



ISSN 1994-9480

ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

JOURNAL OF VOLGOGRAD
STATE MEDICAL UNIVERSITY

16+

2023

2



ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ QUARTERLY SCIENTIFIC JOURNAL

Том 20, № 2

АПРЕЛЬ-ИЮНЬ

2023

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) – к.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)
Батушин 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)
Петраевский Алексей Владимирович – 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)
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) – 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. Kraiushkin – 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)
Valeriy F. Mikhaltchenko – 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)
Alexey V. Petraevskiy – 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 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)

ДОРОГОЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Второй номер 2023 года журнала «Вестник ВолгГМУ» посвящен актуальным вопросам фундаментальной и клинической медицины, а также оригинальным экспериментальным исследованиям.

Первая обзорная статья посвящена анализу данных о влиянии состояния позвоночника на патогенез заболевания височно-нижнечелюстного сустава и данных об эффективности лечения сочетанной патологии височно-нижнечелюстного сустава и позы по отечественным и зарубежным публикациям за последние 15 лет.

Во втором обзоре литературы проведен анализ публикаций, посвященных патогенезу и прогнозированию соматических системных осложнений у пациентов с панкреонекрозом. Вопросы развития и профилактики описанных осложнений требуют дальнейшего изучения, что поможет в создании персонализированной модели прогнозирования осложнений, необходимой для обоснования профилактических мероприятий и снижения уровня летальности у пациентов этой категории.

Третья обзорная статья освещает преимущества и ограничения основных фармакологических моделей шизофрении у животных. В обзор включены модели, основанные на теории нарушения развития нервной системы, включая материнскую иммунную активацию с использованием бактериального эндотоксина липополисахарида и инфекционных агентов. Лучшее понимание сильных и слабых сторон модели, а также возможностей их комбинирования позволяет повысить эффективность поиска новых нейролептиков, изучения их антипсихотической активности и последующей экстраполяции полученных результатов с животных на человека.

В рубрике «В помощь практическому врачу» описывается клинический случай острой крапивницы на фоне паразитарной инфекции у ребенка, прошедшего обследование и лечение в педиатрическом стационаре. Вторая статья рубрики посвящена клиническому случаю тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 у новорожденного ребенка. На патологоанатомическом вскрытии выявлено острое диффузное альвеолярное повреждение легких по типу острого респираторного дистресс-синдрома взрослых на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии и синдрома системной воспалительной реакции. Данный клинический случай показывает важность ранней диагностики новой коронавирусной инфекции и своевременной госпитализации новорожденных детей, имеющих клинические признаки острого респираторного заболевания.

Оригинальные статьи в этом номере предоставлены авторами из различных городов России и стран СНГ: Астрахани, Белгорода, Витебска, Волгограда, Красноярска, Курска, Москвы, Орла, Пятигорска, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, Ставрополя, Уфы, Чебоксар, Челябинска.

Редакционная коллегия благодарит авторов за предоставленные результаты своих научных исследований, желает всем авторам и читателям крепкого здоровья и надеется на дальнейшее плодотворное сотрудничество!!!

Искренне ваш
академик РАН



В. И. Петров



Обзорная статья

УДК 616.724-085.847

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-3-12>

Взаимное влияние позуры и кинематики височно-нижнечелюстного сустава

А.Н. Пархоменко ✉, В.И. Шемонаев, А.Е. Барулин, А.В. Осокин,
А.А. Малолеткова, Б.М. Калинин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Достижения интегративных направлений медицины позволяют существенно дополнить традиционные представления об этиопатогенезе дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, базирующиеся на позициях окклюзионной и нейромускулярной теорий и в основном ограничивающихся рассмотрением элементов стоматогнатической системы. Статья представляет результаты изучения данных о влиянии состояния позвоночника на патогенез заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и данных об эффективности лечения сочетанной патологии височно-нижнечелюстного сустава и позуры по публикациям в отечественной и зарубежной литературе за последние 15 лет. Расширение взгляда на структуру и функцию челюстно-лицевой области и роль краниопостуральных и краниовисцеральных взаимосвязей требует выработки единого методологического подхода к диагностике пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, что будет способствовать снижению количества диагностических ошибок и риска хронизации болевых явлений.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, осанка, позура, остеопатия, мануальная терапия, междисциплинарный подход, интегративные медицинские направления

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-3-12>

Mutual influence of postures and kinematics of the temporomandibular joint

A.N. Parkhomenko ✉, V.I. Shemonaev, A.E. Barulin, A.V. Osokin, A.A. Maloletkova, B.M. Kalinichenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Achievements in integrative areas of medicine can significantly supplement the traditional ideas about the etiopathogenesis of temporomandibular joint dysfunction, based on the positions of occlusal and neuromuscular theories and mainly limited to consideration of the elements of the stomatognathic system. The article presents the results of a study of data on the influence of the state of the spine on the pathogenesis of diseases of the temporomandibular joint and data on the effectiveness of the treatment of combined pathology of the joint and posture according to publications in domestic and foreign literature over the past 15 years. Expanding the view on the structure and function of the maxillofacial region and the role of craniopostural and craniovisceral relationships requires the development of a unified methodological approach to the diagnosis of patients with dysfunction of the temporomandibular joint, which will help reduce the number of diagnostic errors and the risk of chronic pain phenomena.

Keywords: temporomandibular joint, posture, posture, osteopathy, manual therapy, interdisciplinary approach, integrative medical directions

ВВЕДЕНИЕ

Патологии височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) – одни из наиболее распространенных среди стоматологических. В силу полиэтиологичности, разнообразия клинических проявлений (комбинации функциональных, органических и психоневрологических нарушений) и, как следствие, терапевтических подходов, данная группа заболеваний является предметом неугасающего научного интереса ученых России и зарубежных стран.

Этиопатогенез и обоснование лечения заболеваний ВНЧС базируются на двух взаимодополняющих стройных теориях – нейромускулярной и окклюзионной.

Несмотря на их несомненную научно-практическую ценность, рассматриваемые в них факторы (зубы, жевательная мускулатура, структуры собственно височно-нижнечелюстного сустава и т.д.) в основном ограничены стоматогнатической системой. Однако такой подход уже не представляется полным в свете набирающих популярность в современной медицине интегративных направлений, строящихся на принципе холизма – восприятия человеческого организма как единой многоуровневой системы со сложными взаимосвязями всех ее компонентов. Этим объясняется растущий интерес научного сообщества к поиску функциональных взаимосвязей ВНЧС с другими органами и системами человеческого тела.

© Пархоменко А.Н., Шемонаев В.И., Барулин А.Е., Осокин А.В., Малолеткова А.А., Калинин Б.М., 2023

© Parkhomenko A.N., Shemonaev V.I., Barulin A.E., Osokin A.V., Maloletkova A.A., Kalinichenko B.M., 2023

Миофасциальная боль в лице, связанная с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС), является одной из наименее диагностируемых видов прозопалгий [1, 2, 3]. Алгический синдром, локализующийся в области лица, головы и шеи, в большинстве случаев составляет группу мышечно-скелетных и нейромышечных заболеваний. Причинами данного расстройства могут стать нарушение работы перикраниальной, жевательной мускулатуры, мышц шеи и плечевого пояса, а также статики опорно-двигательного аппарата, которые имеют выраженную корреляционную взаимосвязь с патологией височно-нижнечелюстного сустава, нарушением окклюзии зубов [3]. Формирование и хронизация боли в лицевой области реализуется преимущественно за счет сенситизации тригемино-вазкулярной структуры и способствует возникновению нейропатических или дисфункциональных болевых синдромов с нарушением поструральной устойчивости, усложняя лечебные мероприятия [2, 3].

Прямым выводом из концепции анатомических поездов (Т. Майерс, 2007) является положение о том, что жевательная мускулатура и ВНЧС функционально связаны с другими отделами опорно-двигательного аппарата, в первую очередь позвоночным столбом, тазом, стопами – ключевыми элементами постуры. Взаимное влияние постуры и ВНЧС считается несомненным, что отражено в трудах отечественных и зарубежных стоматологов, мануальных терапевтов, остеопатов, ортопедов, ортодонтотв. К настоящему времени об эффективности диагностики и лечения сочетанной патологии постуры и ВНЧС накоплено большое количество данных, требующих анализа и систематизации.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение данных о влиянии состояния позвоночника на патогенез заболеваний ВНЧС и данных об эффективности лечения сочетанной патологии ВНЧС и постуры по публикациям в отечественной и зарубежной литературе за последние 15 лет.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск источников осуществлялся в сети Интернет, в том числе в открытых базах научных данных Elibrary, Web Of Science, SCOPUS по ключевым словам: височно-нижнечелюстной сустав, осанка, постоура, остеопатия, мануальная терапия, междисциплинарный в различных комбинациях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фундаментальные научные работы на стыке стоматологии, остеопатии, мануальной терапии, кинезиотерапии проливают свет на взаимосвязь постуры и состояние ВНЧС. Так, Гаже П.-М., Вебер Б. (2008) отмечают значимость ВНЧС, являющегося одним

из сенсорных входов поструральной системы, в поддержании баланса последней. Краниомандибулярные проблемы, всегда обнаруживаемые в группах пациентов с постурологическими нарушениями (часто – в виде оториноларингологической симптоматики), авторы предлагают выявлять на начальных этапах диагностики и немедленно устранять путем шлифования зубов либо применением окклюзионных накладок малой толщины. Таким образом, авторы относят влияние окклюзионного и краниомандибулярного аспектов на поструральную систему к разряду так называемых «паразитирующих наложений», признавая необходимость коррекции суставных дисфункций для диагностики и успешного лечения поструральных нарушений [4].

Согласно теории мышечных цепей Бюске Л. (2011), нижняя челюсть вместе с основными и вспомогательными жевательными мышцами являются ключевыми звеньями поверхностного слоя прямых цепочек флексии шейного отдела позвоночника. Нижняя челюсть, в свою очередь, служит местом «переключения» звеньев этой мышечной цепи, соединяющей голову и туловище. Согласно данной концепции, изменение положения нижней челюсти в цефалической системе относительно височной кости изменяет организацию мышечных цепочек и служит отправной точкой развития дисфункций зубочелюстной системы (окклюзии, глотания и фонации) [5].

J.-M. Landouzy (2005) были описаны варианты клинических проявлений патологии ВНЧС относительно имеющихся поструральных дисфункций. К восходящей патологии он отнес дисфункции ВНЧС у пациентов, не имеющих признаков поструральных дисфункций. В этом случае остеопатическая коррекция проводится, в первую очередь, на структурах, расположенных ниже ВНЧС (стопа, нижние конечности, таз, позвоночник) и приводит к полному регрессу клинической симптоматики. Смешанные восходящие патологии, по его мнению, – это дисфункции и боли в ВНЧС и позвоночнике у пациентов, не имеющих признаков поструральных дисфункций. После остеопатической коррекции этих нарушений у пациентов появляются поструральные признаки дисбаланса прикуса, для устранения которых необходимо подключение стоматолога. Нисходящие патологии – это дисфункции и боли в ВНЧС и позвоночнике у пациентов, имеющих признаки пострурального дисбаланса прикуса. После коррекции окклюзионных нарушений происходит полное исчезновение симптомов. В данном случае достаточно только стоматологической коррекции. Смешанные нисходящие патологии – это дисфункции и боли в ВНЧС и позвоночнике у пациентов, имеющих признаки пострурального дисбаланса прикуса. У таких пациентов после коррекции прикуса не происходит полного регресса клинической симптоматики. В таких случаях нужно применять совместно со стоматологической коррекцией остеопатическое лечение

для достижения полного клинического выздоровления [6]. Разработанная автором клиническая классификация сочетанной патологии ВНЧС и постуры принята научным сообществом в активное использование.

Исследователь постуры Т. Майерс (2007) отмечает скоординированную работу мышц тела, направленную на функционирование организма, как единого целого. Каждая мышца, выполняя свою индивидуальную задачу, функционально интегрирована в общую миофасциальную сеть и созависима от состояния и активности других звеньев, нередко находящихся на значительном удалении друг от друга. Так, например, группы жевательных и надподъязычных мышц являются неотъемлемой частью глубинной фронтальной линии, идущей от подошвенной части стопы до мозгового и висцерального черепа и являющейся «миофасциальным стержнем» тела. Помимо стабилизации пояса нижних конечностей, поддержки поясничного и грудного отделов позвоночника, линия участвует в слаженной работе ВНЧС и уравнивает голову на вершине тела. При этом сам сустав выполняет роль одного из сенсорных входов в постуральной системе [7].

Клинические исследования по рассматриваемой тематике традиционно строятся по типу сравнения результатов лечения в отличающихся по объему и структуре оказываемой медицинской помощи контрольной и основной групп. В контрольной группе – изолированное лечение основного заболевания, в основной – лечение основного + дополнительные лечебные мероприятия. Результаты исследований достаточно разнообразны в зависимости от критериев отбора, выбора основного диагноза и примененных методов диагностики и избранных терапевтических процедур.

Исследователями С. Ferreira и соавт. [8] представлен современный метод оценки изменений функционирования жевательных мышц при миофасциальной лицевой боли. При помощи инфракрасной спектроскопии в мышцах определялось насыщение кислородом жевательной мускулатуры во время процесса жевания. Данный метод статистически значимо определяет меньшую способность к поглощению кислорода в мышцах у пациентов с миофасциальной лицевой болью по сравнению со здоровыми людьми. Авторами доказано, что чем выше степень выраженности признаков и симптомов миофасциальной лицевой боли, тем ниже уровень содержания кислорода в мышце.

Л.Н. Байрамова с соавт. (2015) отмечает, что аномалии прикуса являются не только проблемой окклюзии, нарушения функции зубочелюстной системы, они являются также следствием, вытекающим из понятия «общего равновесия», которое оказывает влияние на осанку (постуру) и психическое состояние пациента. В своих исследованиях авторы подтверждают высокую степень корреляции дистального положения нижней челюсти с соматическими дисфункциями

костно-мышечной системы на различных уровнях: краниовертебрального перехода, грудного отдела позвоночника, крестца, а также твердой мозговой оболочки. По заключению авторов, постуральные изменения при изменении положения нижней челюсти являются адаптацией опорно-двигательного аппарата к функционированию организма в условиях нарушенного равновесия «осевых» структур: верхней челюсти, сошника, среднегрудного отдела позвоночника, копчика, следствием чего является изменение постуры [9].

В Российской Федерации О.Р. Орловой и Н.Р. Мингазовой также проведено клинико-эпидемиологическое исследование пациентов с прозопагиями для выявления частоты встречаемости миофасциального болевого синдрома. В ходе работы определено, что около 60 % пациентов с алгическими проявлениями в области лица первично обращаются за помощью к стоматологу, однако в 80 % случаев требуется неврологическое лечение. Исследователями обнаружены основные клинические формы лицевых болей, преобладающее большинство случаев (35 %) вызваны миофасциальным болевым синдромом с нарушением статических и локомоторных функций (МФБС), невралгии тройничного нерва встречаются только у 15 % пациентов, 25% среди алгических явлений вызваны стоматологической патологией и невропатической болью. Авторы подчеркивают важность уточнения критериев диагностики и лечения, так как в клинической практике зачастую пациенты проходят множество врачей различных специальностей, прежде чем им установят верный диагноз и будет назначена адекватная терапия [10].

На основании результатов исследования 260 студентов-медиков, А.С. Щербаков с соавт. (2016) делают вывод о наличии статистически достоверной взаимосвязи между ДВНЧС и степенью нарушения автоматического регулирования положения тела в пространстве, а также целесообразности включения в комплекс лечебно-профилактических мероприятий по лечению дисфункции ВНЧС диагностики и регулирования положения тела в пространстве [11].

