себя ряд критериев. Диагностика с помощью MAGIC (Management of aortic graft infection collaboration) является ценным инструментом при обследовании пациентов с подозрением на ИСТ, требующая, однако, дальнейшей валидации. В статье представлена ретроспективная оценка двух случаев со сходной клинической картиной инфекции бифуркационного протеза после резекции аневризмы брюшного отдела аорты с внутримышечным бифуркационным протезированием и метастазирующими флегмонами нижней конечности в отдаленном периоде после операции. Сложность в анализируемых клинических случаях заключалась в прижизненной диагностике инфицирования протеза. В связи с недостаточностью сведений для диагностики ИСТ в приведенных клинических случаях мы хотим вынести на обсуждение вопрос: являются ли метастатические глубокие очаги инфекции одним из критериев для постановки диагноза ИСТ и показанием для операции по удалению протеза?

Ключевые слова: реконструктивные васкулярные операции, инфекция сосудистого трансплантата, прижизненная диагностика

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-174-179>

Clinical cases of latent late infection of bifurcation grafts after resection of abdominal aortic aneurysms

D.V. Frolov , D.V. Linchenko, S.D. Kuznetsov, A.S. Kucheryavenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Vascular graft infection (VGI) is a life-threatening complication of reconstructive vascular surgery resulting in high mortality. Laboratory and visual assessment of clinical features, including a number of criteria, are crucial for the effective diagnosis of VGI. Diagnosis with MAGIC (Management of aortic graft infection collaboration) is a valuable tool in the examination of patients with suspected VGI, but requires further validation. The article presents a retrospective assessment of two cases with a similar clinical picture of a bifurcation prosthesis infection after resection of an abdominal aortic aneurysm with intramuscular bifurcation prosthetics and metastatic phlegmons of the lower limb in the long term after surgery. The difficulty in the analyzed clinical cases was in the lifetime diagnosis of prosthesis infection. Due to insufficient information for the diagnosis of VGI in these clinical cases, we want to discuss the question: are metastatic deep foci of infection one of the criteria for diagnosing VGI and an indication for prosthesis removal surgery?

Keywords: reconstructive vascular surgery, vascular graft infection, intravital diagnostics

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире совершенствование дизайна сосудистых трансплантатов, а также появление менее инвазивных методов эндоваскулярной хирургии облегчили их использование у лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями. Одним из самых жизнеугрожающих осложнений реконструктивных васкулярных операций является инфекция сосудистого трансплантата (ИСТ) [1]. В основном это касается синтетических протезов, что является их основным недостатком, несмотря на развитие технологий их производства. ИСТ является редким, но чрезвычайно

серьезным последствием. После реконструктивных операций на аорте и артериях нижних конечностей частота осложнений составляет 1–5 % всех случаев [2], общая летальность, по данным разных авторов, составляет при этом 16,8–88,0 %. В случае возникновения осложнений в раннем периоде смертность достигает 43–50 %, в позднем – 28,6 % [2].

Клиника ИСТ может варьироваться от лихорадки неизвестного происхождения до серьезного сепсиса, массивного кровотечения и, в конечном итоге, смерти [3]. В связи с этим точная и своевременная диагностика имеет первостепенное значение у таких пациентов.

Клинические особенности, лабораторная и визуальная оценка имеют решающее значение для эффективной диагностики ИСТ. В 2016 году группа экспертов по лечению инфекции аортального трансплантата (MAGIC – Management of aortic graft infection collaboration) представила критерии диагностики ИСТ [3, 4]. Критерии включают в себя малые и большие показатели, разделенные на 3 категории: клинические/хирургические, лучевые и лабораторные. Учитывая

методы диагностической визуализации, предложенные в критериях MAGIC, компьютерная томография (КТ) считается «золотым стандартом» диагностики ИСТ [5].

Несмотря на то, что некоторые показатели являются субъективными и в будущих исследованиях все же требуется дальнейшая валидация и введение новых критериев, диагностика с помощью MAGIC является ценным инструментом при обследовании пациентов с подозрением на ИСТ (рис. 1).

	Клинические/хирургические	Лучевые	Лабораторные
Большие критерии	<ul style="list-style-type: none"> Гной (подтвержден микроскопией) вокруг трансплантата или в аневризматическом мешке. Открытая рана с обнаженным трансплантатом Нахождение трансплантата в инфицированном участке (фистула, инфицированная аневризма) Развитие свищей (напр. аорто-пищеводно-бронхиальный) 	<ul style="list-style-type: none"> Жидкость вокруг трансплантата на КТ ≥ 3 месяцев после установки Перитрансплантатные пузыри воздуха на КТ ≥ 7 недели после установки Увеличение объема перитрансплантатных пузырей в динамике визуализации 	<ul style="list-style-type: none"> Наличие микроорганизмов, выделенных из эксплантированного трансплантата Наличие микроорганизмов, выделенных из интраоперационного образца Наличие микроорганизмов, выделенных из жидкости вокруг трансплантата, с помощью чрезкожной аспирации под рентгенологическим контролем
Малые критерии	<ul style="list-style-type: none"> Локальные клинические особенности в зоне установки трансплантата: эритема, ощущение жара, отек, гнойные выделения, боль и т.д. Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 	<ul style="list-style-type: none"> Другие лучевые признаки: Наличие пузырьков газа/жидкости/воспаленных мягких тканей вокруг трансплантата; Расширение аневризмы Формирование псевдоаневризмы Очаговое утолщение стенки кишечника Дисцит/остеомиелит позвоночника 	<ul style="list-style-type: none"> Положительный бактериальный посев культуры крови, при отсутствии очевидного источника инфекции Аномально повышенные маркеры воспаления в анализе крови

Рис. 1. Критерии для установления диагноза ИСТ. MAGIC – Management of aortic graft infection collaboration. Инфекцию сосудистого трансплантата подозревают у пациента при наличии одного большого критерия и двух-трех малых критериев из каждой категории

Лечение ИСТ в основном зависит от местоположения трансплантата, степени инфекции и типа микроорганизма. Как правило, единственным методом лечения является повторное хирургическое вмешательство, включающее в себя удаление инфицированного протеза, санацию и повторное восстановление кровообращения нижних конечностей, а также проведение адекватной антибиотикотерапии [6]. При этом длительная антибиотикотерапия не дает желаемого эффекта, а обоснованные рекомендации относительно выбора и длительности назначения антибактериальных лекарственных средств в данной ситуации отсутствуют [7]. В литературе описаны следующие операции: протезирование трупным аллографтом, репротезирование синтетическими протезами, импрегнированным серебром, использование аутовенозного трансплантата для протезирования, атипичные шунтирования [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Ретроспективная оценка двух случаев со сходной клинической картиной инфекции бифуркационного протеза после резекции аневризмы брюшного отдела аорты с внутримешковым бифуркационным протезированием и метастазирующими флегмонами нижней конечности в отдаленном периоде после операции. Самой большой сложностью в анализируемых клинических случаях явилась прижизненная диагностика инфицирования протеза.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинический случай 1

Пациент в возрасте 60 лет в 2016 г. после резекции аневризмы инфраренального отдела аорты с внутримешковым аорто-подвздошным протезированием справа, аорто-бедренным протезированием слева в другом лечебном учреждении. Поступил в нашу

клинику в сентябре 2021 года с жалобами на наличие пульсирующего мешотчатого образования в области верхней трети правого бедра, подъем температуры до 37,5–40,1 °С в течение двух недель. Операции в анамнезе: вскрытие абсцесса правой голени от июля 2020 г., вскрытие абсцесса и флегмоны правой нижней конечности от января 2021 г., холецистэктомия от января 2021 г. Операции выполнялись в других лечебных учреждениях. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей правого бедра: в верхней трети и средней трети по внутренней поверхности бедра вдоль сосудистого

пучка визуализируется гипоэхогенное образование неоднородной структуры на протяжении более 10 см толщиной от 0,6 до 1,2 см на глубине до 1,4 см аваскулярное при цветном дуплексном сканировании (ЦДК). В верхней трети бедра визуализируется шаровидной формы аневризма с $d = 4,6$ на протяжении 5,1 см. Инфильтрация окружающих тканей. Обращаем внимание: у пациента уже в анамнезе два глубоких гнойных очага не ясного происхождения в правой нижней конечности. На КТ ангиографии брюшной аорты и подвздошных сосудов – псевдоаневризма с формирующимся абсцессом (рис. 2).