В обзоре R. Ohrbach и S. Dworkin рассматриваются принципы и процессы, связанные с диагностикой расстройств височно-нижнечелюстного сустава. В исследовании отражены изменения диагностических критериев. Авторы призывают проводить коррекцию отклонений в структуре полости рта и обращать внимание на перестройку мышечных, невралгических и психологических паттернов всего организма в целом. В работе также представлены критерии диагностики патологии височно-нижнечелюстного сустава, разработанные на основе биопсихосоциальной модели и междисциплинарного подхода специалистов [12].

В исследованиях В.В. Паршина (2018) указывается на высокую клиническую эффективность коррекции осанки при лечении заболеваний ВНЧС методом

ортезирования стоп, а также рекомендует серию миогимнастических упражнений для снятия боли, восстановления движений в суставах и координирования ритмических сокращений жевательных мышц, возбуждения или расслабления отдельных мышечных групп, восстановления подвижности позвоночника [13, 14, 15].

Проблему сочетанной патологии ВНЧС и постуры исследовали И.В. Петрикас с соавт. (2018). Основываясь на результатах клинических наблюдений, авторы заявляют о высокой эффективности лечения дисфункции ВНЧС, включающего остеопатическое лечение и занятия балансирующим спортом (плавание) не менее двух раз в неделю. Кроме того, авторы рекомендуют производить коррекцию ортодонтических аппаратов по данным T-SCAN-исследования после каждой остеопатической процедуры. Авторы заключают, что пациенты с заболеванием ВНЧС в 100 % случаях нуждаются в балансировке мышечного равновесия всего тела, так как оптимизация осанки ведет к миодинамическому равновесию мышц челюстно-лицевой области и нормализации окклюзии [16, 17].

По мнению С.Е. Брагина и соавт. (2014), постуральные нарушения (изменения осанки, походки, гармонии и движений тела) ассоциированы с окклюзионными нарушениями и не проходят по завершении ортодонтического лечения. Кроме того, постуральные нарушения могут приводить к рецидивам ортодонтической патологии. В своих исследованиях автор применял рентгенологическое исследование грудного отдела позвоночника и свода стопы для диагностики, а также комплекс физических упражнений («велосипед», вытяжение и т.д.) для укрепления мышечного корсета при лечении. Автор заявляет о необходимости совместного наблюдения пациентов с сочетанной патологией у стоматолога и ортопеда-травматолога и организации для этих целей при стоматологических поликлиниках кабинетов биофункциональной диагностики [18, 19].

В результате исследования А.Б. Секирина, В.Е. Дорогина (2016) было выявлено, что применение сочетанного остеопатического и стоматологического ортопедического методов коррекции у пациентов с дисфункцией ВНЧС целесообразно и позволяет достигнуть эффективного и устойчивого уменьшения алгического синдрома, а также увеличения максимального открывания рта у пациентов с ДВНЧС [20].

В исследовательской работе Л.Р. Мингазовой и соавт. продемонстрировано, что миофасциальные структуры в области лица имеют обширную соматическую и вегетативную иннервацию. Импульсация со стороны нервных структур лицевой области и цервикального отдела в большинстве случаев сопровождается иррадирующей болью в отдаленные миофасциальные структуры и может проявляться вегетативной дисфункцией. В исследовании уделяется внимание влиянию иннервации зубочелюстно-лицевой системы

на поддержание изменений пострурального баланса [21]. В связи с этим некоторые авторы подчеркивают диагностические возможности стабилотрии для выявления этиологии миофасциальных болей в области лица. Изменения стабилотрических показателей, таких как площадь, индекс энергозатрат, длина стабิโลграммы, позволяют определить степень заинтересованности миофасциальных структур и краниомандибулярного региона в формировании прозопагий [22, 23].

М.В. Жаровский с соавт. (2015) вводит понятие «экстракраниально обусловленная дисфункция височно-нижнечелюстного сустава» и рекомендует учитывать характер поструральной адаптации и подвижности костно-мышечной системы. Автор рекомендует включать остеопатические методики в комплекс диагностики (постуральный осмотр, тест Меерссмана, тест ротаторов, стретч-тест и исследование на аппарате Шестопалова, статодинамических показателей костно-мышечной системы), лечения и оценки клинической динамики экстракраниально обусловленной дисфункцией ВНЧС [24].

Известные клинические протоколы медицинской помощи при заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава включают выявление нарушений физиологического состояния мышц и опорно-двигательного аппарата. В связи с вышеизложенным, очевидной становится необходимость междисциплинарного подхода, определяемого как участие широкого круга специалистов: врачей лечебной физкультуры, мануальных терапевтов и др., является ключевым положением, позволяющим избежать осложнений и ускорить реабилитацию пациентов с заболеваниями ВНЧС. Рекомендации коррекции осанки и приемов лечебной физкультуры при синдроме болевой дисфункции, рецидивирующем вывихе, травматическом артрите и других патологиях ВНЧС, основаны на высококачественных систематических обзорах и когортных исследованиях с высокой степенью достоверности и установления причинно-следственной связи [25, 26].

В последнее время все чаще звучат рекомендации по ведению пациентов с патологией ВНЧС совместными усилиями врача-стоматолога и врача-остеопата, причем тактика последнего должна зависеть от типа поструральной адаптации. Так, при наличии восходящего либо смешанного биомеханического паттерна (восходящей/смешанной поструральной адаптации) нарушения у пациента с признаками ДВНЧС лечение начинается с проведения остеопатической коррекции соматических дисфункций: структуральных, висцеральных и фасциальных нарушений уровней нижних конечностей, таза, позвоночника. Дальнейшая лечебная тактика по восстановлению функциональной адаптации жевательного аппарата определяется стоматологом, при необходимости совместно с врачом-остеопатом. При нисходящем паттерне биомеханического нарушения (нисходящей

постуральной адаптации) лечение начинают стоматолог и остеопат одновременно, после согласования протокола лечения. Лечение врача-osteopата заключается в коррекции мышечно-связочного и суставного компонентов ВНЧС, балансе его структур, функциональной коррекции языка и подъязычной кости, шейного и грудного отделов позвоночника, а также краниосакральных дисфункций (кости, швы, твердая мозговая оболочка) [27].

Критика исследований. Несмотря на то, что в большинстве случаев результаты исследований свидетельствуют о наличии корреляции между постройкой и наличием суставных проблем, а также применением физических упражнений и эффективностью лечения дисфункциональных явлений ВНЧС, изученные источники весьма разнородны как по содержанию и выводам и подвергаются научной критике. Yoon-Joo Lee и соавт. (2017) отмечают недостаточный учет при поиске корреляционных взаимосвязей факторов постантуры, а именно преимущественной ноги или руки, задействования визуального контроля в компенсации постантуральных нарушений, образа жизни пациентов (сидячий или активный) и других [28]. Кроме того, авторы указывают на малое количество исследований, построенных по типу обследования одной группы пациентов до и после вмешательства [29, 30].

Часть исследований сообщает об отсутствии корреляции между постройкой и наличием суставных нарушений ВНЧС [31, 32, 33]. W.C. Munhoz и соавт. в исследованиях разных лет либо подтверждали либо опровергали эту взаимосвязь [34]. По результатам анализа S. Sambataro и соавт. (2019), лишь в 11 исследованиях последних лет из 60 соблюдена логика выбора критериев включения-исключения и формирования дизайна исследования либо предоставлена полная информация [35]. В работе E.F. Faulin и соавт. (2015) сделан вывод об отсутствии достоверной связи между положением головы и наличием суставных проблем [36].

Исследовав эффект применения программы упражнений, основанных на методе Пилатеса, у молодых женщин с ДВНЧС, L.R. Pivotto и соавт. (2020) не выявили достоверного влияния упражнений на тяжесть болей в шее и спине, осанку и привычки к осанке [37]. Тем не менее применение упражнений оказывалось эффективным для облегчения клинической симптоматики дисфункции ВНЧС. На основании анализа более 3500 источников 1966–2016 гг., S. Armijo-Olivo и соавт. (2016) делают вывод о критически малом количестве исследований с достаточно большим объемом выборки, содержащих полную информацию об упражнениях, дозировке и частоте, а также сведения о мануальных методах. Допуская некоторый благоприятный эффект упражнений и приемов мануальной терапии в лечении ДВНЧС, авторы заявляют об отсутствии достоверных доказательств их эффективности или превосходства над другими консервативными методами лечения данной патологии [38].

Все чаще в работах отечественных и зарубежных исследователей можно встретить критику в адрес традиционного подхода в изучении патологии ВНЧС, базирующегося на редукционистской философской системе и ограничивающегося только биологическими (генетическими, биохимическими, анатомическими, физиологическими) факторами. Имеющиеся данные свидетельствуют о значимости социально-экономических, культурных аспектов, а также мышления, эмоций, поведения, микроокружения пациентов. Результатом такого синтеза должно стать построение биопсихосоциальной модели заболеваний ВНЧС, которая послужит основой для нового подхода к диагностике и лечению с учетом максимального количества действующих факторов [39, 40, 41, 42, 43, 44]. Интересно, что биопсихосоциальная модель патологии ВНЧС в современном ее виде подвергается критике по той же причине, что и традиционный подход – выборочное сокращение числа факторов и отсутствие достаточного количества массивных исследований [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что изученные источники объединены темой взаимосвязи ВНЧС и постантуры, нельзя не заметить разницу в подходах к дизайну исследования, разнообразие (и в то же время избирательность) применяемых методов диагностики и лечения, интерпретации полученных данных. Отчасти это можно объяснить тем фактом, что единого представления о врачебной тактике и алгоритме междисциплинарной реабилитации пациентов с функциональными нарушениями в работе височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц не выработано [45]. Кроме того, в каждом исследовании ведущая группа авторов принадлежит к одной врачебной специальности (например, «врачи-стоматологи»), и от этого страдает построение лечебно-диагностического процесса с учетом смежных специальностей. Например, произвольное назначение всем пациентам ортезов стоп стоматологами или пришлифовывания зубов мануальными терапевтами.

В подавляющем большинстве случаев отмечено, что комбинированное лечение, включающее стоматологические, психотерапевтические, остеопатические методы коррекции, приемы лечебной физкультуры оказывались более эффективным (даже тогда, когда корреляционные связи не определялись статистическими методами). Это лишний раз подчеркивает, что выбор метода диагностики и составление плана лечения таких пациентов должны быть персонализированными и согласовываться с общим состоянием пациента и рекомендациями врачей общего профиля. Необходима выработка единого методологического подхода к диагностике пациентов с дисфункцией ВНЧС, особенно сопровождающейся миофасциальной лицевой болью, что поможет снизить количество диагностических ошибок и, как следствие, риск хронизации болевых явлений.

Подводя итог, хочется сослаться на мнение А.А. Давыдова (2016), который считает обязательным учет 8 факторов окклюзионной патологии: дентального, пародонтального, краниомандибулярного, нейромышечного, постурального, висцерального, психологического, фармакологического. Автор призывает к расширению взгляда на структуру и функцию челюстно-лицевой области, учет краниопостуральных и краниовисцеральных взаимосвязей в рамках предлагаемой концепции функциональной реабилитации и предрекает стирание границ между гнатологическими школами и концепциями [46].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Махинов К.А., Баринов А.Н., Жестикова М.Г. и др. Лицевая боль. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(7):79–88.
2. Цыган В.Н., Борисова Э.Г., Никитенко В.В. Диагностика и этиопатогенетическое лечение миофасциального болевого синдрома лица. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2017;3(59):8–11.
3. Фокина Н.М. Лицевая боль. Частные аспекты. Лечение. *Consilium medicum*. 2017;19(9):44–48.
4. Гаже П.-М., Вебер Б. и др. Постурология. Регуляция и нарушения равновесия тела человека. Пер. с французского под ред. Б. И. Усачева. СПб., 2008. 316 с.
5. Бюске Л. Мышечные цепи. Москва; Иваново: МИК, 2011. 160 с.
6. Landouzy J.-M. Mal De Dos Mal De Dents – Les Douleurs Dues Aux Déséquilibres De La Mâchoire Et Des Dents. Paris: Edition Quintessence, 2005. 217 p.
7. Томас В. Майерс. Анатомические поездки. М.: Эксмо, 2018. 320 с.
8. Ferreira M.C., Bevilacqua-Grossi D., Dach F.E. et al. Body posture changes in women with migraine with or without temporomandibular disorders. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2014;18(1):19–29. doi: 10.1590/s1413-35552012005000137.
9. Байрамова Л.Н., Закирова Г.Г., Текутьева Н.В., Шамилова Т.А. Постура и прикус. Структура соматических дисфункций при мезиальном (переднем) и дистальном (заднем) положении нижней челюсти. *Мануальная терапия*. 2015;2(58):33–41.
10. Мингазова Л.Р., Орлова О.Р. Миофасциальный болевой синдром лица: клиника, диагностика и лечение с применением ботулинического токсина типа А (Лантокс®). *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2010;1:36–42. URL: <https://umedp.ru/upload/iblock/64c/lantox.pdf>.
11. Щербаков А.С., Петрикас И.В., Файзулова Э.Б. Взаимосвязь между дисфункцией ВНЧС и постуральным дисбалансом. *Sciences of Europe*. 2016;9-2(9):87–89.
12. Ohrbach R., Dworkin S.F. The Evolution of TMD Diagnosis: Past, Present, Future. *Journal of Dental Research*. 2016;95(10):1093–1101. doi: 10.1177/0022034516653922.
13. Паршин В.В., Гилина Т.А., Ли П.В. Результаты применения методик лечебной физкультуры в комплексной реабилитации пациентов с патологией ВНЧС и парафункцией жевательных мышц. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2016;6(97):102–106.
14. Фадеев Р.А., Паршин В.В., Прозорова Н.В. Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с заболеванием ВНЧС и парафункцией жевательных мышц. *Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации. Сборник научных статей по материалам научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого*. Под ред. В.Р. Вебера, Р.А. Сулиманова. 2018:234–241.
15. Паршин В.В. Клиническое обоснование применения миогимнастических упражнений и ортопедических методов коррекции осанки в комплексной реабилитации пациентов с патологией височно-нижнечелюстного сустава и парафункцией жевательных мышц: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Великий Новгород, 2018. 24 с.
16. Петрикас И.В., Курочкин А.П., Трапезников Д.В. и др. Комплексный подход к лечению нейромускулярного дисфункционального синдрома ВНЧС. Клиническое наблюдение. *Проблемы стоматологии*. 2018;14(1):66–70.
17. Петрикас И.В., Жирков А.М., Краснов А.А. Комплексный междисциплинарный подход к профилактике и лечению дисфункции ВНЧС. *Проблемы стоматологии*. 2016;12(1):97–102.
18. Вакушина Е.А., Брагин С.Е., Брагин А.Е. и др. Клинический опыт применения цифрового комплекса ВЮ-РАК при лечении окклюзионных нарушений, осложненных нарушениями постуры. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014;9(4):340–343.
19. Брагин С.Е. Особенности клинических проявлений аномалий окклюзии зубных рядов у пациентов с постурологическими нарушениями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2015. 24 с.
20. Секирин А.Б., Дорогин В.Е. Опыт применения сочетанного стоматологического ортопедического и остеопатического лечения у пациентов с преобладанием нисходящего и восходящего типов дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;5:128.
21. Мингазова Л.Р., Орлова О.Р., Сойхер М.Г. Тригеминальные боли: топическая диагностика, клинические проявления. *Русский медицинский журнал*. 2017;24:1745–1749.
22. Усачев В.И., Доценко В.И., Кононов А.Ф., Артемов В.Г. Новая методология стабилметрической диагностики нарушения функции равновесия тела. *Вестник оториноларингологии*. 2009;3:19–22.
23. Baldini A., Nota A., Tripodi D. et al. Evaluation of the correlation between dental occlusion and posture using a force platform. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(1):45–49.

24. Жаровский М.В., Червоток А.Е. Остеопатическое лечение больных с экстракраниально обусловленной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. *Труды Института Остеопатической медицины им. В.Л. Андрианова. Юбилейный выпуск к 15-летию основания Института*. Под ред. И.А. Егоровой, В.И. Усачева, А.Д. Бучнова. СПб., 2015:95–98.
25. Клинический протокол медицинской помощи при заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава. Утв. на заседании Секции СтАР «Ассоциация челюстно-лицевых хирургов и хирургов-стоматологов» 21.04.2014 г. URL: https://chlgvv.ru/sites/default/files/docs/kl_prot_visocno_nighech_sustav.pdf
26. Трезубов В.Н., Булычева Е.А., Трезубов В.В., Булычева Д.С. Лечение пациентов с расстройствами височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 96 с.
27. Тактика врача-остеопата при диагностике дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: клинические рекомендации. СПб.: Изд-во Российской остеопатической ассоциации, 2015. 44 с.
28. Yoon-Joo Lee, Jong-Hyeon Park, Seung-Jeong Lee et al. Systematic Review of the Correlation Between Temporomandibular Disorder and Body Posture. *Journal of Acupuncture Research*. 2017;34(4):159–168.
29. Amaral A.P., Politti F., Hage Y.E. et al. Immediate effect of nonspecific mandibular mobilization on postural control in subjects with temporomandibular disorder: a single-blind, randomized, controlled clinical trial. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2013;17:121–127. doi: 10.1590/S1413-35552012005000075.
30. Hage Y.E., Politti F., Herpich C.M. et al. Effect of facial massage on static balance in individuals with temporomandibular disorder – a pilot study. *International Journal of Therapeutic Massage & Bodywork*. 2013;6:6–11.
31. Munhoz W.C., Marques A.P., Siqueira J.T.T. Evaluation of body posture in individuals with internal temporomandibular joint derangement. *Cranio: the Journal of Craniomandibular Practice*. 2005;23:269–277.
32. Rocha T., Castro M.A., L GuardaNardini., Manfredini D. Subjects with temporomandibular joint disc displacement do not feature any peculiar changes in body posture. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2017;44:81–88.
33. Câmara-Souza M.B., Figueredo O.M.C., Maia P.R.L. et al. Cervical posture analysis in dental students and its correlation with temporomandibular disorder. *Cranio: the Journal of Craniomandibular Practice*. 2018;36(2):85–90. doi: 10.1080/08869634.2017.1298226.
34. Munhoz W.C., Marques A.P. Body posture evaluations in subjects with internal temporomandibular joint derangement. *Cranio: the Journal of Craniomandibular Practice*. 2009;27(4):231–242. doi: 10.1179/crn.2009.034.
35. Sambataro S., Cervino G., S. Bocchieri et al. TMJ Dysfunctions Systemic Implications and Postural Assessments: A Review of Recent Literature. *Journal of Functional Morphology Kinesiology*. 2019;4(3):58. doi: 10.3390/jfmk4030058.
36. Faulin E.F., Guedes C.G., Feltrin P.P., C.M.M.S.C. Joffiley Association between temporomandibular disorders and abnormal head postures. *Brazilian Oral Research*. 2015;29(1):1–6. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0064.
37. Pivotto L.R., Candotti C.T., Sedrez J.A. et al. Effects of pilates method on the posture, postural habits, and neck and back pain of women with temporomandibular dysfunction: A randomized clinical trial. *International Journal of Spine Research*. 2020;2(1):14–22. doi: 10.17352/ijsr.000009.
38. Armijo-Olivo S., Pitance L., Singh V. et al. Effectiveness of Manual Therapy and Therapeutic Exercise for Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. *Physical Therapy*. 2016;96(1):9–25. doi: 10.2522/ptj.20140548.
39. Жулев Е.Н., Вельмакина И.В., Тюрина К.С. Влияние уровня психоэмоционального напряжения на клинические проявления мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у лиц молодого возраста. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;1:52.
40. Коцюбинская Ю.В., Михайлов В.А., Мазо Г.Э., Ашнокова И.А. Миофасциальный болевой синдром при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):21–26.
41. Пономарев А.В. Системный многофакторный анализ в прогнозировании риска развития синдрома болевой дисфункции ВНЧС. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2016;3:79–94. doi: 10.21638/11701/spbu11.2016.308.
42. Dougall A. L., Watts L., Gatchel, R. J. Treatment of patients with temporomandibular disorders. *Psychological approaches to pain management: A practitioner's handbook*. D.C. Turk, R.J. Gatchel (Eds.). The Guilford Press, 2018:439–457.
43. Golanska P., Saczuk K., Domarecka M. et al. Temporomandibular Myofascial Pain Syndrome-Aetiology and Biopsychosocial Modulation. A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(15):7807. doi: 10.3390/ijerph18157807.
44. Sutter B., Radke J. The Current Promotion of a Biopsychosocial Approach to TMD is Misdirected. *Advanced Dental Technologies*. 2020;2(1):112–115.
45. Шемонаев В.И., Климова Т.Н., Тимачева Т.Б. и др. Междисциплинарные аспекты реабилитации пациентов с функциональными расстройствами височно-нижнечелюстного сустава. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;2(80):52–55.
46. Давыдов А.А. Комплексная функциональная реабилитация в стоматологии. *Dental Magazine*. 2016;3(147):36–41.

REFERENCES

- Makhinov K.A., Barinov A.N., Zhestikova M.G. et al. Facial pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2015;115(7):79–88. (In Russ.).
- Tsygan V.N., Borisova E.G., Nikitenko V.V. Diagnosis and aetiopathogenetic treatment of myofascial facial pain syndrome. *Vestnik rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian military medical academy*. 2017;3(59):8–11. (In Russ.).

3. Fokina N.M. Facial pain. Particular aspects. Treatment. *Consilium medicum*. 2017;9(19):44–48. (In Russ.).
4. Gage P.-M., Weber B. et al. Posturology. Regulation and imbalance of the human body. Trans. from French, ed. B.I. Usacheva. St. Petersburg, 2008. 316 p. (In Russ.).
5. Busquet L. Muscular chains. Moscow-Ivanovo, MIK, 2011. 160 p. (In Russ.).
6. Landouzy J.-M. Mal De Dos Mal De Dents – Les Douleurs Dues Aux Déséquilibres De La Mâchoire Et Des Dents. Paris, Edition Quintessence, 2005. 217 p. (In French).
7. Thomas W. Myers. Anatomy trains. Moscow, Eksmo, 2018. 320 p. (In Russ.).
8. Ferreira M.C., Bevilaqua-Grossi D., Dach F.E. et al. Body posture changes in women with migraine with or without temporomandibular disorders. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2014;18(1):19–29. doi: 10.1590/s1413-35552012005000137.
9. Bajramova L.N., Zakirova G.G., Tekut'eva N.V., Shamilova T.A. Posture and bite. The structure of somatic dysfunctions in the mesial (anterior) and distal (posterior) position of the lower jaw. *Manual'naya terapiya = Manual therapy*. 2015;2(58):33–41. (In Russ.).
10. Mingazova L.R., Orlova O.R. Myofascial facial pain syndrome: clinic, diagnosis and treatment with botulinum toxin type A (Lantox®). *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya = Effective pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2010;1:36–42. URL: <https://umedp.ru/upload/iblock/64c/lantox.pdf>.
11. Shcherbakov A.S., Petrikas I.V., Fajzulova E.B. Relationship between TMJ dysfunction and postural imbalance. *Sciences of Europe*. 2016;9(92):87–89. (In Russ.).
12. Ohrbach R., Dworkin S.F. The Evolution of TMD Diagnosis: Past, Present, Future. *Journal of Dental Research*. 2016;95(10):1093–1101. doi: 10.1177/0022034516653922.
13. Parshin V.V., Gilina T.A., Li P.V. The results of the application of methods of physical therapy in the complex rehabilitation of patients with TMJ pathology and parafunction of masticatory muscles. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Novgorod State University*. 2016;6(97):102–106. (In Russ.).
14. Fadeev R.A., Parshin V.V., Prozorova N.V. Comparative analysis of the results of treatment of patients with TMJ disease and masticatory muscle parafunction. *Aktual'nye voprosy fundamental'noj, klinicheskoy mediciny i farmacii. Sbornik nauchnyh statej po materialam nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoj 25-letiyu Instituta medicinskogo obrazovaniya Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta imeni Yaroslava Mudrogo = Topical issues of fundamental, clinical medicine and pharmacy. Collection of scientific articles based on the materials of the scientific-practical conference with international participation, dedicated to the 25th anniversary of the Institute of Medical Education of Novgorod State University named after Yaroslav the Wise*. V.R. Weber, R.A. Sulimanov (Eds.). 2018:234–241. (In Russ.).
15. Parshin V.V. Clinical rationale for the use of myogymnastic exercises and orthopedic methods of posture correction in the complex rehabilitation of patients with pathology of the temporomandibular joint and parafunction of masticatory muscles. Abstract diss. PhD. Veliky Novgorod, 2018. 23 p. (In Russ.).
16. Petrikas I.V., Kurochkin A.P., Trapeznikov D.V., Ishkhanova A.V., Fajzulova E.B. An integrated approach to the treatment of neuromuscular dysfunctional TMJ syndrome. *Clinical observation. Problemy stomatologii = Issues of dentistry*. 2018;1(14):66–70. (In Russ.).
17. Petrikas I.V., Zhirkov A.M., Krasnov A.A. Comprehensive multidisciplinary approach to the prevention and treatment of TMJ dysfunction. *Problemy stomatologii = Issues of dentistry*. 2016;1(12):97–102. (In Russ.).
18. Vakushina E.A., Bragin S.E., Bragin A.E. et al. Clinical experience of using the BIO-RAK digital complex in the treatment of occlusal disorders complicated by posture disorders. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2014;4(9):340–343. (In Russ.).
19. Bragin S.E. Features of clinical manifestations of anomalies of occlusion of the dentition in patients with posturological disorders. Abstract diss. PhD. Volgograd, 2015. 22 p. (In Russ.).
20. Sekirin A.B., Dorogin V.E. Experience in the use of combined dental orthopedic and osteopathic treatment in patients with a predominance of descending and ascending types of temporomandibular joint dysfunction *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern issues of science and education*. 2016;5:128. (In Russ.).
21. Mingazova L.R., Orlova O.R., Soicher M.G. et al. Trigeminal pain: topical diagnostics, clinical manifestations. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal*. 2017;24:1745–1749. (In Russ.).
22. Usachev V.I., Dotsenko V.I., Kononov A.F., Artemov V.G. A New methodology for stabilometric diagnostics of body equilibrium function disorders. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2009;3:19–22. (In Russ.).
23. Baldini A., Nota A., Tripodi D., Longoni S., Cozza P. Evaluation of the correlation between dental occlusion and posture using a force platform. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(1):45–49.
24. Zharovskij M.V., Chervotok A.E. Osteopathic treatment of patients with extracranial dysfunction of the temporomandibular joint. *Trudy Instituta Osteopaticheskoj mediciny im. V.L. Andrianova. Yubilejnyj vypusk k 15-letiyu osnovaniya Instituta = Proceedings of the Institute of Osteopathic Medicine. V.L. Andrianova. Anniversary issue dedicated to the 15th anniversary of the foundation of the Institute*. I.A. Egorova, V.I. Usacheva, A.D. Buchnova (Eds.). St. Petersburg, 2015:95–98.
25. Clinical protocol of medical care for diseases of the temporomandibular joint. Approved at the meeting of the Section of Russian Dental Association “Association of Maxillofacial Surgeons and Dental Surgeons” 21.04.2014. URL: https://chlgvv.ru/sites/default/files/docs/kl_prot_visocno_nignech_sustava.pdf.
26. Trezubov V.N., Bulycheva E.A., Trezubov V.V., Bulycheva D.S. Treatment of patients with disorders of the temporomandibular joint and masticatory muscles: clinical guidelines. Moscow, GEOTAR-Media, 2021. 96 p. (In Russ.).

27. Osteopathic tactics in diagnosing temporomandibular joint dysfunction: clinical guidelines. St. Petersburg, Publishing House of the Russian Osteopathic Association, 2015. 44 p. (In Russ.).
28. Yoon-Joo Lee, Jong-Hyeon Park, Seung-Jeong Lee et al. Systematic Review of the Correlation Between Temporomandibular Disorder and Body Posture. *Journal of Acupuncture Research*. 2017;34(4):159–168.
29. Amaral A.P., Politti F., Hage Y.E. et al. Immediate effect of nonspecific mandibular mobilization on postural control in subjects with temporomandibular disorder: a single-blind, randomized, controlled clinical trial. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2013;17:121–127. doi: 10.1590/S1413-35552012005000075.
30. Hage Y.E., Politti F., Herpich C.M. et al. Effect of facial massage on static balance in individuals with temporomandibular disorder – a pilot study. *International Journal of Therapeutic Massage & Bodywork*. 2013;6:6–11.
31. Munhoz W.C., Marques A.P., Siqueira J.T.T. Evaluation of body posture in individuals with internal temporomandibular joint derangement. *Cranio: the Journal of Craniomandibular Practice*. 2005;23:269–277.
32. Rocha T., Castro M.A., L GuardaNardini., Manfredini D. Subjects with temporomandibular joint disc displacement do not feature any peculiar changes in body posture. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2017;44:81–88.
33. Câmara-Souza M.B., Figueredo O.M.C., Maia P.R.L. et al. Cervical posture analysis in dental students and its correlation with temporomandibular disorder. *Cranio: the Journal of Craniomandibular Practice*. 2018;36(2):85–90. doi: 10.1080/08869634.2017.1298226.
34. Munhoz W.C., Marques A.P. Body posture evaluations in subjects with internal temporomandibular joint derangement. *Cranio: the Journal of Craniomandibular Practice*. 2009;27(4):231–242. doi: 10.1179/crn.2009.034.
35. Sambataro S., Cervino G., S. Bocchieri et al. TMJ Dysfunctions Systemic Implications and Postural Assessments: A Review of Recent Literature. *Journal of Functional Morphology Kinesiology*. 2019;4(3):58. doi: 10.3390/jfmk4030058.
36. Faulin E.F., Guedes C.G., Feltrin P.P., C.M.M.S.C. Joffley Association between temporomandibular disorders and abnormal head postures. *Brazilian Oral Research*. 2015;29(1):1–6. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0064.
37. Pivotto L.R., Candotti C.T., Sedrez J.A. et al. Effects of pilates method on the posture, postural habits, and neck and back pain of women with temporomandibular dysfunction: A randomized clinical trial. *International Journal of Spine Research*. 2020;2(1):14–22. doi: 10.17352/ijsr.000009.
38. Armijo-Olivo S., Pitance L., Singh V. et al. Effectiveness of Manual Therapy and Therapeutic Exercise for Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. *Physical Therapy*. 2016;96(1):9–25. doi: 10.2522/ptj.20140548.
39. Zhulev E.N., Vel'makina I.V., Tyurina K.S. The influence of the level of psycho-emotional stress on the clinical manifestations of musculo-articular dysfunction of the temporomandibular joint in young people. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern issues of science and education*. 2018;1:52. (In Russ.).
40. Kocubinskaya Yu.V., Mihajlov V.A., Mazo G.E., Ashnokova I.A. Myofascial pain syndrome in temporomandibular joint dysfunction. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019;119(11):21–26. (In Russ.).
41. Ponomarev A.V. Systemic multivariate analysis in predicting the risk of developing TMJ pain dysfunction syndrome. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina = Bulletin of St. Petersburg University. The medicine*. 2016;3:79–94. doi: 10.21638/11701/spbu1.2016.308. (In Russ.).
42. Dougall A. L., Watts L., Gatchel, R. J. Treatment of patients with temporomandibular disorders. *Psychological approaches to pain management: A practitioner's handbook*. D.C. Turk, R.J. Gatchel (Eds.). The Guilford Press, 2018:439–457.
43. Golanska P., Saczuk K., Domarecka M. et al. Temporomandibular Myofascial Pain Syndrome-Aetiology and Biopsychosocial Modulation. A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(15):7807. doi: 10.3390/ijerph18157807.
44. Sutter B., Radke J. The Current Promotion of a Biopsychosocial Approach to TMD is Misdirected. *Advanced Dental Technologies*. 2020;2(1):112–115.
45. Shemonaev V.I., Klimova T.N., Timacheva T.B. et al. Interdisciplinary aspects of rehabilitation of patients with functional disorders of the temporomandibular joint. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2020;2(80):52–55.
46. Davydov A.A. Complex functional rehabilitation in dentistry. *Dental Magazine*. 2016;3(147):36–41.