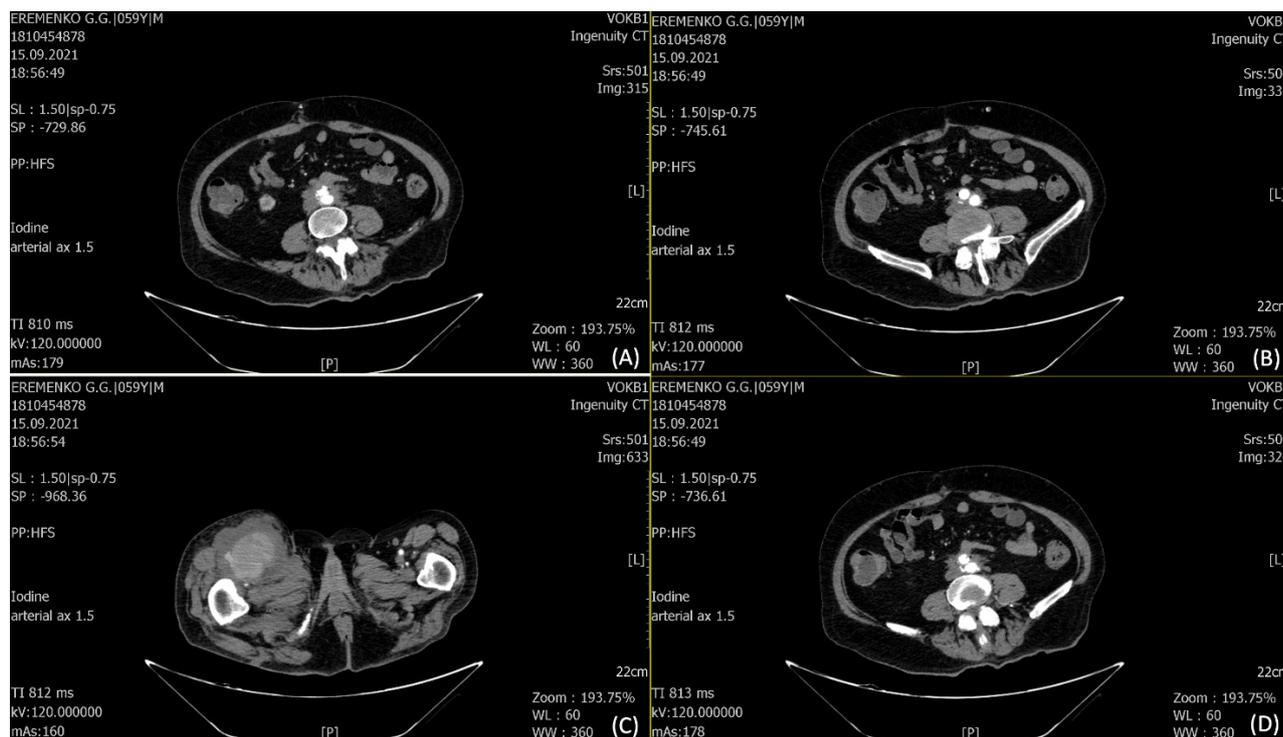


Рис. 2. КТА брюшной аорты и подвздошных сосудов – картина, характерная для ложной аневризмы с деструктивными воспалительными изменениями окружающей клетчатки (формирующийся абсцесс) (С). Не исключается парааортальный воспалительный процесс на уровне бифуркации за счет пакета увеличенных лимфатических узлов (А, В, D). Субокклюзия глубокой и поверхностной бедренных артерий справа

16.09.2021 г. пациенту экстренно выполнено вскрытие, санация и дренирование пульсирующей нагноившейся гематомы верхней трети бедра, наружноподвздошно-глубокобедренное атипичное аутовенозное шунтирование справа, назначена антибиотикотерапия, послеоперационный период осложнился аррозивным кровотечением из зоны дистального анастомоза на 6-е сутки. Посев из раны выявил облигатную микрофлору: *K. Pneumoniae*, *S. Haemolyticus*, *E. faecium*.

22.09.2021 г. выполнена перевязка глубокой артерии бедра, наружной подвздошной артерии справа, удаление аутовенозного трансплантата. Послеоперационный период проходил без осложнений. При выписке: рана в верхней трети правого бедра

живаает вторичным натяжением, признаков воспаления нет. Кровообращение нижней конечности справа субкомпенсировано (конечность бледная, прохладная, ночью спит, просыпается от боли редко от одного до трех раз, вынужден менять положение конечности или временно ее опускать с кровати, вставать, дистанция ходьбы без боли несколько метров), слева кровоснабжение нижней конечности компенсировано.

Повторное поступление пациента через 2 месяца после выписки. При поступлении на голени верхней трети и нижней трети выраженная гиперемии, резкая болезненность и отек. Экстренно 07.11.2021 выполнена операция в объеме вскрытия санации и дренирования флегмоны правой голени. После операции пациент переведен

в отделение реанимации и интенсивной терапии. По результатам анализов продолжает нарастать интоксикационный синдром. От 07.11.2023 г. прокальцитонин – 35,0 нг/мл, лейкоциты – $21,5 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 61,0 %, СРБ – 422,61 мг/л; от 09.11.2023 г. прокальцитонин – 52,0 нг/мл, лейкоциты – $26,2 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 66,0 %, СРБ – 467,22 мг/л, СКФ по формуле СКД-ЕПІ 17 мл/мин/1,73 м². В реанимации выполнялась интенсивная терапия в объеме: инфузия электролитными растворами под контролем диуреза, антибиотикотерапия (sol. Linezolid 1200 mg в сутки, sol. Meropenem 1,0 2 раза в сутки), вазопрессорная поддержка, диуретики, гормонотерапия (sol. Dexametasoni 12 mg раза в сутки), профилактика ВТЭО (sol. Enoxaparin 40 мг в сутки).

В связи с нарастанием интоксикационного синдрома и отрицательной динамикой со стороны раны на голени (увеличение некротических тканей, серозно-гнояного отделяемого), решением консилиума 09.11.2023 г. по жизненным показаниям выполнено оперативное вмешательство в объеме ампутации правой нижней конечности на уровне верхней трети бедра. После операции пациент с резким ухудшением переведен в ОРИТ на аппарат ИВЛ, с вазопрессорной поддержкой, продолжена интенсивная терапия, динамическое наблюдение. Продолжает нарастать интоксикационный синдром. Клинико-лабораторный мониторинг от 10.11.2023 г. прокальцитонин – 31,2 нг/мл, лейкоциты $28,0 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 36,0 %, СРБ – 528,35 мг/л, СКФ по формуле СКД-ЕПІ 11 мл/мин/1,73 м². 12.11.2021 г. наблюдается резкое ухудшение общего состояния, остановка сердечной деятельности, сердечно-легочная реанимация в течение 30 минут не эффективна, констатирована биологическая смерть.

На вскрытии при исследовании аорты выявлены явления кальциноза и атероматоза в основном в брюшном отделе аорты. В брюшном отделе аорты протез, в нижней трети уходящий из подвздошно-бедренных сегментов, протез деформирован, смещен, на границе перехода в левый подвздошный сегмент образован карман между протезом и стенкой аорты, диаметром 2 см, в просвете ослизненные тромботические массы, на протяжении протеза местами фиксированы темно-красные тромботические массы, уходящие в подвздошно-бедренные сегменты (рис. 3). Аналогичные изменения в артериях подвздошно-бедренного сегмента с обеих сторон, просвет сосудов здесь сужен на 50 %, в просвете артерий нижних конечностей жидкая кровь. Посев с поверхности ослизненной части протеза выявил микрофлору, аналогичную микрофлоре из нагноившейся гематомы: *K. Pneumoniae*, *S. Haemolyticus*.