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

Информация об авторах

Алексей Николаевич Пархоменко – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; aleksei.parhomenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5479-2531>

Виктор Иванович Шемонаев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ShemonaevVI@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8345-4881>

Александр Евгеньевич Барулин – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации ИНМФО, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; barulin23@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7264-3580>

Александр Викторович Осокин – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; osokins@yandex.ru

Анна Алексеевна Малолеткова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; anna412630@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2344-5825>,

Богдан Максимович Калиниченко – ассистент кафедры неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации Института НМФО, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kalin.b23@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8219-5993>,

Статья поступила в редакцию 25.11.2022; одобрена после рецензирования 24.02.2023; принята к публикации 16.05.2023.

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

Information about the authors

Alexey N. Parkhomenko – Candidate of Medical Sciences, instructor of the Department of Prosthodontics with the Course of Clinical Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; aleksei.aleksei.parkhomen@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5479-2531>

Victor I. Shemonaev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Prosthodontics with the Course of Clinical Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ShemonaevVI@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8345-4881>

Aleksandr E. Barulin – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry, Manual Medicine and Medical Rehabilitation of Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; neurology34@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7264-3580>

Aleksandr V. Osokin – instructor of the Department of prosthodontics with the Course of Clinical Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; osokins@yandex.ru

Anna A. Maloletkova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Orthopedic Dentistry with Clinical Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; anna412630@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2344-5825>

Bogdan M. Kalinichenko – instructor of the Department of Neurology, Psychiatry, Manual Medicine and Medical Rehabilitation of Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kalin.b23@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8219-5993>

The article was submitted 25.11.2022; approved after reviewing 24.02.2023; accepted for publication 16.05.2023.

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 616.37-002

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-13-19>**Соматические системные осложнения панкреонекроза: обзор литературы****А.В. Лопушков** ✉, **Н.Ш. Бурчуладзе**, **А.С. Попов**, **В.С. Михин**, **А.В. Китаева**,
О.С. Киктева, **М.И. Туровец**, **И.В. Михин***Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия*

Аннотация. Проведен анализ публикаций, посвященных патогенезу и прогнозированию соматических системных осложнений у пациентов с панкреонекрозом. Выявлено, что вопросы развития и профилактики описанных осложнений требуют дальнейшего изучения, что поможет в создании персонализированной модели прогнозирования осложнений, необходимой для обоснования профилактических мероприятий и снижения уровня летальности у пациентов этой категории.

Ключевые слова: панкреонекроз, хирургическое лечение, токсический шок, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, синдром полиорганной недостаточности, гнойно-септическое осложнение

REVIEW ARTICLES

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-13-19>**Somatic systemic complications of pancreatic necrosis: a review of the literature****A.V. Lopushkov** ✉, **N.Sh. Burchuladze**, **A.S. Popov**, **V.S. Mikhin**, **A.V. Kitaeva**,
O.S. Kikteva, **M.I. Turovets**, **I.V. Mikhin***Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia*

Abstract. The analysis of publications devoted to the pathogenesis and prediction of the most frequent complications of patients with pancreatic necrosis was carried out. It was revealed that the issues of development and prevention of the described complications require further study, which will help in creating a personalized model for predicting complications necessary to justify preventive measures and reduce the mortality rate in patients of this category.

Keywords: pancreatic necrosis, toxic shock, acute respiratory distress syndrome, respiratory failure, multiple organ failure syndrome, purulent-septic complication

ВВЕДЕНИЕ

Панкреонекроз (ПН) остается одной из наиболее распространенных проблем urgentной хирургии с высоким уровнем летальности [1, 2, 3, 4]. В современной медицинской литературе тема прогнозирования и профилактики развития соматических системных осложнений у пациентов с ПН до сих пор недостаточно освещена. Эти осложнения отличаются на различных стадиях заболевания: асептической и инфекционной. В асептическую стадию, на фоне разгара синдрома системного воспалительного ответа, главными причинами летальности являются токсический шок (ТШ) и ферментная интоксикация, которые приводят к повреждению всех органов и систем, что в дальнейшем инициирует возникновение сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточности. В фазе гнойно-септических осложнений, как правило, неблагоприятный исход провоцируют формирование перитонита, абсцессов, забрюшинной флегмоны, эмпиемы плевры, сепсиса. Вышеперечисленные осложнения приводят к прогрессированию синдрома полиорганной недос-

точности (СПОН). Таким образом, течение болезни становится малоуправляемым. Прогнозирование персонализированных осложнений у таких пациентов может помочь в выборе рациональных методов лечения и снижению количества летальных исходов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Несмотря на подробное описание в литературе, патогенез токсического шока (ТШ) при панкреонекрозе мало изучен [3]. Предполагается, что в основе развития синдрома ТШ лежит выход в кровь большого количества провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [5, 6], которые способствуют вазодилатации и повышению проницаемости сосудистой стенки, что приводит к увеличению емкости сосудистой системы на фоне снижения объема циркулирующей крови. Частота развития ТШ колеблется от 9,4 до 20 % [7].

После двух недель возможен переход заболевания в стадию инфекционных осложнений. В этот период происходит транслокация кишечной флоры из просвета кишечника вследствие нарушения барьерной

функции его стенки, что считается основным механизмом возникновения гнойно-септических осложнений ПН. В результате воздействия патологического агента возникает паралитическая кишечная непроходимость, нарушается всасывательная способность, что ведет к усиленному выделению жидкости в просвет кишечника и метаболическим нарушениям. Далее воспаление провоцирует централизацию кровообращения, ухудшение перфузии жизненно важных органов (почек, легких, печени). На следующем этапе нарушение всасывания в кишечнике сменяется значительным его увеличением. Резорбция токсических веществ усугубляет интоксикацию и приводит к возникновению СПОН [31].

Степень тяжести полиорганной недостаточности может быть оценена количественно на основании параметров, определяющих первичную функцию конкретного органа, например, парциальное давление артериального кислорода (PaO_2) – для функции дыхательной системы или сывороточный креатинин – для функции почек. В случае СПОН наиболее важными считаются 3 системы органов: дыхательная, почечная и сердечно-сосудистая, которые чаще всего поражаются [7]. Распространенность СПОН при ПН недостаточно хорошо изучена [8].

В глобальном ретроспективном исследовании с использованием большой выборки (3466493 больных) Devani K. (2018) сообщает, что СПОН диагностирован у 7,9 % пациентов, госпитализированных с ПН [9].

Множество из проведенных исследований доказали, что дыхательная недостаточность (ДН) является самой распространенной органной дисфункцией при ПН. В работе Schepers N.J. (2019) показано, что у 90 % пациентов с ПН развивалась ДН со средней продолжительностью 19 дней, что превышало длительность острого повреждения почек (ОПП) и сердечно-сосудистой недостаточности на 7–10 дней, со смертностью выше 30 % [10].

Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при ПН также до конца не известен. Предполагается, что повреждение поджелудочной железы при ПН способствует выходу различных цитокинов и медиаторов воспаления, провоцирующих возникновение синдрома системного воспалительного ответа и повреждение различных органов и систем. Поражение легких при ОРДС происходит в 3 этапа: экссудативный (первый этап) – с поражением альвеол и микрососудистого русла, повышенной проницаемостью легочной ткани и развитием отека легких, пролиферативный (второй этап) – при котором происходит восстановление легких, фиброзный (третий этап) – развитие фиброза легких [11]. В исследовании Flint R.S., Windsor J.A. (2003) было представлено, что миграция инфекции по пути «кишечник – лимфа – легкие» имеет большое значение в развитии ОРДС у пациентов с ПН [12]. Также было выявлено, что различные токсины, медиаторы вос-

паления и ферменты поджелудочной железы ухудшают тяжесть течения ОРДС [13].

Прогнозирование ОРДС является одной из главных задач при лечении пациентов с ПН. Для этого были разработаны различные шкалы оценки риска развития повреждения легких. Определение развития ОРДС с помощью шкалы Lung Injury Prediction Score (LIPS) является одной из часто используемых систем. Однако она имеет ряд недостатков, в частности: не учитывается коморбидный фон пациента, уровень провоспалительных интерлейкинов, что снижает прогностическую эффективность данной шкалы.

В недавнем исследовании Shah J., Rana S.S. (2020) была представлена система прогнозирования развития ОРДС с помощью искусственной нейросети (ИНС) [14]. Это сложная аналитическая технология, которая позволяет анализировать взаимосвязь между различными факторами риска. В своей работе Fei Y. (2018) описал роль ИНС в прогнозировании ОРДС с эффективностью 70 % [15].

Несмотря на многообещающие результаты вышеприведенных исследований, в вопросе прогнозирования развития ОРДС у пациентов с ПН остается много неясностей и белых пятен, которые требуют дополнительного изучения. Ранее проведенные исследования выявили высокую частоту развития острого повреждения почек (ОПП) при ПН, которое выявляется как на ранних, так и на более поздних стадиях ПН. Основная масса этих работ была представлена малыми выборками [16]. В своем исследовании Devani K. (2018) выявил, что летальность у пациентов с развившимся ОПП достигала 9 % [9].

Патогенез ОПП при ПН в современной литературе изучен недостаточно и описывается в виде каскада событий. Считается, что пусковым механизмом служит активация ферментов поджелудочной железы. Это вызывает самоповреждение поджелудочной железы, выход ферментов и протеаз, что, в свою очередь, приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, снижению ОЦК, как следствие – гиповолемия, гипотония, повышение вязкости крови, нарушение микроциркуляции почечной ткани и образование микротромбов [17, 18].

Отдельная роль в патогенезе развития ОПП отводится цитокинам. Высвобождающийся фактор некроза опухоли (TNF) влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, вызывает ишемию и некроз канальцев почки. Также TNF стимулирует высвобождение провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), которые, в свою очередь, повреждают эндотелиальные клетки, что приводит к возникновению тромбоза и некротического повреждения почечной ткани [19, 20].

Лечение ОПП при ПН основывается на адекватной инфузионной терапии с целью улучшения реологических свойств крови, оптимизации и стабилизации

среднего артериального давления и центрального венозного давления, коррекции водного баланса [21].

Отдельного внимания заслуживает раннее энтеральное питание. В результате проведенных ретроспективных исследований была разработана теория, что раннее начало энтерального питания способствует защите слизистой оболочки кишечника и препятствует транслокации кишечной инфекции [16].

К осложнениям ПН относят сепсис, который развивается на поздних этапах заболевания. Сепсис следует определять как опасную для жизни дисфункцию органов, вызванную нарушением регуляции реакции организма на инфекцию. Септический шок определяется как разновидность сепсиса, при котором особенно глубоки расстройства кровообращения, клеточные и метаболические сбои, увеличивающие риск летального исхода [22].

На клеточном и молекулярном уровнях патогенез сепсиса включает в себя: дисбаланс воспалительных реакций, иммунную дисфункцию, повреждение митохондрий, коагулопатию, аномалии нейроэндокринной иммунной сети, стресс эндоплазматического ретикула, аутофагию, что, в конечном итоге, приводит к органной дисфункции. Есть предположение, что бактериальная транслокация кишечной микрофлоры является одним из основных механизмов эндогенного инфицирования и, при определенных обстоятельствах, может быть причиной развития системной инфекции и сепсиса [23, 24].

Воспалительный дисбаланс представляет собой наиболее критическую основу патогенеза сепсиса. Первоначальная острая реакция организма на патологические агенты обычно заставляет макрофаги поглощать патогены и продуцировать ряд провоспалительных цитокинов, что может вызвать цитокиновый шторм и активировать врожденную иммунную систему, следствием чего, в свою очередь, является иммунная дисфункция. Нарушение работы системы иммунитета заключается в снижении количества активированных лимфоцитов (HLA-DR) в крови, запрограммированной гибели клеток (индукция апоптоза), увеличении экспрессии противовоспалительных молекул и активации ассоциированных с клетками копрессорных рецепторов и лигандов [25].

Синдром смешанной про- и противовоспалительной реакции (mixed antagonists response syndrome, MARS) является отражением одновременно существующих разнонаправленных иммунных реакций. Клинически это проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, нарушением процессов репарации, утяжелением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности [26].

Гистотоксическая гипоксия развивается во всех септических органах и обусловлена нарушениями функции митохондрий. Известно, что причиной снижения

синтеза энергии при гипоксии являются изменения активности митохондриальных ферментов на субстратном участке дыхательной цепи, где ведущую роль играет гипоксия-индуцированный фактор (HIF-1), синтез которого начинается по сигналу от сукцинатзависимого рецептора GPR91 [27]. Именно в условиях гипоксии зарождается активация свободнорадикального окисления, метаболический хаос и энергетический голод, что приводит к расстройству тканевого дыхания на уровне митохондрий. На фоне гипоксии в виде ацидоза, гипотермии и коагулопатии прогрессирует токсемия. При не своевременном начале патогенетического лечения разворачивается картина панкреатогенного сепсиса. Это доказывает, что в период ранней адаптации к гипоксии происходят гемодинамические расстройства, а устранять митохондриальную дисфункцию нужно до гемодинамической катастрофы или в ранние сроки ее развития [28].

Прокальцитонин, используемый ранее в диагностике сепсиса, в современной литературе описывается как триггер для антибиотикотерапии. Использование СРБ, TNF и ИЛ-6 для диагностики сепсиса затруднено, так как они неспецифичны, но описывается корреляционная связь между уровнем TNF и ИЛ-6 и смертностью, что делает их потенциально полезными прогностическими факторами [29, 30, 31]. Уровень сывороточного амилоидного белка (SAA) в плазме увеличивается в 1000 раз от нормального в первые сутки развития сепсиса. Определение показателей SAA и сывороточного оксида азота (NO) совместно с оценкой по шкале APACHE II лучше отражает тяжесть сепсиса в сравнении с традиционными биомаркерами [32].

Если говорить про интенсивную терапию сепсиса, то первый, названный «3-часовой пакет реанимации при тяжелом сепсисе», содержит все терапевтические шаги, которые должны быть выполнены в течение 3 часов после начала септического шока: измерение уровня лактата, получение посевов крови перед антибиотикотерапией, введение антибиотиков широкого спектра действия, а также кристаллоидов в объеме 30 мл/кг при гипотонии или уровне лактата более 4 ммоль/л. Вторая часть – «6-часовой пакет», содержит терапевтические шаги, которые должны быть выполнены в течение 6 часов после начала развития септического шока: применение вазопрессоров (при гипотонии, не отвечающей на начальное введение жидкости), чтобы поддерживать среднее значение артериальное давление от 65 мм рт. ст. и более, измерение центрального венозного давления и насыщения вен оксигемоглобином, когда сохраняется гипотензия, несмотря на инфузионную терапию или начальный уровень лактата более 4 ммоль/л [33, 34].

В первые часы септического шока артериальное давление обычно поддерживается высокими дозами вазопрессоров; реже у пациентов может быть рефрактерная гипотензия, приводящая к негативному результату.

Может потребоваться введение дополнительных вазоактивных препаратов (адреналин, добутамин или вазопрессин), которые назначаются в качестве спасательной терапии пациентам с рефрактерным шоком, связанным с низким сердечным выбросом, в качестве альтернативы или в дополнение к норадреналину [34, 35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом выявлено, что вопросы патогенеза, профилактики и прогнозирования соматических системных осложнений у пациентов с ПН еще мало изучены. Необходимо продолжить исследования с целью создания надежных персонализированных методов прогнозирования и профилактики соматических системных осложнений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Черданцев Д.В., Первова О.В., Курбанов Д.Ш., Носков И.Г. Особенности клинической картины у больных с инфицированными формами панкреонекроза. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;6:28.
2. Старчихина Д.В., Шапкин Ю.Г., Стекольников Н.Ю., Селиверстов П.А. Телосложение как фактор риска развития тяжелого панкреатита. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2021;5(53):73–82. doi: 10.20340/vmi-rvz.2021.5.CLIN.2.
3. Калиев А.А. Анализ летальных исходов больных с деструктивными формами острого панкреатита. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;5:308.
4. Эктов В.Н., Ходорковский М.А., Скорынин О.С., Минаков О.Е. Классификация Атланта–2012: терминология и определения при диагностике острого панкреатита. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2021;14;4:325–333. doi: 10.18499/2070-478X-2021-14-4-325-333.
5. Горский В.А., Агапов М.А., Хорева М.В. Синдром системной воспалительной реакции и возможный путь коррекции при остром панкреатите. *Врач*. 2014;7:46–49.
6. Жданов А.В., Корымасов Е.А. Прогностическая значимость совокупности факторов риска развития острого панкреатита после транспиллярных вмешательств. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019;12(4):210–217. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-210-217.
7. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis S. et al. Working Group on the classification of acute pancreatitis. Classification of acute pancreatitis – 2012: Revision of the classification and definitions of Atlanta by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–111. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
8. Zhou J., Li Y., Tang Y. et al. Effect of acute kidney injury on mortality and hospital stay in patient with severe acute pancreatitis. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20(7):485–491. doi: 10.1111/nep.12439. PMID: 25726708.
9. Devani K., Charilaou P., Radadiya D. et al. Acute pancreatitis: Trends in outcomes and the role of acute kidney injury in mortality – A propensity-matched analysis. *Pancreatology*. 2018;18(8):870–877. doi: 10.1016/j.pan.2018.10.002. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30337224.
10. Schepers N.J., Bakker O.J., Besselink M.G. et al. Dutch Pancreatitis Study Group. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut*. 2019;68(6):1044–1051. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314657.
11. Matthay M.A., Zemans R.L. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annual Review of Pathology*. 2011;6:147–163. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130158.
12. Flint R.S., Windsor J.A. The role of the intestine in the pathophysiology and management of severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2003;5(2):69–85. doi: 10.1080/13651820310001108.
13. Peng H., Zhi-Fen W., Su-Mei J. et al. Blocking abdominal lymphatic flow attenuates acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis-associated lung injury in rats. *Journal of Inflammation*. 2013;10(1):9. doi: 10.1186/1476-9255-10-9.
14. Shah J., Rana S.S. Acute respiratory distress syndrome in acute pancreatitis. *Indian Gastroenterol*. 2020;39(2):123–132. doi: 10.1007/s12664-020-01016-zet.
15. Fei Y., Gao K., Li W.Q. Artificial neural network algorithm model as powerful tool to predict acute lung injury following to severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(8):892–899. doi: 10.1016/j.pan.2018.09.007.
16. Nassar T.I., Qunibi W.Y. AKI associated with acute pancreatitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(7):1106–1115. doi: 10.2215/CJN.13191118.
17. Zhang X.P., Wang L., Zhou Y.F. The pathogenic mechanism of severe acute pancreatitis complicated with renal injury: a review of current knowledge. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008;53(2):297–206. doi: 10.1007/s10620-007-9866-5.
18. Зурнаджянц В.А., Кчибеков Э.А., Коханов А.В. и др. К вопросу о значении теста на α 2-макроглобулин для своевременной диагностики тяжести воспалительного процесса в поджелудочной железе. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(3):405–408. doi: 10.14300/mnnc.2016.11089.
19. Malmström M.L., Hansen M.B., Andersen A.M. et al. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41(2):271–217. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182240552.
20. Топчиев М.А., Паршин Д.С., Кчибеков Э.А., Мисриханов М.К. Свойства и клинико-диагностическое значение определения лактоферрина и ферритина при остром панкреатите. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2018;6, № 4(22): 55–61. doi: 10.24411/2308-1198-2018-14008.
21. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S.S. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(9):1400–1416. doi: 10.1038/ajg.2013.218. PMID: 23896955.
22. Lin G.L., McGinley J.P., Drysdale S.B., Pollard A.J. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2147. doi: 10.3389/fimmu.2018.02147.

23. Киселевский М., Громова Е., Фомин А. Сепсис: этиология, патогенез, экстракорпоральная детоксикация. *Litres*. 2022.

24. Жданов А.В., Корымасов Е.А., Навасардян Н.Н. Стентирование главного панкреатического протока в лечении острого постманипуляционного панкреатита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;1:33–39. doi: 10.17116/hirurgia202001133.

25. Huang M., Cai S., Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(21):5376. doi: 10.3390/ijms20215376.

26. Ляпустин С.Б. Глава 1.1. Сепсис: терминология, молекулярно-биологические основы, патогенез. *Сенсис: избранные вопросы диагностики и лечения*. 2018:35–51.

27. Brealey D., Brand M., Hargreaves I. et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002;360:219–223.

28. Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Сиезбаев М.М. Роль митохондриальной дисфункции при полиорганной недостаточности. *Медицина (Алматы)*. 2018;4:15–22.

29. Qiu P., Cui X., Varochia A. et al. The evolving experience with therapeutic TNF inhibition in sepsis: considering the potential influence of risk of death. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2011;20:1555–1564.

30. Лебедев Н.В., Климов А.Е., Черепанова О.Н., Бархударов А.А. Биомаркеры и индикаторы воспаления в диагностике и прогнозе абдоминального сепсиса. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;10:92–98. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201810192>.

31. Золотов А.Н., Корпачева О.В., Пальянов С.В., Орлов Ю.П. Биомаркеры сепсиса: патофизиология и диагностические возможности. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021;1(47):59–66. doi: 10.34822/2304-9448-2021-1-59-66.

32. Yu M.H., Chen M.H., Han F. et al. Prognostic Value of the Biomarkers Serum amyloid A and Nitric Oxide in Patients with Sepsis. *International immunopharmacology*. 2018;62:287–292. doi: 10.1016/j.intimp.2018.07.024.

33. Колосунин И.А., Родин О.В., Козлов С.А. и др. Перспективные направления в лечении сепсиса обзор литературы. *Уральский медицинский журнал*. 2019;12:102–109. doi: 10.25694/URMJ.2019.12.21.

34. Эктон В. Н. Модель этапного оказания лечебно-диагностической помощи больным острым панкреатитом. *Хирург*. 2019;9:12–24.

35. Makkar N., Soneja M., Arora U. et al. Prognostic utility of biomarker levels and clinical severity scoring in sepsis: a comparative study. *Journal of Investigative Medicine*. 2022;70:1399–1405. doi: 10.1136/jim-2021-002276.

36. Кулигин А. В., Капралов С.В., Лушников А.В. и др. Пути коррекции нарушений гемодинамики при сепсисе. *Клиническая патофизиология*. 2021;27(3):38–45.

REFERENCES

1. Cherdantsev D.V., Pervova O.V., Kurbanov D.Sh., Noskov I.G. Features of the clinical picture in patients with

infected forms of pancreatic necrosis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2016;6:28. (In Russ.).

2. Starchikhina D.V., Shapkin Yu.G., Stekolnikov N.Yu., Seliverstov P.A. Body type as a risk factor for progress of severe pancreatitis. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ». Rehabilitatsiya, Vrach i Zdorov'ye = Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ» (rehabilitation, doctor and health)*. 2021;5:73–82. (In Russ.). doi: 10.20340/vmi-rvz.2021.5.CLIN.2.

3. Kaliev A.A. Analysis of fatal outcomes of patients with destructive forms of acute pancreatitis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2013;5:308. (In Russ.).

4. Ektov V.N., Khodorkovsky M.A., Skorynin O.S., Minakov O.E. Atlanta 2012 Classification: Terminology and Definitions in the Diagnosis of Acute Pancreatitis. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2021;14(4):325–333. doi: 10.18499/2070-478X-2021-14-4-325-333.

5. Gorskij V.A., Agapov M.A., Xoreva M.V. Systemic inflammatory reaction syndrome and a possible way of correction in acute pancreatitis. *Vrach = The Doctor*. 2014;7:46–49. (In Russ.).

6. Zhdanov A.V., Korimasov E.A. Prognostic significance of a set risk factors for acute pancreatitis after transpapillary interventions. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2019;12(4):210–217. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-210-217.

7. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis S. et al. Working Group on the classification of acute pancreatitis. Classification of acute pancreatitis – 2012: Revision of the classification and definitions of Atlanta by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–111. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.

8. Zhou J., Li Y., Tang Y. et al. Effect of acute kidney injury on mortality and hospital stay in patient with severe acute pancreatitis. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20(7):485–491. doi: 10.1111/nep.12439. PMID: 25726708.

9. Devani K., Charilaou P., Radadiya D. et al. Acute pancreatitis: Trends in outcomes and the role of acute kidney injury in mortality – A propensity-matched analysis. *Pancreatology*. 2018;18(8):870–877. doi: 10.1016/j.pan.2018.10.002. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30337224.

10. Schepers N.J., Bakker O.J., Besselink M.G. et al. Dutch Pancreatitis Study Group. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut*. 2019;68(6):1044–1051. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314657.

11. Matthay M.A., Zemans R.L. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annual Review of Pathology*. 2011;6:147–163. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130158.

12. Flint R.S., Windsor J.A. The role of the intestine in the pathophysiology and management of severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2003;5(2):69–85. doi: 10.1080/13651820310001108.

13. Peng H., Zhi-Fen W., Su-Mei J. et al. Blocking abdominal lymphatic flow attenuates acute hemorrhagic necrotizing

pancreatitis-associated lung injury in rats. *Journal of Inflammation*. 2013;10(1):9. doi: 10.1186/1476-9255-10-9.

14. Shah J., Rana S.S. Acute respiratory distress syndrome in acute pancreatitis. *Indian Gastroenterol*. 2020;39(2):123–132. doi: 10.1007/s12664-020-01016-zet.

15. Fei Y., Gao K., Li W.Q. Artificial neural network algorithm model as powerful tool to predict acute lung injury following to severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(8):892–899. doi: 10.1016/j.pan.2018.09.007.

16. Nassar T.I., Qunibi W.Y. AKI associated with acute pancreatitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(7):1106–1115. doi: 10.2215/CJN.13191118.

17. Zhang X.P., Wang L., Zhou Y.F. The pathogenic mechanism of severe acute pancreatitis complicated with renal injury: a review of current knowledge. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008;53(2):297–206. doi: 10.1007/s10620-007-9866-5.

18. Zurnadzhyants V.A., Kchibekov E.A., Kokhanov A.V. et al. The issue of significance of test for α 2-macroglobulin for timely diagnosis of severity of inflammatory process in the pancreas. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of North Caucasus*. 2016;11(3):405–408. doi: 10.14300/mnnc.2016.11089.

19. Malmström M.L., Hansen M.B., Andersen A.M. et al. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41(2):271–217. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182240552.

20. Topchiev M.A., Parshin D.S., Kchibekov E.A., Misrikhanov M.K. Properties and clinical and diagnostic significance of the determination of lactoferrin and ferritin in acute pancreatitis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal*. 2018;6;4(22):55–61. (In Russ.)

21. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S.S. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(9):1400–1416. doi: 10.1038/ajg.2013.218. PMID: 23896955.

22. Lin G.L., McGinley J.P., Drysdale S.B., Pollard A.J. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2147. doi: 10.3389/fimmu.2018.02147.

23. Kiselevskij M., Gromova E., Fomin A. Sepsis: etiology, pathogenesis, extracorporeal detoxification. *Litres = Litres*. 2022. (In Russ.).

24. Zhdanov A.V., Korymasov E.A., Navasardyan N.N. Stenting of the main pancreatic duct for acute post-manipulation pancreatitis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;1:33–39. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia202001133.

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

Информация об авторах

Андрей Владимирович Лопушков – соискатель кафедры факультетской хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; andreu85@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7626-7383>

Нато Шахроевна Бурчуладзе – доцент кафедры факультетской хирургии, кандидат медицинских наук, доцент, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; bur-nato@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2327-857X>

25. Huang M., Cai S., Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(21):5376. doi: 10.3390/ijms20215376.

26. Lyapustin S. B. Chapter 1.1. Sepsis: terminology, molecular biological bases, pathogenesis. *Sepsis: izbrannye voprosy diagnostiki i lecheniya = Sepsis: selected issues of diagnosis and treatment*. 2018;35–51. (In Russ.).

27. Brealey D., Brand M., Hargreaves I. et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002;360:219–223.

28. Ismailov E. L., Eralina S. N., Siezbaev M. M. The role of mitochondrial dysfunction in multiple organ failure. *Medicine (Almaty)*. 2018;4:15–22. (In Russ.).

29. Qiu P., Cui X., Barochia A. et al. The evolving experience with therapeutic TNF inhibition in sepsis: considering the potential influence of risk of death. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2011;20:1555–1564.

30. Lebedev N.V., Klimov A.E., Cherepanova O.N., Barkhudarov A.A. Biomarkers and indicators of inflammation in the diagnosis and prognosis of abdominal sepsis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;10:92–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201810192>

31. Zolotov A.N., Korpacheva O.V., Pal'yanov S.V., Orlov Yu.P. Biomarkers of sepsis: pathophysiology and diagnostic capabilities. *Vestnik SurGU. Medicina = Bulletin of SurGU. Medicine*. 2021;1(47):59–66. (In Russ.). doi: 10.34822/2304-9448-2021-1-59-66.

32. Yu M.H., Chen M.H., Han F. et al. Prognostic Value of the Biomarkers Serum amyloid A and Nitric Oxide in Patients with Sepsis. *International immunopharmacology*. 2018;62:287–292. doi: 10.1016/j.intimp.2018.07.024

33. Kolosunin I.A., Rodin O.V., Kozlov S.A. et al. Promising directions in the treatment of sepsis literature review. *Ural'skii meditsinskii zhurnal = Ural Medical Journal*. 2019;12:102–109. (In Russ.). doi: 10.25694/URMJ.2019.12.21.

34. Ektov V. N. Model of staged diagnosis and treatment of patients with acute pancreatitis. *Khirurg = Surgeon*. 2019;9:12–24. (In Russ.).

35. Makkar N., Soneja M., Arora U. et al. Prognostic utility of biomarker levels and clinical severity scoring in sepsis: a comparative study. *Journal of Investigative Medicine*. 2022;70:1399–1405. doi: 10.1136/jim-2021-002276.

36. Kuligin A.V., Kapralov S.V., Lushnikov A.V. et al. Ways to correct hemodynamic disorders in sepsis. *Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical pathophysiology*. 2021;27(3):38–45. (In Russ.).