Клинический случай 2

Пациент 62 лет поступил в ГБУЗ ВОКБ № 1 20.12.2022 г. в тяжелом состоянии, с жалобами на отек, распирающие боли в правой нижней конечности, периодические приступы повышения АД, температуры тела,

одышку, общую слабость. В анамнезе от октября 2021 г. находился на стационарном лечении в хирургическом отделении ГБУЗ ВОКБ № 1 с подозрением на рецидивирующее ЖКК, при обследовании на ФГДС язва не обнаружена. При КТ брюшной полости с контрастированием выявлена аневризма брюшного отдела аорты с интимным прилеганием к стенке двенадцатиперстной кишки с подозрением на формирование свища (пузырьки воздуха в тромбозах полости аневризмы). 10.11.2021 г. по решению консилиума проведено оперативное вмешательство: резекция аневризмы брюшного отдела аорты с орто-подвздошно-бифуркационным внутримешковым протезированием, ушивание дефекта стенки двенадцатиперстной кишки, наложение холецистостомы. Послеоперационный период без осложнений, дренаж из брюшной полости удален на 15-е сутки, пациент выписан в удовлетворительном состоянии. С начала октября 2022 г. стал отмечать боли в правом бедре, затем отметил уплотнение и чувство жара в бедре, боли усилились. 03.10.2022 г. обращение в приемный покой ГБУЗ ВОКБ № 1, выявлена и вскрыта флегмона правого бедра от 03.10.2022 г., с положительной динамикой пациент выписан для дальнейшего лечения по месту жительства. С начала декабря стал отмечать отек, распирающие боли в правой нижней конечности, периодическое повышение температуры тела. Операция: 21.12.2022 г. вскрытие абсцесса задней поверхности правого бедра. На УЗИ мягких тканей правой голени выявлено наличие свободного жидкостного компонента, в срочном порядке 23.12.2022 г. выполнено вскрытие флегмоны правой голени, санировано до 100 мл гнойного отделяемого. 26.12.2022 г. получен результат бак посева – *E.coli* 10×8 , чувствительная к меропенему. По КТ брюшной полости и органов малого таза с контрастированием от 26.12.2022 г. – МСКТ картина локального расширения инфраренального отдела аорты. Отмечаются отдельные увеличенные параортальные лимфатические узлы. Воспалительные изменения в мягких тканях бедра (множественные абсцессы) (рис. 3).

Проведен консилиум, по решению которого пациенту решено выполнить по жизненным показаниям высокую ампутацию нижней конечности с целью уменьшения площади всасывания инфекционно-токсических агентов, удаления источника гнойно-инфекционных процессов. В ходе операции обнаружены признаки флегмоны с затеком до тазобедренного сустава. После оперативного вмешательства пациент переведен в ОРИТ для дальнейшего лечения. Контроль лабораторных анализов от 26.12.2022 г. креатинин 183,5 мкмоль/л, WBC – $3,7 \times 10^9$, АсАТ – 76,96 Ед/л, билирубин общий 21 мкмоль/л. 27.12.2022 г. состояние больного тяжелое, без положительной динамики. Повязки на послеоперационных ранах промокли серозно-геморрагическим отделяемым с неприятным запахом. Пациенту накануне выполнялось переливание 3 доз эритроцитарных масс (Hb – 68 г/л).

Продолжается динамическое наблюдение в условиях ОРИТ. 28.12.2022 г. состояние больного очень тяжелое с резко отрицательной динамикой, пациент переведен на респираторную поддержку ИВЛ. Отмечается увеличение креатинина до 318,8 мкмоль/л АсАТ –

103,1 Ед/л, билирубин общий 325,5 мкмоль/л. В 14 часов на кардиомониторе определяется асистолия, пульсация и дыхание отсутствует, комплекс реанимационных мероприятий не эффективен, констатирована биологическая смерть.

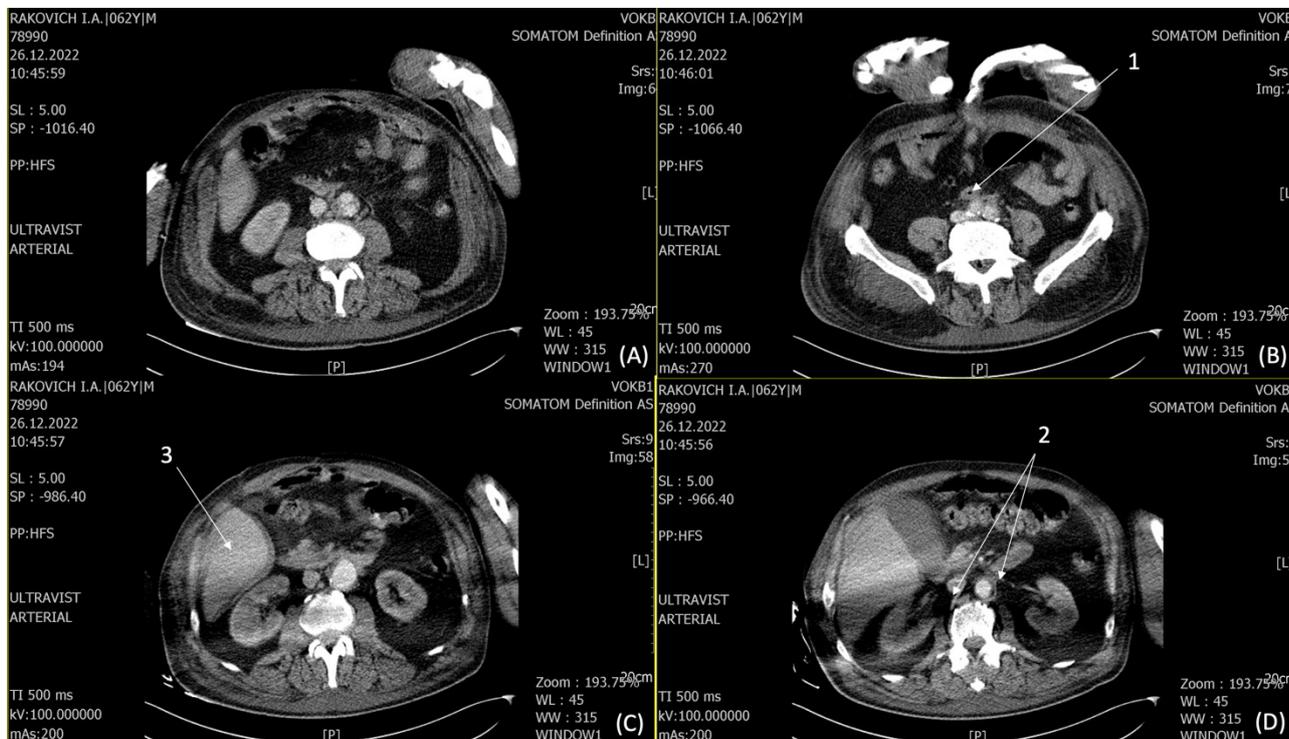


Рис 3. КТ с контрастированием.

1, 2 – единичные пузырьки воздуха в парапротезной области; 3 – воспалительные изменения в мягких тканях бедра в зоне сканирования

На вскрытии при исследовании аорты в области брюшного отдела аорты обнаружен окруженный толстостенным мешком аневризмы протез в области бифуркации и преимущественно правой бранши с участками серовато-зеленоватого, черного цвета, ос-

лизнен, при гистологическом исследовании в мягких тканях признаки гнойного воспаления, посев с поверхности протеза выявил облигатную микрофлору: *K. Pneumoniae*, *A. Baumainai*, *E. faecium*, *C. striatum*, *S. Haemolyticus* (рис. 4).



Рис. 4. Ослизненный протез в ране на вскрытии

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Основная цель клинического обзора – вывести на обсуждение, что или какой метод, клинический признак или другие симптомы должны сподвигнуть хирургов на выставление диагноза: инфицирование бифуркационного протеза с последующим проведением оперативного вмешательства в объеме удаления протеза и решение вопроса о последующей рещунтирующей операции.

В данных случаях ключевую роль сыграли отсутствие на КТ прямых признаков наличия парапротезной инфекции и клиническая картина без прямого указания на инфекцию протеза в виде метастазирующих флегмон нижних конечностей с последующим исходом в сепсис. Заболевание в обоих примерах развивалось в течение длительного времени в отдаленном периоде после основной операции. При своевременном выявлении и подтверждении инфекции было необходимо выполнение операции по удалению инфицированного протеза с его последующим восстановлением кровообращения нижних конечностей. Но инфекция сосудистого протеза была верифицирована только на патологоанатомическом вскрытии.