Александр Сергеевич Попов – заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи, доктор медицинских наук, доцент, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; airvma@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2241-8144>

Виктор Сергеевич Михин – соискатель кафедры факультетской хирургии Волгоградский государственный медицинский университет, врач – анестезиолог-реаниматолог, Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7, Волгоград, Россия; mvs310386@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5477-1925>

Анастасия Владимировна Китаева – ассистент кафедры факультетской хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; a-kitaeva-72-77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3707-173X>

Ольга Сергеевна Киктева – студентка 6-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; olusha_kik@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2217-3477>

Михаил Иванович Туровец – профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; turovets_aro@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0793-5098>

Игорь Викторович Михин – заведующий кафедрой факультетской хирургии, доктор медицинских наук, профессор, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; docmikh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0104-2822>

Статья поступила в редакцию 13.02.2023; одобрена после рецензирования 02.03.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Andrey V. Lopushkov – postgraduate of the Department of surgery, Volgograd state medical University, Volgograd, Russia; andreu85@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7626-7383>

Nato Sh. Burchuladze – Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; bur-nato@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2327-857X>

Alexander S. Popov – Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Transfusiology and Emergency Medicine, MD, Associate Professor, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; airvma@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2241-8144>

Viktor S. Mikhin – Candidate of the Department of Faculty Surgery, Volgograd State Medical University, Anesthesiologist-resuscitator, Clinical Emergency Hospital No. 7, Volgograd, Russia, mvs310386@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5477-1925>

Anastasia V. Kitaeva – Assistant of the Department of Faculty Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; a-kitaeva-72-77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3707-173X>

Olga S. Kikteva – 6th year student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; olusha_kik@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2217-3477>

Mikhail I. Turovets – Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Transfusiology and Emergency Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; turovets_aro@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0793-5098>

Igor V. Mikhin – Head of the Department of Faculty Surgery, Doctor of Medical Sciences, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; docmikh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0104-2822>

The article was submitted 13.02.2023; approved after reviewing 02.03.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Фармакологические модели шизофрении у животных, применимые для изучения нейролептиков

К.Ю. Калитин^{1,2}, А.А. Спасов^{1,2}, О.Ю. Муха^{1✉}, Г.В. Придворов^{1,2}

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Шизофрения является хроническим психоневрологическим заболеванием, включающим широкий спектр нейрохимических, морфологических, биоэлектрических и поведенческих изменений. Понимание механизмов шизофрении и психоза не удается в полной мере получить в клинических исследованиях на людях. По этой причине моделирование шизофрении осуществляется на животных. Ни одна из существующих лабораторных моделей не воспроизводит все многообразие форм и проявлений шизофрении, тем не менее критические аспекты патогенеза можно изучить экспериментально. В настоящем обзоре литературы обобщены особенности, преимущества и ограничения основных фармакологических моделей шизофрении у животных (включая методику материнской иммунной активации). Они активно применяются для доклинической оценки антипсихотических препаратов, позволяя анализировать вовлеченность медиаторных систем дофамина, глутамата, серотонина и др. Также в обзор включены модели, основанные на теории нарушения развития нервной системы, включая материнскую иммунную активацию с использованием бактериального эндотоксина липополисахарида и инфекционных агентов. В зависимости от модели будут преобладать позитивные, негативные или когнитивные симптомы шизофрении. Лучшее понимание сильных и слабых сторон модели, а также возможностей их комбинирования позволяет повысить эффективность поиска новых нейролептиков, изучения их антипсихотической активности и последующей экстраполяции полученных результатов с животных на человека.

Ключевые слова: шизофрения, психоз, модели шизофрении, поведенческие тесты, нейролептики, антипсихотические препараты

REVIEW ARTICLES

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-20-28>

Pharmacological animal models of schizophrenia for antipsychotic drug discovery and development

K.Y. Kalitin^{1,2}, A.A. Spasov^{1,2}, O.Y. Mukha^{1✉}, G.V. Pridvorov^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. Schizophrenia is a chronic psychoneurological condition that encompasses a wide variety of neurochemical, morphological, bioelectrical and behavioural changes. Comprehension of the mechanisms underlying schizophrenia and psychosis cannot be fully acquired in clinical studies with humans. For this reason, a number of experimental animal models of schizophrenia have been developed. Although none of the existing models of schizophrenia fully reproduces the complete spectrum of schizophrenia, critical aspects of pathology processes can be experimentally recapitulated. In this review we summarise the pathological features, advantages and limitations of the major pharmacological animal models of schizophrenia, including maternal immune activation. Commonly used pharmacological models of schizophrenia are useful for the preclinical evaluation of antipsychotic drugs and involve the dysfunction of various neurotransmitter systems, including dopamine, glutamate, serotonin. The review also describes maternal immune activation and neurodevelopmental rat models of schizophrenia. Positive, negative, and cognitive symptoms vary in degree and combination depending on the type of model used. A greater understanding of the strengths and weaknesses of various animal models of schizophrenia and the use of more than one model to evaluate antipsychotic activity would help to improve the efficiency of the drug discovery process and therapy translation from preclinical studies to patients.

Keywords: schizophrenia, psychosis, animal model, behavioural tests, neuroleptics, antipsychotic drugs

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения является полиморфным психическим расстройством, которое характеризуется прогрессирующим распадом личности. Заболевание способно привести

к инвалидизации человека, нарушению его дееспособности и, в некоторых случаях, повышению социальной опасности [1]. В России шизофрения внесена в Перечень социально значимых заболеваний на основании Постановления

Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». Распространенность шизофрении в мире составляет около 1 % [2]. При этом у более 50 % пациентов не удается достигнуть должного терапевтического эффекта даже при использовании комплексной антипсихотической терапии.

Современная стратегия доклинического исследования веществ с антипсихотической активностью в первую очередь предполагает проведение испытаний на моделях с животными [3]. Основная проблема связана со сложностью этиопатогенеза шизофрении и многообразием ее форм, что затрудняет процесс моделирования, поскольку каждая отдельная методика только в определенной мере воспроизводит состояние шизофрении у человека.

В зависимости от патогенетических механизмов течение шизофрении может принимать различные формы, которые характеризуются по трем измерениям [4–6]:

1) позитивная симптоматика (параноидальный бред, галлюцинации, неадекватное поведение, расстройство ассоциативного процесса);

2) негативная симптоматика (аффективное уплощение, апатия, алогия, ангедония, асоциальность, абулия);

3) когнитивный дефицит (нарушения внимания, дефицит рабочей памяти, нарушение исполнительных функций мозга).

Цель антипсихотической терапии при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра состоит в снижении тяжести позитивных симптомов, а также смягчении негативной симптоматики и когнитивных нарушений. Последние два типа симптомов поддаются коррекции значительно сложнее [7].

При использовании экспериментальных моделей также следует учитывать, что внешние проявления психоза у людей и у животных могут различаться. Согласно критериям Мак-Кинни и Банни [8], животные модели могут репрезентировать состояние шизофрении человека, если имеет место:

- сходство индуцирующих условий;
- сходство поведенческих девиаций (и других фенотипических черт);
- сходство основных нейробиологических механизмов;
- обратимость при введении антипсихотических средств.

В обзоре приводятся актуальные сведения, преимущественно не представленные в отечественной литературе, по выбору фармакологических моделей шизофрении, включая методы материнской иммунной активации, а также подробно описаны тесты и методы интерпретации получаемых результатов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. Фармакологические модели. Фармакологические модели шизофрении обладают достаточно высокими

прогностическими возможностями при оценке эффективности антипсихотических препаратов [9]. Фармакологическое воздействие, как правило, сопряжено с изменениями в функционировании нейротрансмиттерных систем.

Дофаминергические модели. Роль дофамина в развитии шизофрении связывают с гиперактивностью дофаминергических нейронов в мезолимбической системе (что приводит к развитию позитивных симптомов) и одновременно с недостатком дофамина в нейронах мезокортекса передней части лобных долей (что вызывает развитие негативных симптомов) [10].

Для моделирования шизофрении возможно использование дофамина или веществ, вызывающих сходные с дофамином эффекты – амфетамина и апоморфина. Механизм действия апоморфина связан с высокой степенью аффинности к D2-рецепторам, что приводит к формированию у лабораторных животных характерных симптомов шизофрении. Механизм действия амфетамина заключается в стимуляции высвобождения дофамина из везикул в синаптическую щель [11]. При моделировании шизофрении с помощью дофамина или дофаминергических соединений воспроизводится в первую очередь позитивная симптоматика.

В исследованиях выполняются подкожные инъекции крысам дофамина (2,5–5 мг/кг) или амфетамина (2,5–5 мг/кг) для индукции феномена «вертикализации», стереотипии, гиперактивности или нарушений импульсного ингибирования и латентного торможения [3].

Также дофамин и амфетамин могут использоваться в прогрессивно возрастающих дозах для развития хронического психоза. В этом случае вещества инъецируются подкожно 3 раза в сутки на протяжении 4 дней по схеме, описанной в табл. [12].

Схема введения амфетамина и дофамина для развития хронического психоза, мг/кг

Дни	Время введения		
	8:00	14:00	18:00
1	1	2	3
2	3	4	5
3	5	6	7
4	7	8	–

Применение апоморфина для провокации психотических явлений возможно в трех вариантах [3]:

1. Формирование «вертикализации» у мышей в дозе 2–5 мг/кг подкожно.

2. Индукция стереотипного поведения у крыс (принюхивания, грызения или лизания). Применяются дозы 0,3–1 мг/кг подкожно.

3. Формирование у крыс жевательных движений при введении малых доз апоморфина (0,01–0,15 мг/кг подкожно).

Кроме того, предложен метод моделирования шизофрении с помощью введения крысам комбинации противопаркинсонических препаратов – леводопы (300 мг/кг) и карбидопы (30 мг/кг) [13].

Оценка изменений. Животное, которому был введен агонист дофаминовых рецепторов, будет проявлять характерную поведенческую активность – интенсивную стереотипию, которая проявляется в форме принюхивания, грызения или лизания. В качестве количественного показателя нередко оценивается латентный период до начала проявления стереотипного поведения. Введение нейролептиков подавляет стереотипию и пролонгирует латентный период [3]. Также может быть изучено влияние на преимпульсное ингибирование.

Серотонинергические модели. Установлено, что стимуляция серотонинергических нейронов дорсального ядра шва вызывает нарушение функций кортикальных нейронов [14, 15]. 5-HT_{2A}-рецепторы регулируют высвобождение таких медиаторов, как дофамин, норадреналин, ГАМК и ацетилхолин в коре головного мозга, лимбической системе и стриатуме [16]. Возбуждение 5-HT_{2C}-рецепторов приводит к торможению дофаминовой нейротрансмиссии в лимбической системе и кортикальной области. Некоторые атипичные антипсихотические препараты, такие как азенапин, клозапин и оланзапин, проявляют агонизм к 5-HT_{2C}-рецепторам [17].

Активация 5-HT_{2A} в медиальной префронтальной коре способствует снижению высвобождения дофамина, что влечет за собой развитие когнитивного дефицита и негативных симптомов [18, 19]. Большинство атипичных нейролептиков являются антагонистами 5-HT_{2A} [20], при этом выявлено, что некоторые 5-HT_{2A}-антагонисты также обладают анксиолитическими свойствами [21–23].

При введении лабораторным животным серотонина или агонистов серотониновых рецепторов, таких как диэтиламин D-лизергиновой кислоты (LSD) или метиллендиоксиметамфетамин (MDMA), наблюдается развитие симптомов шизофрении. Для моделирования шизофрении у крыс обычно используют диэтиламин лизергиновой кислоты в дозе 30–150 мг/кг внутривенно [18].

Альтернативным методом моделирования является внутрибрюшинное введение мышам 5-окситриптофана в дозе 300 мг/кг. После введения вещества наблюдаются резкие встряхивания головой, что является результатом активации серотониновых рецепторов. Данный феномен устраняется нейролептиками с центральным серотониноблокирующим действием [3].

Оценка изменений. Проводится тестирование когнитивных функций восприятия времени, в котором лабораторное животное обучают получать вознаграждение путем нажатия на рычаг через некоторое время после подачи условного сигнала. В результате обучения у животного возникает условный рефлекс,

связывающий нажатие на рычаг, через определенный промежуток времени после сигнала, с получением вознаграждения. В модели у животных происходит нарушение восприятия времени и, как следствие, подавление условного рефлекса [24].

Также стоит отметить, что диэтиламин лизергиновой кислоты и другие агонисты серотониновых рецепторов вызывают у животных снижение выраженности исследовательского поведения и увеличивают склонность к следованию известным маршрутам (стереотипному поведению), что можно оценить в тесте «открытого поля» [24].

Кроме того, агонисты 5-HT_{2A} увеличивают время адинамии у крыс в реакции условно-рефлекторного замиранья (trace fear conditioning test), которая позволяет оценить функцию ассоциативной памяти [24].

Рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами (TAAR). Относительно новым способом моделирования шизофрении является использование агонистов TAAR5-рецепторов (триметиламина, α-NETA или N,N-диметиламина). Данная группа веществ повышает постсинаптическую чувствительность к моноаминам и выполняет функцию котрансмиттеров в нейромедиаторных системах [25]. На крысах α-NETA может применяться в дозе 3–5 мг/кг внутрибрюшинно [26]. Также для моделирования шизофрении возможно использование антагонистов TAAR1-рецепторов [27, 28].

Оценка изменений. Целесообразно выполнение тестов, перечисленных для дофаминергических и серотонинергических моделей шизофрении. Кроме того, в модели с использованием агонистов TAAR5-рецепторов может выполняться электрокортикография (ЭКoГ), где отмечается характерное изменение спектральной плотности мощности и пространственной синхронизации в гамма-диапазоне [26, 29]. Оценка действия антагонистов TAAR1-рецепторов возможна в тесте «открытое поле». У животных наблюдается существенное увеличение локомоторной активности [27].

Глутаматергические модели. Данная группа методов моделирования шизофрении основана на применении антагонистов NMDA-рецепторов, например, фенциклидина, дизоцилина (МК-801) и кетамина. Эти соединения вызывают когнитивные, позитивные и негативные симптомы [12]. Особенно выражены когнитивные и негативные симптомы, что связывают с функцией NMDA-рецепторов в качестве детекторов совпадения пре- и постсинаптической активности [30]. NMDA-рецепторы играют ключевую роль в возбуждающей нейротрансмиссии, локальной ритмической активности и обеспечении синаптической пластичности, что, в свою очередь, сопряжено с когнитивными функциями мозга, сознанием и памятью [30].

Для моделирования шизофрении с помощью антагонистов NMDA-рецепторов лабораторным крысам интраперитонеально вводят 0,02 мг/кг дизоцилина [31]

или 2 мг/кг фенциклидина [32]. Также допускается хроническое интраперитонеальное введение дизоцилина в дозе 0,5 мг/кг два раза в день на протяжении 14 дней [33]. Кетамин вводят внутривентриально в дозе 30 мг/кг на протяжении 10 дней, однако встречаются и другие варианты схем введения [34].

Оценка изменений. У животных развивается дефицит преимпульсного ингибирования [3]. Оценка состояния может проводиться по тесту социального взаимодействия, в котором уменьшается время контакта животных друг с другом, или по тесту распознавания объектов, где наблюдается снижение доли правильных выборов [35].

Также проводится тестирование внимания животных и скорости обработки информации. Перед введением антагонистов NMDA-рецепторов крыс обучают выполнять тест 5-CSRTT, суть которого состоит в получении вознаграждения за выбор правильного отверстия, после предъявления светового сигнала. После однократного введения NMDA-антагонистов происходит сокращение количества верных выборов. Параллельно оценивается скорость принятия решений, которая обычно снижается в представленной модели [13].

Помимо этого, целесообразно применение теста спонтанных альтернатив в Т- или Y-образном лабиринте, в ходе которого оценивается рабочая память грызунов, ухудшающаяся на фоне введения психотомиметических веществ [13].