Описанные нами клинические случаи имели одинаковый исходный диагноз – аневризма брюшного отдела аорты, одна технология вмешательства – внутримешковое протезирование бифуркационным синтетическим протезом. В обоих случаях мы не наблюдали прямых признаков нагноения в области синтетического протеза, что и не позволило нам поставить диагноз прижизненно и принять решение об оперативном вмешательстве. Также, вероятно, из-за внутримешковой позиции протезов, и дополнительные методы исследования (КТ и УЗИ брюшной полости) не дали нам требуемой информации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика инфекции сосудистого трансплантата является сложной и требует междисциплинарного подхода, который в свою очередь ос-

нован на жалобах пациента, результатах лабораторных тестов и методов визуализации. В связи с недостаточностью показателей для диагностики ИСТ в описанных нами клинических случаях вопрос, который мы хотим вынести на обсуждение, следующий: являются ли метастатические глубокие очаги инфекции одним из критериев для постановки диагноза ИСТ и показанием для операции по удалению протеза?

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Arnon-Sheleg E., Keidar Z. Vascular Graft Infection Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2023;53(1):70–77. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.08.006.
2. Pelletier-Galarneau M., Juneau D. Vascular graft infection: Improving diagnosis with functional imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022; 29(6):3450–3454. doi:10.1007/s12350-020-02269-z.
3. Costa D., Andreucci M., Ielapi N., Serraino G.F., Mastroberoberto P., Bracale U.M. et al. Infection of Vascular Prostheses: A Comprehensive Review. *Prosthesis*. 2023;5(1):148–166. doi: 10.3390/prsthesis5010012.
4. Anagnostopoulos A., Mayer F., Ledergerber B., Bergadà-Pijuan J., Husmann L., Mestres C.A. et al. VASGRA Cohort Study. Editor's Choice – Validation of the Management of Aortic Graft Infection Collaboration (MAGIC) Criteria for the Diagnosis of Vascular Graft/Endograft Infection: Results from the Prospective Vascular Graft Cohort Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2021;62(2):251–257. doi:10.1016/j.ejvs.2021.05.010.
5. Arnon-Sheleg E., Keidar Z. Vascular Graft Infection Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2023;53(1):70–77. doi:10.1053/j.semnuclmed.2022.08.006.
6. Van Hemelrijck M., Sromicki J., Husmann L., Rancic Z., Hasse B., Carrel T.P. Vascular graft infections. *Vessel Plus*. 2022;6:47. doi:10.20517/2574-1209.2022.18
7. Романович А.В., Хрыщанович В.Я. Парапротезная инфекция в сосудистой хирургии: современное состояние проблемы. *Новости хирургии*. 2017; 25(3):292–299. doi: 10.18484/2305-0047.2017.3.292.

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

Информация об авторах

Денис Владимирович Фролов – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет; Волгоградская областная клиническая больница № 1, отделение сосудистой хирургии, Волгоград, Россия; frolden@icloud.com

Диана Владимировна Линченко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; Mrs.KDV@yandex.ru

Семен Дмитриевич Кузнецов – клинический ординатор, Волгоградская областная клиническая больница № 1, отделение сосудистой хирургии; miRo100.eee@gmail.com

Аида Сергеевна Кучерявенко – студентка 5-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kucheryavenkoaida@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2025; одобрена после рецензирования 17.03.2025; принята к публикации 18.03.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Denis V. Frolov – MD, Associate Professor, Professor of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University; Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Department of Vascular Surgery, Volgograd, Russia; frolden@icloud.com

Diana V. Linchenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Mrs.KDV@yandex.ru

Semyon D. Kuznetsov – Clinical Resident, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Department of Vascular Surgery; miRo100.eee@gmail.com

Aida S. Kucheryavenko – 5th year student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kucheryavenkoaida@yandex.ru

The article was submitted 20.02.2025; approved after reviewing 17.03.2025; accepted for publication 18.03.2025.

Сравнительный анализ результатов хирургического лечения детей с одонтогенной воспалительной кистой челюсти

В.А. Сидорук, И.В. Фоменко ✉, А.Л. Касаткина, А.В. Сидорук, И.Е. Тимаков, И.В. Долгова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Актуальность. Проблема выбора метода хирургического лечения одонтогенной кисты челюсти воспалительного генеза обусловлена необходимостью создания условий для дальнейшего сбалансированного роста и развития зубочелюстной системы у детей. **Цель исследования:** проанализировать результаты лечения детей с данной патологией с применением модифицированного и общепринятого метода цистостомии. **Материалы и методы.** Выполнено проспективное рандомизированное исследование в двух параллельных группах 66 детей от 6 до 14 лет, у которых была диагностирована одонтогенная воспалительная киста от временного зуба. Лечение пациентов 1-й группы проводилось модифицированным методом цистостомии, дети 2-й группы были прооперированы с использованием общепринятой цистостомии. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики. **Результаты.** Благоприятное течение послеоперационного периода наблюдалось у достоверно большего количества пациентов 1-й группы, (85,29 ± 6,08) %. Хороший промежуточный и отдаленный результат преобладал в группе 1, (82,35 ± 6,53) и (85,25 ± 6,08) % соответственно. **Вывод.** Предложенную модифицированную методику цистостомии можно рассматривать в качестве метода выбора хирургического лечения одонтогенной воспалительной кисты челюсти, ассоциированной с временным зубом у детей, при размере костной полости, не превышающем 3,5 см в диаметре.

Ключевые слова: одонтогенная киста челюсти, временные зубы, дети, лечение

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Original article

Comparative analysis of the results of surgical treatment of children with odontogenic inflammatory cyst of the jaw

V.A. Sidoruk, I.V. Fomenko ✉, A.L. Kasatkina, A.V. Sidoruk, I.E. Timakov, I.V. Dolgova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Relevance: The problem of choosing a method of surgical treatment of an odontogenic cyst of the jaw of inflammatory origin is due to the need to create conditions for the further growth and development of the maxillary system in children and adolescents. **The purpose** of the study: to analyze the results of treatment of children with this pathology using a modified and generally accepted method of cystostomy. **Materials and methods:** A prospective randomized study was performed in two parallel groups of 66 children from 6 to 14 years old who were diagnosed with an odontogenic inflammatory cyst from a temporary tooth. Group 1 patients were treated with a modified cystostomy method, and group 2 children were operated on using conventional cystostomy. The data obtained were processed using methods of variational statistics. **Results:** A favorable course of the postoperative period was observed in a significantly larger number of patients, (85,29 ± 6,08) %. A good intermediate and long-term result prevailed in group 1 (82,35 ± 6,53) and (85,25 ± 6,08) % respectively. **Conclusion:** The proposed modified cystostomy technique can be considered as the method of choice for surgical treatment of odontogenic inflammatory cyst of the jaw associated with a temporary tooth in children, with a bone cavity size not exceeding 3.5 cm in diameter.

Keywords: odontogenic cyst of the jaw, temporary teeth, children, treatment

Важной задачей оперативного лечения одонтогенных кист челюстей является сохранение зачатков, расположенных в зоне кисты и обеспечение эффективного восстановления костной ткани в области деструкции [1, 2, 3]. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы позволяет выделить основные подходы к хирургическому лечению данной патологии в настоящее время.

Широко распространена более щадящая стратегия, к которой можно отнести цистостомию, декомпрессию, марсупиализацию [4, 5, 6, 7]. Данные методы

объединяет меньшая травматичность вмешательства, возможность сохранения зачатков постоянных зубов. При этом способы дренирования костной полости вариативны. Так, авторами указаны преимущества силиконовых трубок [8, 9]; тампонирование марлей, пропитанной йодсодержащими препаратами [4, 10], применение obturаторов [11, 12].

Позиция других исследователей состоит в том, что цистэктомия (энуклеация), включающая полное удаление оболочки кисты с сохранением, по возможности,

постоянных зубов является оптимальным методом лечения данной патологии [13, 14].