2. Пренатальные модели нарушения развития нервной системы. Еще в 1980-х гг. было высказано предположение, что шизофрения является результатом нарушением развития нервной системы на ранних этапах онтогенеза. Доказательства этой теории происходят из наблюдения за возрастающим риском развития психоза у потомства в зрелом возрасте после пренатальных осложнений, связанных с инфицированием беременных женщин или воздействием тератогенных факторов во время беременности. На данном основании были разработаны модели шизофрении, направленные на изменение процесса формирования нервной системы у лабораторных животных.

Метилазоксиметаноловая модель. Пренатальное формирование шизофрении индуцируется путем введения беременным самкам крыс метилазоксиметанола (МММ-Е17) на 16 или 17-й день развития плода. Данное соединение является нейротоксическим ДНК-алкилирующим агентом, который вызывает снижение плотности парвальбумин-положительных ГАМК-ергических интернейронов в медиодорсальном таламусе, гиппокампе, парагиппокампе и префронтальной коре [36, 37], а также нарушение в корково-кортикальной синаптической передаче, гипердофаминергию в стриатуме и изменение глутаматергической нейротрансмиссии в гиппокампе. Для этих целей внутривентриально вводится раствор метилазоксиметанола в дозе 22 мг/кг.

Оценка изменений. Морфологически наблюдается истончение гиппокампа, таламуса и префронтальной коры. Локомоторные эффекты амфетамина и скорость спонтанной активности дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки усиливаются [38]. В тесте спонтанных альтернатив с лабиринтом выявляется дефицит рабочей пространственной памяти [39].

Модель материнской иммунной активации. Группа методов основана на введении беременным самкам крыс возбудителей инфекций, бактериальных эндотоксинов и других иммунотропных агентов.

Вирус гриппа человека. Инфицирование беременных мышшей вирусом гриппа человека способно привести к необратимым морфофункциональным дефектам развития мозга эмбрионов, которые в совокупности схожи с нарушениями при шизофрении. У грызунов развивается значительная атрофия головного мозга. В исследованиях наблюдают снижение количества рилин-положительных клеток в коре и гиппокампе, что может быть связано с нарушениями в стадии миграции нейроонтогенеза [40].

Оценка изменений. В постнатальном периоде регистрируют наличие поведенческого дефицита в социальном взаимодействии и исследовательском поведении в «открытом поле», а также ослабление преимпульсного ингибирования, что купируется введением клозапина и хлорпромазина [41, 42]. Нарушения памяти выявляются в тесте с Y-лабиринтом.

Активация материнского иммунитета бактериальным эндотоксином *липолисахаридом* может проводиться по протоколу Waterhouse и соавт. [43]. Эндотоксин вводится беременным крысам на 10–11-й дни гестации, что вызывает активацию микроглии, даунрегуляцию TGF- β 1 (особенно в зоне гиппокампа), угнетение пролиферации и нейрогенеза, дегенерацию кортикальных пирамидальных нейронов [44, 45].

Оценка изменений. Анализ когнитивных нарушений проводят с помощью: а) оценки селективного внимания в тесте латентного торможения [46]; б) оценки рабочей памяти в тесте поведения отставленного выбора по образцу (delayed matching-to-sample) и Y-образном лабиринте [47]; в) оценки сенсомоторного гейтинга в тесте преимпульсного ингибирования [48]. По всем тестам наблюдается снижение исследуемых показателей.

Изучение позитивной симптоматики включает в себя тест в темно-светлой камере [49] и оценку агрессивности при социальном взаимодействии [50].

Активация материнского и неонатального иммунитета выполняется *синтетической двухцепочечной РНК полирибоинозин-полирибоцитидиловой кислотой (Poly I:C)*, состоящей из гомополимеров инозиновых и цитидиновых нуклеотидов. Аналогичный молекулярный паттерн обнаруживается в циклах репликации различных вирусов [51]. Poly I:C вызывает воспалительную реакцию с активацией В-лимфоцитов,

выделением интерферона и регуляторного фактора интерферона 3 [52]. Эти сигнальные каскады в конечном счете приводят к выраженному цитокиновому отклику, который, в свою очередь, вызывает клеточные и молекулярные изменения во многих тканях, включая нейроны и нейроглию [53]. Впоследствии развивается дофаминергическая гиперактивность [54], расширение желудочков, истончение коры головного мозга и другие изменения, характерные для шизофрении.

Эксперимент выполняется путем внутривенного введения раствора Poly I:C беременным самкам крыс на 15-й день гестации [55]. Момент введения по различным данным может варьироваться от 9-го до 18-го дня беременности, при этом патофизиологические изменения могут существенно отличаться в зависимости от времени [56].

Оценка изменений. Осуществляется в поведенческих тестах с темно-светлой камерой, в тесте преимпульсного ингибирования, а также социального взаимодействия. Фармакологически оценивается отклик на введение амфетамина, МК-801, кетамина [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Смоделированные психоневрологические нарушения, вызванные фармакологическим воздействием, отражают лишь отдельные этиопатогенетические аспекты шизофрении. Модель шизофрении на животных считается адекватной, если удовлетворяются критерии сходства индуцирующих факторов, фенотипических признаков и нейробиологических механизмов у данной модели и заболевания человека, а также имеет место частичная или полная обратимость возникающих отклонений после введения антипсихотических препаратов.

Наблюдаемые в модели нарушения проявляются в разных формах, среди которых можно выделить нейрохимические, морфологические, электрофизиологические и поведенческие изменения. Следует учитывать, что отдельные симптомы, эпидемиологические или патофизиологические особенности шизофрении не являются патогномичными, поэтому требуется проведение их комплексной оценки и интерпретации. Рациональный подход к выбору модели, с учетом ее патофизиологических и нейрохимических особенностей, а также стратегия комбинирования различных факторов предрасположенности и стрессогенного воздействия позволяет повысить адекватность модели и увеличить эффективность исследований фармакологических свойств антипсихотических веществ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kiraz S., Demir E. Global scientific outputs of schizophrenia publications from 1975 to 2020: a bibliometric analysis. *Psychiatric Quarterly*. 2021;92(4):1725–1744.

2. Stilo S.A., Murray R.M. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2022;12(3):305–315.

3. Методические рекомендации по изучению нейролептической активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова и др. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

4. Birnbaum R., Weinberger D.R. Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017;18(12):727–740.

5. Bliksted V. et al. The effect of positive symptoms on social cognition in first-episode schizophrenia is modified by the presence of negative symptoms. *Neuropsychology*. 2017;31(2):209.

6. Marder S.R., Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017;16(1):14–24.

7. Piper B.J., Alinea A.A., Wroblewski J.R. et al. A quantitative and narrative evaluation of Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. *Pharmacy*. 2019;8(1):1. doi: 10.3390/pharmacy8010001.

8. McKinney W.T., Bunney W.E. Animal model of depression: I. Review of evidence: Implications for research. *Archives of general psychiatry*. 1969;21(2):240–248.

9. Hazani R., Lavidor M., Weller A. Treatments for Social Interaction Impairment in Animal Models of Schizophrenia: A Critical Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2022.

10. Lindenmayer J., Nasrallah H., Pucci M. et al. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophrenia research*. 2013;147(2-3):241–252. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.019.

11. Fluyau D., Mitra P., Lorthe K. Antipsychotics for amphetamine psychosis. A systematic review. *Frontiers in psychiatry*. 2019;10:740.

12. Feifel D., Shilling P. D. Modeling schizophrenia in animals. Animal models for the study of human disease. *Academic Press*. Ch. 30. 2013:727–755.

13. Дорофейкова М. В., Кучер Е.О., Петрова Н.Н., Егоров А.Ю. Экспериментальные модели когнитивных нарушений при шизофрении. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(1):1325–1339. doi: 10.31857/S0869813920110059.

14. Eggers A. E. Extending David Horrobin's membrane phospholipid theory of schizophrenia: Overactivity of cytosolic phospholipase A2 in the brain is caused by overdrive of coupled serotonergic 5HT2A/2C receptors in response to stress. *Medical Hypotheses*. 2012;79(6):740–743.

15. Eggers A. E. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Medical hypotheses*. 2013;80(6):791–794.

16. Katzung B. G. Basic and clinical pharmacology 14th edition. McGraw Hill Professional. 2017:512.

17. Brunton L. L., Hilal-Dandan R., Knollmann B.C. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e New York. NY: McGraw-Hill. 2018:969–986.

18. De Gregorio D., Comai Stefano, Posa L., Gobbi G. d-Lysergic acid diethylamide (LSD) as a model of psychosis: mechanism of action and pharmacology. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(11):1953. doi: 10.3390/ijms17111953.
19. Jalal B. The neuropharmacology of sleep paralysis hallucinations: serotonin 2A activation and a novel therapeutic drug. *Psychopharmacology*. 2018;235(11):3083–3091.
20. Aringhieri S., Carli M., Kolachalam S. et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018; 192:20–41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.012.
21. Яковлев Д. С., Спасов А.А., Мальцев Д.В. и др. 5-HT_{2A}-антагонистическая активность С₂, N₉-дизамещенных имидазо [1, 2-А] бензимидазолов. *Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета*. Волгоград, 2015:54–56.
22. Спасов А.А., Диваева Л.Н., Мальцев Д.В. и др. Анксиолитический потенциал нового ряда производных диазепинобензимидазола. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018;3(67):19–23. doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-131-136.
23. Спасов А.А., Яковлев Д.С., Мальцев Д.В. и др. Нейротоксикологический профиль 5-HT_{2A}-антагониста производного имидазобензимидазола. *Токсикологический вестник*. 2019;1(154):23–28. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-1-23-28>.
24. Hanks J.B., González-Maeso J. Animal models of serotonergic psychedelics. *ACS chemical neuroscience*. 2013;4(1):33–42.
25. Burchett S.A., Hicks T. The mysterious trace amines: protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain. *Progress in neurobiology*. 2006;79(5-6):223–246.
26. Белов Д.Р., Фесенко З.С., Лакстыгал А.М. и др. Эффект агониста рецептора TAAR5 следовых аминов как модель шизофрении по данным электрокортикографии крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018;104(11): 1275–1290. <https://doi.org/10.1134/S086981391811002X>.
27. Lam V.M., Mielnik C.A., Baimel C. et al. Behavioral effects of a potential novel TAAR1 antagonist. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:953.
28. Муртазина Р.З., Гайнетдинов Р. Р. Трансгенные животные в экспериментальной фармакологии: фокус на рецепторах следовых аминов. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019;105(11):1373–1380.
29. Белов Д.Р. и др. Влияние следовых аминов на мозг крыс по параметрам гамма-ритма. *Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием*. 2017:744–746.
30. Lee G., Zhou Y. NMDAR hypofunction animal models of schizophrenia. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2019;12:185.
31. Braun I. et al. Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. *Schizophrenia research*. 2007;97(1-3):254–263.
32. Idris N. et al. Sertindole improves sub-chronic PCP-induced reversal learning and episodic memory deficits in rodents: involvement of 5-HT₆ and 5-HT_{2A} receptor mechanisms. *Psychopharmacology*. 2010;208(1):23–36.
33. Vöikar V. et al. Apomorphine-induced behavioural sensitization in rats: individual differences, role of dopamine and NMDA receptors. *European Neuropsychopharmacology*. 1999;9(6):507–514.
34. Sanavi M.A. et al. Effects of clozapine and risperidone antipsychotic drugs on the expression of CACNA1C and behavioral changes in rat ‘Ketamine model of schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 2022;770:136354.
35. Da Silva N. R. et al. Cannabidiol attenuates behavioral changes in a rodent model of schizophrenia through 5-HT_{1A}, but not CB1 and CB2 receptors. *Pharmacological Research*. 2020;156:104749.
36. Hradetzky E. et al. The methylazoxymethanol acetate (MAM-E17) rat model: molecular and functional effects in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(2):364–377.
37. Modinos G. et al. Translating the MAM model of psychosis to humans. *Trends in neurosciences*. 2015;38(3):129–138.
38. Howe W.M. et al. MAM (E17) rodent developmental model of neuropsychiatric disease: disruptions in learning and dysregulation of nucleus accumbens dopamine release, but spared executive function. *Psychopharmacology*. 2015;232(21):4113–4127.
39. Kállai V. et al. Cognitive performance of the MAM-E17 schizophrenia model rats in different age-periods. *Behavioural Brain Research*. 2020;379:112345.
40. Kępińska A. et al. Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918–1919 Spanish influenza pandemic: mechanisms of psychosis risk. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:72.
41. Meehan C. et al. Effects of immune activation during early or late gestation on schizophrenia-related behaviour in adult rat offspring. *Brain, behavior, and immunity*. 2017;63:8–20.
42. Choudhury Z., Lennox B. Maternal Immune Activation and Schizophrenia – Evidence for an Immune Priming Disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:585742.
43. Waterhouse U. et al. Nicotine ameliorates schizophrenia-like cognitive deficits induced by maternal LPS exposure: a study in rats. *Disease models & mechanisms*. 2016;9(10):1159–1167.
44. Graciarena M., Depino A.M., Pitossi F.J. Prenatal inflammation impairs adult neurogenesis and memory related behavior through persistent hippocampal TGFβ1 downregulation. *Brain, behavior, and immunity*. 2010;24(8):1301–1309.
45. Ben-Azu B. et al. Morin decreases cortical pyramidal neuron degeneration via inhibition of neuroinflammation in mouse model of schizophrenia. *International Immunopharmacology*. 2019;70:338–353.
46. Weiner I. The “two-headed” latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology*. 2003;169(3):257–297.
47. Park S., Gooding D.C. Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophrenia Research: Cognition*. 2014;1(3):127–136.

48. De Koning M.B. et al. Pre-pulse inhibition and striatal dopamine in subjects at an ultra-high risk for psychosis. *Journal of Psychopharmacology*. 2014;28(6):553–560.

49. Chocyk A. et al. Early-life stress affects the structural and functional plasticity of the medial prefrontal cortex in adolescent rats. *European Journal of Neuroscience*. 2013;38(1):2089–2107.

50. Bator E. et al. Adolescent environmental enrichment prevents the emergence of schizophrenia-like abnormalities in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2018;28(1):97–108.

51. Lester S.N., Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *Journal of molecular biology*. 2014;426(6):1246–1264.

52. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *International immunology*. 2005;17(1):1–14.

53. Deverman B.E., Patterson P.H. Cytokines and CNS development. *Neuron*. 2009;64(1):61–78.

54. Kahn R.S., Sommer I.E., Murray R.M. et al. Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015:15067.

55. Mattei D. et al. Minocycline rescues decrease in neurogenesis, increase in microglia cytokines and deficits in sensorimotor gating in an animal model of schizophrenia. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;38:175–184.

56. Haddad F.L., Patel S.V., Schmid S. Maternal immune activation by Poly I: C as a preclinical model for neurodevelopmental disorders: a focus on autism and schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;113:546–567.

57. Ковалев Г.В., Сажин В.А., Кулешова И.П. Фармакологическая коррекция нарушенной кетамином пространственной памяти крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1990;110(12):618–620.

REFERENCES

1. Kiraz S., Demir E. Global scientific outputs of schizophrenia publications from 1975 to 2020: a bibliometric analysis. *Psychiatric Quarterly*. 2021;92(4):1725–1744.

2. Stilo S.A., Murray R.M. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2022;12(3):305–315.

3. Guidelines for the Study of Antipsychotic Activity of Drugs. Nonclinical Drug Study Guidelines. Ed A.N. Mironov et al. Part. 1. Moscow, Grif i K, 2012. 944 p. (In Russ.).

4. Birnbaum R., Weinberger D.R. Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017;18(12):727–740.

5. Bliksted V. et al. The effect of positive symptoms on social cognition in first-episode schizophrenia is modified by the presence of negative symptoms. *Neuropsychology*. 2017;31(2):209.