Предложены авторские методики хирургического лечения одонтогенных воспалительных кист от временных зубов у детей, например, применение слизисто-надкостнично-костного лоскута [15].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ результатов лечения детей с одонтогенной воспалительной кистой от временного зуба с применением модифицированного метода цистостомии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено проспективное рандомизированное исследование в двух параллельных группах 66 детей от 6 до 14 лет, у которых была диагностирована одонтогенная воспалительная киста от временного зуба. Одним из критериев включения являлся размер кисты, не превышающий 35 мм в наибольшем измерении по конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ). Лечение пациентов 1-й группы проводилось модифицированным методом цистостомии, дети 2-й группы были прооперированы с использованием общепринятой цистостомии (табл.).

Общая характеристика клинических групп

Клинические группы	Пол	N		Всего
		абс.	%	
Первая	мальчики	абс.	20	34
		%	58,82 ± 8,44	
	девочки	абс.	14	
		%	41,18 ± 8,44	
Вторая	мальчики	абс.	19	32
		%	59,38 ± 8,68	
	девочки	абс.	13	
		%	40,63 ± 8,68	

Метод модифицированной цистостомии (патент № 2807948) характеризуется меньшей травматичностью, что проявляется в отсутствии удаления вестибулярной компактной пластинки челюсти в области очага, меньшей раневой поверхностью. Выполняется удаление причинного зуба/зубов, производятся разрезы до 0,8 см, далее отслаивается слизистая в границах разрезов, удаляется участок оболочки кисты (гистопрепарат). Рана ведется под йодоформным тампоном. Таким образом, создаются условия для декомпрессии и формирования соустья.

Определение размеров кистозного образования и изменение оптической плотности костной ткани выполнялось до оперативного лечения, через 3, 6, 12 месяцев. Пациенты обеих групп наблюдались у ортодонта.

У детей 1-й и 2-й групп оценивался ближайший послеоперационный период (с 2-го по 30-й день), промежуточный (через 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства) и отдаленный (через 12 месяцев) результат. Для оценки результатов была разработана балльная система.

Определяли частоты (%), средние значения показателей и стандартные ошибки ($M \pm m$), значимость различий (p) по критерию Стьюдента (t), при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На изображениях конусно-лучевой компьютерной томографии определялась однокамерная костная полость, включающая зачаток прилежащего постоянного зуба. Оптическая плотность костной ткани в зоне деструкции составляла 400-750 HU по шкале Хаунсфилда (рис. 1).

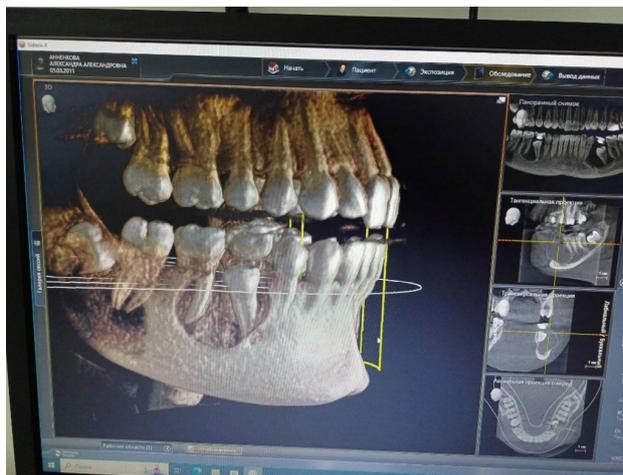


Рис. 1. Рентгенологическая картина одонтогенной воспалительной кисты от временного зуба на нижней челюсти (3D-реконструкция)

Благоприятное течение послеоперационного периода наблюдалось у достоверно большего количества пациентов 1-й группы, (85,29 ± 6,08) %, в то время как неблагоприятное течение ближайшего послеоперационного периода преобладало достоверно чаще у детей 2-й группы ($p < 0,05$) (рис. 2).

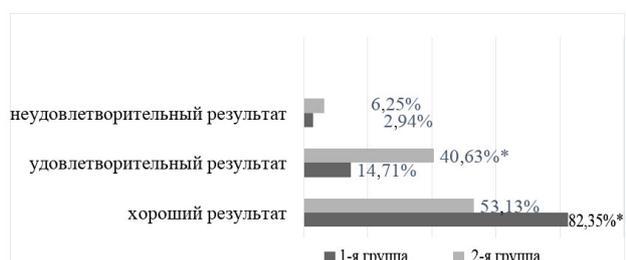
Недомогание и общая слабость на 2-й день после операции достоверно чаще встречалась у детей 2-й группы ($p < 0,05$), тогда как жалобы на боли отсутствовали у большего количества пациентов 1-й группы ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ промежуточных результатов выявил преобладание хорошего результата в 1-й группе в 1,5 раза ($p < 0,05$). Неудовлетворительный результат в 2 раза чаще встречался во 2-й группе, но различия оказались статистически не значимы ($p > 0,05$) (рис. 3).



* Значимость различий между группами $p < 0,05$ в % к числу детей в каждой группе.

Рис. 2. Сравнительная эффективность ближайших результатов лечения детей 1-й и 2-й групп



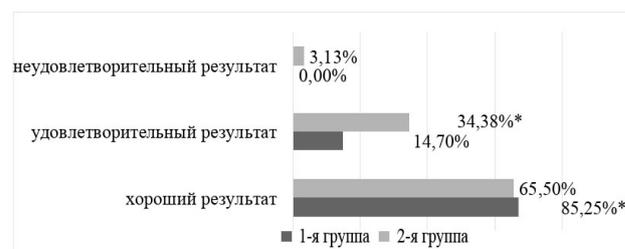
* Значимость различий между группами $p < 0,05$ в % к числу детей в каждой группе

Рис. 3. Сравнительная эффективность промежуточных результатов лечения детей 1-й и 2-й групп

Через 3 месяца у 100 % пациентов 1-й и 2-й групп после лечения наблюдалось уменьшение размеров очага деструкции, причем более выраженной динамика уменьшения деструкции была у пациентов 1-й группы. Представленные показатели согласуются с данными научных публикаций об эффективности декомпрессионных методик [16].

Проведение сравнительного анализа отдаленных результатов лечения показало, что достоверно

чаще хорошие результаты встречались в 1-й группе ($85,29 \pm 6,07$ %), $p < 0,05$. Удовлетворительный результат лечения преобладал у детей 2-й группы ($p < 0,05$). Во 2-й группе неудовлетворительный результат отмечен в ($3,13 \pm 3,08$ %) в отличие от пациентов 1-й группы, где неудовлетворительный результат отсутствовал ($p > 0,05$) (рис. 4).



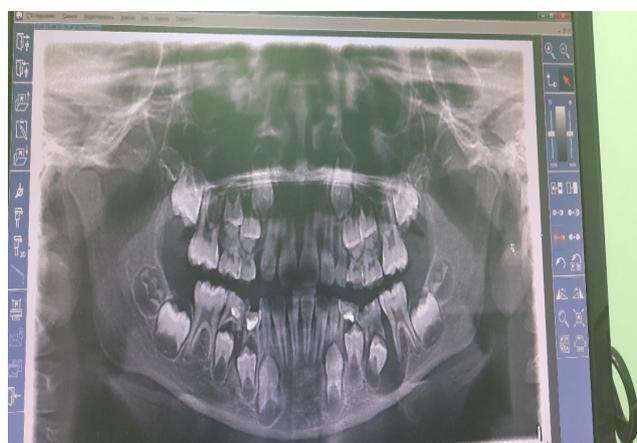
* Значимость различий между группами $p < 0,05$ в % к числу детей в каждой группе.

Рис. 4. Сравнительная эффективность отдаленных результатов лечения детей 1-й и 2-й групп

У большинства, ($91,18 \pm 7,10$ %), детей 1-й группы наблюдалось прорезывание постоянных зубов в правильное положение, в 3, ($8,82 \pm 4,87$ %), случаях потребовалась ортодонтическая коррекция положения зуба.

У пациентов 2-й группы в ($68,75 \pm 4,28$ %) случаев зафиксировано самопроизвольное прорезывание в правильное положение постоянных зубов. В соответствии с Nahajowski M. (2021), факторами, способствующими большей вероятности самопроизвольного прорезывания, являются средний возраст пациента 10 лет, стадия формирования корня зуба менее половины его длины [17].

На рис. 5 представлены ортопаномограммы пациента, лечение которого выполнялось модифицированным методом цистостомии.



а



б

Рис. 5. ОПТГ пациента: а) до лечения; б) через 3 месяца



Рис. 5 (окончание). ОПТГ пациента: в) ОПТГ через 6 мес; г) через 12 мес. после операции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование щадящей методики хирургического лечения одонтогенной воспалительной кисты челюсти способствует эффективной регенерации костной ткани, самостоятельному прорезыванию и дальнейшему развитию корня постоянного зуба. Предложенная модифицированная методика цистостомии может использоваться для лечения одонтогенной воспалительной кисты челюсти, ассоциированной с временным зубом у детей, при размере костной полости не превышающем 3,5 см в диаметре.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Аржанцев А.П. Доброкачественные опухоли челюстей и их рентгенокиалогические проявления. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2020;10(1):27–42. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-1-27-42.
2. Кабалоева Д.В., Аккалаев А.Б., Базаева И.К. Оптимизация методов оперативного вмешательства при лечении одонтогенных кист верхней челюсти. *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2021;23(11):27–33. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-11-27-33.
3. Короленкова М.В., Надточий А.Г., Алексеева Н.С., Немаева А.В. Клинические и рентгенологические черты ювенильных околозубных кист: ретроспективный анализ серии клинических случаев. *Стоматология*. 2025;104(2):65–72.
4. Фоменко И.В., Касаткина А.Л., Тимаков И.Е., Шишкина В.И. Щадящий метод лечения воспалительных кист челюстей у детей. *Dental Forum*. 2021;4(83):77.
5. Музыкин М.И., Головкин А.А., Мельников М.В. Декомпрессионное дренирование (марсупиализация) при лечении обширных кист челюстей. *Российский стоматологический журнал*. 2021;25(1):65–72.
6. Годованец О.И., Мурынчук Т.И. Лечение фолликулярной кисты у детей путем декомпрессии (клинический случай). *Вестник Академии наук Молдовы. Медицина*. 2021;2(70):118–122.
7. Padmawar N., Mopagar V., Vadvadgi V., Joshi S., Vishwas J., Padubidri M. A novel, non-invasive approach in management of inflammatory dentigerous cyst in young child: A case report and review of literature. *Medical Science*. 2021;25(114):1887–1893.
8. Patil A.S., Jathar P.N., Panse A.M., Bahutule S.R., Patil R.U., Patil M. Infected Dentigerous Cyst and its Conservative Management: A Report of Two Cases. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2019;12(1):68–72.
9. Berberi A., Aad G., Nassar M., Maalouf G., Nader N. Decompression of a Dentigerous Cyst Treatment in Mixed Dentition: A Case Report with 5 Years Follow-Up. *Case Reports in Dentistry*. 2023;2023:8628326. doi: 10.1155/2023/8628326.
10. McKinney S.L., Lukes S.M. Dentigerous cyst in a young child: a case report. *The Canadian Journal of Dental Hygiene*. 2021;55(3):177–181.
11. Alnofaie H., Alomran O., Ababtain R., Alomar A. Spontaneous Eruption of a Deeply Impacted Premolar After Conservative Treatment of an Associated Dentigerous Cyst: A Case Report. *Cureus*. 2019;11(12).
12. Vinereanu A., Bratu A., Didilescu A., Munteanu A. Management of large inflammatory dentigerous cysts adapted to the general condition of the patient: Two case reports. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(1):750.
13. Manjaree T., Abhinav K., Shachi G., Monica M., Prabhakar A.M., Dilip T.V. Management of radicular cyst in deciduous molar. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;9(2):1222–1225.
14. Sunny R.A., Rag B., Punathil S., Johny J., Pai A., James J. Rare Case of Calcified Radicular Cyst in Deciduous Tooth. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2024;17(1):86–88.
15. Виноградова А.В., Молоков В.Д., Сучилина М.И. Инновационная методика хирургического лечения одонтогенных кист у детей. *European Journal of Biomedical and Life Sciences*. 2019;2:11–14.
16. Яременко А.И., Кутукова С.И., Чарыев Р.Х., Ковалев М.И., Алексеева А.М. Применение марсупиализации

при лечении одонтогенных кист челюстей. *Институт стоматологии*. 2023;1(98):30–31.

17. Nahajowski M., Hnitecka S., Antoszevska-Smith J., Rumin K., Dubowik M. Sarul Factors influencing an eruption of teeth associated with a dentigerous cyst: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):180.

REFERENCES

1. Arzhantsev A.P. Benign tumors of the jaws and their x-ray manifestations. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki = Russian electronic journal of radiology*. 2020;10(1):27–42. (In Russ.) doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-1-27-42.

2. Kabaloeva D.V., Akkalaev A.B., Bazaeva I.K. Optimization of surgical intervention methods in the treatment of odontogenic cysts of the upper jaw. *Mediko-farmatsevticheskii zhurnal Pul's = Medical & Pharmaceutical Journal Pulse*. 2021;23(11):27–33. (In Russ.) doi: 10.26787/nyd ha-2686-6838-2021-23-11-27-33.

3. Korolenkova M.V. Nadtochii A.G., Alekseeva N.S., Nemaeva A.V. Clinical and Radiological Features of Juvenile Periodontal Cysts: A Retrospective Case Series Analysis. *Stomatologiya*. 2025;104(2):65–72. (In Russ.).

4. Fomenko I.V., Kasatkina A.L., Timakov I.E., Shishkina V.I. Gentle method of treatment of the inflammatory jaw cysts in children. *Dental Forum*. 2021;4(83):77. (In Russ.).

5. Muzikin M.I., Golovko A.A., Melnikov M.V., Iordanishvili A.K., Ratnikov V.A. Decompression drainage (marsupialization) in the treatment of extensive jaw cysts. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2021;25(1):65–72. (In Russ.).

6. Godovanets O.I., Murynyuk T.I. Treatment of follicular cyst in children by decompression (clinical case). *Vestnik Akademii nauk Moldovy. Meditsina = Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences*. 2021;2(70):118–122. (In Russ.).

7. Padmawar N., Mopagar V., Vadvadgi V., Joshi S., Vishwas J., Padubidri M. A novel, non-invasive approach in management of inflammatory dentigerous cyst in young child: A case report and review of literature. *Medical Science*. 2021;25(114):1887–189.

8. Patil A.S., Jathar P.N., Panse A.M., Bahutule S.R., Patil R.U., Patil M. Infected Dentigerous Cyst and its Conservative Management: A Report of Two Cases. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2019;12(1):68–72.

9. Berberi A., Aad G., Nassar M., Maalouf G., Nader N. Decompression of a Dentigerous Cyst Treatment in Mixed Dentition: A Case Report with 5 Years Follow-Up. *Case Reports in Dentistry*. 2023;2023:8628326. doi: 10.1155/2023/8628326.

10. McKinney S.L., Lukes S.M. Dentigerous cyst in a young child: a case report. *The Canadian Journal of Dental Hygiene*. 2021;55(3):177–181.

11. Alnofaie H., Alomran O., Ababtain R., Alomar A. Spontaneous Eruption of a Deeply Impacted Premolar After Conservative Treatment of an Associated Dentigerous Cyst: A Case Report. *Cureus*. 2019;11(12).

12. Vinereanu A., Bratu A., Didilescu A., Munteanu A. Management of large inflammatory dentigerous cysts adapted to the general condition of the patient: Two case reports. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(1):750.

13. Manjaree T., Abhinav K., Shachi G., Monica M., Prabhakar A.M., Dilip T.V. Management of radicular cyst in deciduous molar. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;9(2):1222–1225.

14. Sunny R.A., Rag B., Punathil S., Johny J., Pai A., James J. Rare Case of Calcified Radicular Cyst in Deciduous Tooth. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2024;17(1):86–88.

15. Vinogradova A.V., Molokov V.D., Suchilina M.I. Innovative technique of surgical treatment of odontogenic cysts in children. *European Journal of Biomedical and Life Sciences*. 2019;2:11–14. (In Russ.).

16. Yaremenko A.I., Kutukova S.I., Chariev R.H., Kovaliev M.I., Alexeeva A.M. Application of marsupialization in the treatment of odontogenic jaw cysts *Institut stomatologii = Institute of Dentistry*. 2023;1(98):30–31. (In Russ.).

17. Nahajowski M., Hnitecka S., Antoszevska-Smith J., Rumin K., Dubowik M. Sarul Factors influencing an eruption of teeth associated with a dentigerous cyst: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):180.

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

Информация об авторах

Виктория Александровна Сидорук – аспирант кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vik-sid08@yandex.ru

Ирина Валерьевна Фоменко – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fomenira@mail.ru

Анжелла Левоновна Касаткина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; anjella-volgograd@yandex.ru

Анатолий Васильевич Сидорук – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sid.anatol65@yandex.ru

Илья Евгеньевич Тимаков – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; timakov.ilia@mail.ru

Инна Васильевна Долгова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; id-vortex@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 25.01.2025; одобрена после рецензирования 29.04.2025; принята к публикации 19.05.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Victoria A. Sidoruk – Postgraduate student of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vik-sid08@yandex.ru

Irina V. Fomenko – Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [✉] fomenira@mail.ru

Anzhella L. Kasatkina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; 34kasatkina@gmail.com

Anatoly V. Sidoruk – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sid.anatol65@yandex.ru

Илья Е. Тимakov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; timakov.ilia@mail.ru

Inna V. Dolgova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; id-vortex@rambler.ru

The article was submitted 25.01.2025; approved after reviewing 29.04.2025; accepted for publication 19.05.2025.

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

Пикин И.Ю., Каган И.И., Нузова О.Б.

- Перспективы изучения прижизненной анатомии и топографии селезенки у людей в зависимости от пола по данным компьютерной томографии 3

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Ким В.С., Фоменко И.В., Маслак Е.Е., Касаткина А.Л., Долгова И.В., Мозолева М.Р.

- Применение бактериофагов в современной стоматологии: обзор литературы 7

Бикбов М.М., Халимов А.Р., Шевчук Н.Е., Казакбаева Г.М., Гилемзянова Л.И., Валшин И.Д.

- Характеристика морфологической и ультраструктурной трансформации роговицы после УФ кросслинкинга (обзор литературы) 13

Баландин А.А., Панкратов М.К., Баландина И.А.

- «Рубашка для мозга», или современный научный взгляд на морфофункциональные особенности твердой мозговой оболочки (обзор литературы) 21

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чаплыгина Е.В., Шепетюк М.Г., Суханова О.П., Блинов И.М.

- Типовые закономерности линейных размеров лицевого черепа (по данным спиральной компьютерной томографии) . . . 31

*Боташева Т.Л., Фабрикант И.М., Горбанева Е.П., Кудрин Р.А.,
Водолажская М.Г., Змиенко В.А., Рымашевская М.С.*

- Влияние морфофункциональных асимметрий на гормональный статус женщин-переселенцев перименопаузального возраста, длительно проживавших в зоне военного конфликта 37

Раскина Е.А., Попов С.С., Веревкин А.Н., Крыльский Е.Д.

- Анализ корреляционных взаимосвязей ферментативных антиоксидантов и уровня FGF21 при фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени 44

Абдурахманова М.Ш., Амхадова М. А., Кхир Бек А., Джабраилова М.А.

- Роль нейрофизиологического фактора в формировании дисфункций височно-нижнечелюстного сустава 49

*Цапкова А.А., Михайлова Л.В., Крюкова Н.О., Рафальский В.В.,
Русина Е.В., Корнев С.В.*

- Потребление antimicrobных препаратов в стационарах Калининграда: результаты проекта GLOBAL-PPS 2021 58

Тюренок И.Н., Смирнов А.В., Джукеева А.И., Экова М.Р., Бакулин Д.А.

- Влияние фармакологической коррекции на формирование морфофункциональных изменений в коре головного мозга и гиппокампе крыс зрелого возраста при моделировании сахарного диабета 1-го типа 65

Шкарин В.В., Фомин И.В., Михальченко Д.В., Дмитриенко Д.С., Михальченко А.Д.

- Метод построения окклюзионной линии на боковой телерентгенограмме при физиологической окклюзии 72

Веремеенко С.А., Македонова Ю.А., Македонова Д.М., Сурганов И.И.

- Оценка функционального состояния системы микроциркуляции зубодесневого комплекса в динамике лечения пациентов с низкой высотой коронки зуба 78

Антонян В.В., Кчибеков Э.А., Алиев А.А., Гасанов К.Г.

- Оптимизация диагностики степени тяжести пневмонии при COVID-19 84

Нархова И.В., Дорохов Е.В., Наймушин И.А.

- Сравнительная оценка стрессоустойчивости студентов первого и второго курсов медицинского вуза 89

*Дериглазова О.И., Боташева Т.Л., Григорян А.К., Кудрин Р.А.,
Водолажская М.Г., Келлер О.В., Заводнов О.П.*

- Особенности межсистемной интеграции в организме женщин, планирующих беременность, в зависимости от характера морфофункциональных асимметрий 95

Кондакова Л.И.

Морфологические характеристики секреторных нейронов ядер гипоталамуса при воздействии темновой депривации у самок крыс 107

Иванов С.В., Балалин С.В., Саркисян А.С., Юферов О.В.

Подбор энергии лазерного импульса при выполнении селективной лазерной трабекулопластики у больных первичной открытоугольной глаукомой 113

Хван А.А., Фирсова И.В., Патрушева М.С., Крайнов С.В., Боташева Ф.Р.

Распространенность некариозных дефектов зубов пришеечной локализации среди взрослого населения Волгоградской области 117

Калашикова С.А., Натальченко Д.В.

Морфологические изменения бифуркационных лимфатических узлов при COVID-19 121

Заикина М.П., Ткачев М.И., Кудрявцева А.А., Напалков Д.А., Соколова А.А.

Особенности теста «Тромбодинамика» у пациентов со злокачественными новообразованиями 126

Ляшев А.Ю., Маль Г.С., Солин А.В., Затолокина М.А., Сериков В.С., Ляшев Ю.Д.,

Спиридонов К.Д., Спиридонов Д.Д., Тверской А.В.

Коррекция экспериментального язвенного колита мелаксеном 132

Повалыева И.И., Павлова Т.В., Каплин А.Н., Хсейно Хазем, Гончаров И.Ю.,

Павлова Л.А., Затолокина М.А., Тверской А.В.

Использование атомно-силовой микроскопии в комплексной оценке органов и тканей при сахарном диабете 137

Леонова Е.А., Кашина Ю.В., Чередник И.Л., Панченко Е.И.,

Котов В.В., Кашина Ю.О., Бахова А.А.

Влияние нейропептида окситоцина на органы-маркеры стресса у крыс, подвергнутых длительной стрессорной нагрузке 143

Лекарева И.В., Емельянова А.Л., Бабаева А.Р.

Инновационная гиполипидемическая терапия: собственный опыт применения инклизирана 148

Свиридова Н.И., Ткаченко Л.В., Веровская Т.А., Складановская Т.В.,

Шкляр А.Л., Костенко Т.И., Гриценко И.А.

Критические акушерские состояния в Волгоградском регионе: о чем говорят цифры? 152

Смирнов А.В., Джужеева А.И., Экова М.Р., Пустынников В.Э., Бакулин Д.А.,

Болохов Н.С., Похлебин А.А., Тюренков И. Н.

Иммунофенотипическая характеристика экспрессии IL-6 в коре головного мозга стареющих крыс при сахарном диабете и его фармакологической коррекции 159

Винникова В.Д., Клименко А.В., Пак О.С., Перцов С.С.

Особенности поведения самок крыс при иммуномодуляции 165

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Кудрин Р.А., Фоменко И.В., Тимошенко А.Н.

Клинический анализ применения препаратов артикаинового ряда в стоматологической практике у детей 1–4 лет 170

Фролов Д.В., Линченко Д.В., Кузнецов С.Д., Кучерявенко А.С.

Клинические случаи скрытого позднего инфицирования бифуркационных протезов после резекции аневризм брюшного отдела аорты 174

Сидорук В.А., Фоменко И.В., Касаткина А.Л., Сидорук А.В., Тимаков И.Е., Долгова И.В.

Сравнительный анализ результатов хирургического лечения детей с одонтогенной воспалительной кистой челюсти 180

CONTENT

LECTURE

Pikin I.Yu., Kagan I.I., Nuzova O.B.

- Prospect for studying the vital anatomy and topography of the spleen in humans depending on gender based on computer tomography data 3

REVIEW ARTICLES

Kim V.S., Fomenko I.V., Maslak E.E., Kasatkina A.L., Dolgova I.V., Mozoleva M.R.

- The use of bacteriophages in contemporary dentistry: literature review 7

Bikbov M.M., Khalimov A.R., Shevchuk N.E., Kazakbayeva G.M., Gilemzyanova L.I., Valishin I.D.

- Characteristics of morphological and ultrastructural transformation of the cornea after UV crosslinking (literature review) 13

Balandin A.A., Pankratov M.K., Balandina I.A.

- A shirt for the brain, or a scientific modern view of the dura mater (literature review) 21

ORIGINAL RESEARCHES

Chaplygina E.V., Shepetyuk M.G., Sukhanova O.P., Blinov I.M.

- Some typical patterns of linear dimensions of the facial skull (according to spiral computed tomography) 31

*Botasheva T.L., Fabrikant I.M., Gorbaneva E.P., Kudrin R.A.,
Vodolazhskaya M.G., Zmienko V.A., Rymashevskaya M.S.*

- The influence of morphofunctional asymmetries on the hormonal status of perimenopausal migrant women who lived in the zone of military conflict for a long time 37

Raskina E.A., Popov S.S., Verevkin A.N., Krylskii E.D.

- Correlation between enzymatic antioxidants and FGF21 levels, within the context of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease 44

Abdurakhmanova M.Sh., Amkhadova M.A., Khir Bek A., Dzhabrailova M.A.

- The role of neurophysiological factors in the formation of temporomandibular joint dysfunctions 49

Tsapkova A.A., Mikhailova L.V., Kryukova N.O., Rafalsky V.V., Rusina E.V., Korenev S.V.

- Antimicrobial consumption in hospitals in Kaliningrad: results of the GLOBAL-PPS 2021 project 58

Tyurenkov I.N., Smirnov A.V., Dzhukeeva A.I., Ekova M.R., Bakulin D.A.

- Effect of pharmacological correction on morphofunctional changes in the cerebral cortex and hippocampus of mature rats in the modelling of type 1 diabetes mellitus 65

Shkarin V.V., Fomin I.V., Mikhailchenko D.V., Dmitrienko D.S., Mikhailchenko A.D.

- Method of constructing an occlusion line on a lateral teleroentgenogram in physiological occlusion 72

Vereemeenko S.A., Makedonova Yu.A., Makedonova D.M., Surganov I.I.

- Assessment of the functional state of the microcirculation system of the dental gingival complex in the dynamics of treatment of patients with low crown height 78

Antonyan V.V., Kchibekov E.A., Aliev A.A., Gasanov K.G.

- Optimization of diagnosis of pneumonia severity in COVID-19 84

Narhova I.V., Dorokhov E.V., Naimushin I.A.

- Analysis of the psychophysiological status of first and second year students of a medical university 89

*Deriglazova O.I., Botasheva T.L., Grigorian A.K., Kudrin R.A.,
Vodolazhskaya M.G., Keller O.V., Zavodnov O.P.*

- Features of intersystem integration in the body of women planning pregnancy, depending on the nature of morphofunctional asymmetries 95

Kondakova L.I.

- Morphological characteristics of secretory neurons of the nuclei of the hypothalamus under the influence of dark deprivation in female rats 107

<i>Ivanov S.V., Balalin S.V., Sarkisian A.S., Yuferov O.V.</i> Selection of laser pulse energy when performing selective laser trabeculoplasty in patients with primary open-angle glaucoma	113
<i>Khvan A.A., Firsova I.V., Patrushewa M.S., Krajnov S.V., Botasheva F.R.</i> Prevalence of non-carious defects in the cervical of teeth among the adult population of the Volgograd region	117
<i>Kalashnikova S.A., Natalchenko D.V.</i> Morphological changes in bifurcation lymph nodes in the COVID-19 coronavirus	121
<i>Zaikina M.P., Tkachev M.I., Kudrjavitseva A.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A.</i> Features of the “Thrombodynamics” test in patients with cancer	126
<i>Lyashev A.Yu., Mal G.S., Solin A.V., Zatolokina M.A., Serikov V.S., Lyashev Yu.D., Spiridonov K.D., Spiridonov D.D., Tverskoy A.V.</i> The correction of experimental ulcerative colitis by melaxen	132
<i>Povalyaeva I.I., Pavlova T.V., Kaplin A.N., Hossino Hazem Goncharov, I.Yu., Pavlova L.A., Zatolokina M.A., Tverskoi A.V.</i> The use of atomic force microscopy in the comprehensive assessment of organs and tissues in diabetes mellitus	137
<i>Leonova E.A., Kashina Yu.V., Cherednik I.L., Panchenko E.I., Kotov V.V., Kashina Yu.O., Bakhova A.A.</i> The effect of the neuropeptide oxytocin on stress-related organs in rats subjected to prolonged stress	143
<i>Lekareva I.V., Emelyanova A.L., Babaeva A.R.</i> Innovative lipid-lowering therapy: personal experience of using Inclisiran	148
<i>Sviridova N.I., Tkachenko L.V., Verovskaya T.A., Skladanovskaya T.V., Shklyar A.L., Kostenko T.I., Gritsenko I.A.</i> Critical obstetric conditions in the Volgograd region: What do the numbers say?	152
<i>Smirnov A.V., Dzhukeeva A.I., Ekova M.R., Pustynnikov V.E., Bakulin D.A., Bolokhov N.S., Pokhlebin A.A., Tyurenkov I.N.</i> Immunophenotypic characteristics of IL-6 expression in the cerebral cortex of aging rats with diabetes mellitus and its pharmacological correction	159
<i>Vinnikova V.D., Klimenko A.V., Pak O.S., Pertsov S.S.</i> Features of behavior of female rats under condition of immunomodulation	165
 GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS	
<i>Kudrin R.A., Fomenko I.V., Timoshenko A.N.</i> Clinical analysis of the use of articaine-type drugs in dental practice in children 1–4 years old	170
<i>Frolov D.V., Linchenko D.V., Kuznetsov S.D., Kucheryavenko A.S.</i> Clinical cases of latent late infection of bifurcation grafts after resection of abdominal aortic aneurysms	174
<i>Sidoruk V.A., Fomenko I.V., Kasatkina A.L., Sidoruk A.V., Timakov I.E., Dolgova I.V.</i> Comparative analysis of the results of surgical treatment of children with odontogenic inflammatory cyst of the jaw	180

Научное издание

**Вестник Волгоградского государственного медицинского университета/
Journal of Volgograd State Medical University**

<https://journals.eco-vector.com/1994-9480>

Ежеквартальный научно-практический журнал. Том 22, № 2. 2025

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Реестровая запись о регистрации средств массовой информации ПИ № ФС 77-79562 от 27.11.2020 г.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция – февраль 2025 г.), утвержденный Президиумом Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

Редактирование *Н. Н. Золиной*

Компьютерная верстка *М. Ю. Лепеско*

Дизайн обложки *П. А. Золотых*

Предпечатная подготовка обложки *С. Е. Акимова*

Директор Издательства ВолгГМУ *И. В. Казимирова*

Дата выхода в свет 30.06.2025 г.

Формат 60×84/8. Гарнитура Times New Roman.

Уч.-изд. л. 20,37. Усл.-печ. л. 22,09 + 0,23 (подписная карточка).

Тираж 100 экз. Заказ № 164.

Цена свободная.

Учредитель:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Адрес издателя:

400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Адрес редакции:

400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Отпечатано в производственно-полиграфическом отделе Издательства ВолгГМУ.

400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

ISSN 1994-9480



9 771994 948340 >