6. Marder S.R., Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017;16(1):14–24.

7. Piper B.J., Alinea A.A., Wroblewski J.R. et al. A quantitative and narrative evaluation of Goodman and

Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. *Pharmacy*. 2019;8(1):1. doi: 10.3390/pharmacy8010001.

8. McKinney W.T., Bunney W.E. Animal model of depression: I. Review of evidence: Implications for research. *Archives of general psychiatry*. 1969;21(2):240–248.

9. Hazani R., Lavidor M., Weller A. Treatments for Social Interaction Impairment in Animal Models of Schizophrenia: A Critical Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2022.

10. Lindenmayer J., Nasrallah H., Pucci M. et al. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophrenia research*. 2013;147(2-3):241–252. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.019.

11. Fluyau D., Mitra P., Lorthe K. Antipsychotics for amphetamine psychosis. A systematic review. *Frontiers in psychiatry*. 2019;10:740.

12. Feifel D., Shilling P. D. Modeling schizophrenia in animals. Animal models for the study of human disease. Academic Press. Ch. 30. 2013:727–755.

13. Dorofejkova M.V., Kucher E.O., Petrova N.N., Egorov A.Yu. Animal models of cognitive impairment in schizophrenia. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2020;106(1):1325–1339. (In Russ.) doi: 10.31857/S0869813920110059.

14. Eggers A. E. Extending David Horrobin's membrane phospholipid theory of schizophrenia: Overactivity of cytosolic phospholipase A2 in the brain is caused by overdrive of coupled serotonergic 5HT2A/2C receptors in response to stress. *Medical Hypotheses*. 2012;79(6):740–743.

15. Eggers A. E. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Medical hypotheses*. 2013;80(6):791–794.

16. Katzung B. G. Basic and clinical pharmacology 14th edition. *McGraw Hill Professional*. 2017:512.

17. Brunton L. L., Hilal-Dandan R., Knollmann B.C. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e New York. NY: McGraw-Hill. 2018:969–986.

18. De Gregorio D., Comai Stefano, Posa L., Gobbi G. d-Lysergic acid di-ethylamide (LSD) as a model of psychosis: mechanism of action and pharmacology. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(11):1953. doi: 10.3390/ijms17111953.

19. Jalal B. The neuropharmacology of sleep paralysis hallucinations: serotonin 2A activation and a novel therapeutic drug. *Psychopharmacology*. 2018;235(11):3083–3091.

20. Aringhieri S., Carli M., Kolachalam S. et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018;192:20–41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.012.

21. Yakovlev D.S., Spasov A.A., Maltsev D.V. et al. 5-HT2A-antagonistic activity of S2, N9-disubstituted imidazo [1, 2-A] benzimidazoles. *Sbornik trudov nauchno-prakticheskoi konferentsii professorsko-prepodavatel'skogo kolektiva, posvyashchennoi 80-letiyu Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = A collection of works of a scientific and practical conference of the faculty dedicated to the 80th*

anniversary of Volgograd State Medical University. Volgograd, 2015:54–56. (In Russ.).

22. Spasov A.A., Divaeva L.N., Maltsev D.V., etc. Anxiolytic potential of a new series of diazepamobenzimidazole derivatives. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2018;3(67):19–23. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-131-136.

23. Spasov A.A., Jakovlev D.S., Malcev D.V. et al. Neurotoxicological profile of 5-HT_{2A}-antagonist of imidazobenzimidazole derivative. *Toksikologicheskii vestnik = Toxicological Review*. 2019;1(154):23–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-1-23-28>.

24. Hanks J.B., González-Maeso J. Animal models of serotonergic psychedelics. *ACS chemical neuroscience*. 2013;4(1):33–42.

25. Burchett S.A., Hicks T. The mysterious trace amines: protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain. *Progress in neurobiology*. 2006;79(5-6):223–246.

26. Belov D.R., Fesenko Z.S., Lakstygala A.M. et al. The effects of TAAR5 trace amines receptor agonists as a model of schizophrenia based on ECOG data in rats. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2018;104(11):1275–1290. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S086981391811002X>.

27. Lam V.M., Mielnik C.A., Baimel C. et al. Behavioral effects of a potential novel TAAR1 antagonist. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:953.

28. Murtazina R.Z., Gajnetdinov R.R. Transgenic animal models in experimental pharmacology: focus on trace amine-associated receptors. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2019;105(11):1373–1380. (In Russ.).

29. Belov D. R., Fesenko Z. S., Kolodjzhnyj S.F., Gajnetdinov R.R. Influence of trace amines on rats brain on gamma-rhythm parameters. *Materialy XXIII s'ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiem = Materials of the XXIII Congress of the Pavlov Physiological Society with International Participation*. 2017:744–746. (In Russ.).

30. Lee G., Zhou Y. NMDAR hypofunction animal models of schizophrenia. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2019;12:185.

31. Braun I. et al. Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. *Schizophrenia research*. 2007;97(1-3):254–263.

32. Idris N. et al. Sertindole improves sub-chronic PCP-induced reversal learning and episodic memory deficits in rodents: involvement of 5-HT₆ and 5-HT_{2A} receptor mechanisms. *Psychopharmacology*. 2010;208(1):23–36.

33. Vöikar V. et al. Apomorphine-induced behavioural sensitization in rats: individual differences, role of dopamine and NMDA receptors. *European Neuropsychopharmacology*. 1999;9(6):507–514.

34. Sanavi M.A. et al. Effects of clozapine and risperidone antipsychotic drugs on the expression of CACNA1C and behavioral changes in rat 'Ketamine model of schizophrenia'. *Neuroscience Letters*. 2022;770:136354.

35. Da Silva N. R. et al. Cannabidiol attenuates behavioral changes in a rodent model of schizophrenia through 5-HT_{1A}, but not CB1 and CB2 receptors. *Pharmacological Research*. 2020;156:104749.

36. Hradetzky E. et al. The methylazoxymethanol acetate (MAM-E17) rat model: molecular and functional effects in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(2):364–377.

37. Modinos G. et al. Translating the MAM model of psychosis to humans. *Trends in neurosciences*. 2015;38(3):129–138.

38. Howe W.M. et al. MAM (E17) rodent developmental model of neuropsychiatric disease: disruptions in learning and dysregulation of nucleus accumbens dopamine release, but spared executive function. *Psychopharmacology*. 2015;232(21):4113–4127.

39. Kállai V. et al. Cognitive performance of the MAM-E17 schizophrenia model rats in different age-periods. *Behavioural Brain Research*. 2020;379:112345.

40. Kępińska A. et al. Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918–1919 Spanish influenza pandemic: mechanisms of psychosis risk. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:72.

41. Meehan C. et al. Effects of immune activation during early or late gestation on schizophrenia-related behaviour in adult rat offspring. *Brain, behavior, and immunity*. 2017;63:8–20.

42. Choudhury Z., Lennox B. Maternal Immune Activation and Schizophrenia – Evidence for an Immune Priming Disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:585742.

43. Waterhouse U. et al. Nicotine ameliorates schizophrenia-like cognitive deficits induced by maternal LPS exposure: a study in rats. *Disease models & mechanisms*. 2016;9(10):1159–1167.

44. Graciarena M., Depino A.M., Pitossi F.J. Prenatal inflammation impairs adult neurogenesis and memory related behavior through persistent hippocampal TGFβ1 downregulation. *Brain, behavior, and immunity*. 2010;24(8):1301–1309.

45. Ben-Azu B. et al. Morin decreases cortical pyramidal neuron degeneration via inhibition of neuroinflammation in mouse model of schizophrenia. *International Immunopharmacology*. 2019;70:338–353.

46. Weiner I. The “two-headed” latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology*. 2003;169(3):257–297.

47. Park S., Gooding D.C. Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophrenia Research: Cognition*. 2014;1(3):127–136.

48. De Koning M.B. et al. Pre-pulse inhibition and striatal dopamine in subjects at an ultra-high risk for psychosis. *Journal of Psychopharmacology*. 2014;28(6):553–560.

49. Chocyk A. et al. Early-life stress affects the structural and functional plasticity of the medial prefrontal cortex in adolescent rats. *European Journal of Neuroscience*. 2013;38(1):2089–2107.

50. Bator E. et al. Adolescent environmental enrichment prevents the emergence of schizophrenia-like abnormalities in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2018;28(1):97–108.

51. Lester S.N., Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *Journal of molecular biology*. 2014;426(6):1246–1264.

52. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *International immunology*. 2005;17(1):1–14.

53. Deverman B.E., Patterson P.H. Cytokines and CNS development. *Neuron*. 2009;64(1):61–78.

54. Kahn R.S., Sommer I.E., Murray R.M. et al. Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015:15067.

55. Mattei D. et al. Minocycline rescues decrease in neurogenesis, increase in microglia cytokines and deficits in sensorimotor gating in an animal model of schizophrenia. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;38:175–184.

56. Haddad F.L., Patel S.V., Schmid S. Maternal immune activation by Poly I: C as a preclinical model for neurodevelopmental disorders: a focus on autism and schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;113:546–567.

57. Kovalev G.V., Sazhin V.A., Kuleshova I.P. Pharmacological correction of ketamine-impaired spatial memory of rats. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1990;110(12):618–620. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Константин Юрьевич Калитин – кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; kkonst8@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>

Александр Алексеевич Спасов – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; aaspasov@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Ольга Юрьевна Муха – студентка, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; olay.myha14@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>

Глеб Васильевич Придворов – аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; gleb.pridvorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8070-693X>

Статья поступила в редакцию 10.11.2022; одобрена после рецензирования 10.02.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Konstantin Yu. Kalitin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Researcher at the Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; kkonst8@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>

Alexander A. Spasov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; aaspasov@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Olga Yu. Mukha – student, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; olay.myha14@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>

Gleb V. Pridvorov – Postgraduate student of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Junior Researcher at the Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; gleb.pridvorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8070-693X>

The article was submitted 10.11.2022; approved after reviewing 10.02.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Научная статья

УДК 612.172.2:616-053.5

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-29-34>

Спектральные параметры сердечного ритма – маркер риска развития дезадаптации учащихся различных учебных заведений

Галина Александровна Яманова^{1✉}, Родион Александрович Кудрин²,
Дмитрий Валерьевич Орлов³

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

^{2,3} Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель исследования: сравнительный анализ уровня адаптационных возможностей учащихся кадетского корпуса и средней общеобразовательной школы на основе изучения variability сердечного ритма. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие кадеты ($n = 64$) и школьники ($n = 86$) в возрасте 10–12 лет; оценивались спектральные параметры сердечного ритма в состоянии покоя и в условиях активной ортостатической пробы. **Результаты:** установлено, что с возрастом у кадетов уменьшается выраженность HF-компонента сердечного ритма, что свидетельствует об уменьшении влияния парасимпатической системы, ($40,2 \pm 8,7$) % – в 10 лет и ($25,1 \pm 3,6$) % в 12 лет; $p = 0,024$. В возрасте 12 лет значения LF ($p = 0,034$), LF/HF ($p = 0,031$) и SI ($p = 0,041$) у кадетов выше, чем у школьников, а HF ($p = 0,022$) – ниже. При проведении активной ортостатической пробы у кадетов выявлено снижение K30:15, а также рост LF ($p = 0,035$), LF/HF ($p = 0,041$) и SI ($p = 0,038$), что демонстрирует преобладание центрального контура регуляции. **Выводы:** 1) спектральный анализ сердечного ритма свидетельствует о выраженном росте напряжения адаптационных механизмов с возрастом у кадетов казачьего корпуса, что отражает повышенные физические, интеллектуальные и психоэмоциональные нагрузки по сравнению со школьниками; 2) спектральные характеристики variability сердечного ритма могут быть использованы в качестве чувствительных маркеров напряжения физиологических систем и снижения адаптационных резервов.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, спектральный анализ, кардиоритмограмма, кадеты, школьники, адаптационные возможности, типы образовательных учреждений

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-29-34>

Heart rate variability is a marker of the risk of maladaptation of students of various educational institutions

Galina A. Yamanova^{1✉}, Rodion A. Kudrin², Dmitry V. Orlov³

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

^{2,3} Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Aim: A comparative analysis of the level of adaptive capabilities of cadet corps and secondary school students based on the study of heart rate variability. **Materials and methods:** Cadets ($n = 64$) and schoolchildren ($n = 86$) aged 10–12 years took part in the study; spectral parameters of the heart rate were evaluated at rest and under conditions of an active orthostatic test. **Results:** It was found that the severity of the HF component of the heart rate decreases with age in cadets, which indicates a decrease in the effects of the parasympathetic system, (40.2 ± 8.7) % – at 10 years and (25.1 ± 3.6) % – at 12 years; $p = 0.024$. At the age of 12, the values of LF ($p = 0.034$), LF/HF ($p = 0.031$) and SI ($p = 0.041$) in cadets are higher than in schoolchildren, and HF ($p = 0.022$) are lower. During the active orthostatic test, the cadets showed a decrease in K30:15, as well as an increase in LF ($p = 0.035$), LF/HF ($p = 0.041$) and TI ($p = 0.038$), which demonstrates the predominance of the central contour of regulation. **Conclusions:** 1) spectral analysis of the heart rate indicates a marked increase in the stress of adaptive mechanisms with age in the cadets of the Cossack corps, which reflects increased physical, intellectual and psycho-emotional stress compared with schoolchildren; 2) spectral characteristics of heart rate variability can be used as sensitive markers of stress of physiological systems and a decrease in adaptive reserves.

Keywords: heart rate variability, spectral analysis, cardiorythmogram, cadets, schoolchildren, adaptive capabilities, types of educational institutions

Одним из ключевых аспектов физиологии является проблема изучения функциональных систем, состояний и процессов организма. Важнейшим поняти-

ем в теории функциональных состояний остается понятие системного ответа, которое неразрывно связано с представлением об адаптации [1]. По определению

© Яманова Г.А., Кудрин Р.А., Орлов Д.В., 2023

© Yamanova G.A., Kudrin R.A., Orlov D.V., 2023

В.И. Медведева (2003) адаптация представляет собой системный ответ организма на повторяющееся или длительное воздействие внешней среды, обеспечивающий изменение гомеостатической регуляции посредством формирования адекватного первичного ответа и снижения платы за адаптацию, обеспечивая жизнедеятельность организма [2].

Известно полифункциональное влияние многофакторной среды на организм человека, базирующееся на физиологической компенсации, дополнениях и вариативных изменениях функций. При этом неотъемлемой частью являются психологические и поведенческие компоненты [3]. Во многих случаях картина адаптации обусловлена особенностями поведения человека в условиях социальной среды и ее психологической окраски.

Среди факторов, оказывающих непосредственное влияние на организм и формирование адекватного системного ответа, особое место занимают социальные условия, зачастую подавляя другие факторы, поскольку при этом нивелируется выход за пределы оптимума ряда факторов внешней среды и обеспечивается или, напротив, нарушается постоянство внутренней среды. Условия образовательного учреждения вносят огромный вклад в развитие ребенка и во многом определяют формирование как специфических, так и неспецифических механизмов адаптации [2, 4, 5].

Современные условия образовательного пространства диктуют необходимость изучения особенностей реагирования и адаптационного ответа организма детей к условиям инновационных учебных заведений. Одним из такого рода образовательных учреждений является казачий кадетский корпус. Закрытый тип учреждения и профессиональный уклон учебной программы создают более эффективные условия воздействия на учащихся, но в той же степени могут оказывать и негативное воздействие. Нельзя не отметить важность возрастного периода, в который дети приступают к обучению в кадетских корпусах. В подростковый период на фоне интенсивного роста происходит установление и дифференциация отдельных ядерных структур гипоталамуса, формируются новые функциональные связи между эндокринной и нервной системами. Таким образом, даже успешная адаптация к новым условиям образовательного пространства имеет свою «цену», и ее уровень будет зависеть от степени истощения резервов организма, приводя к функциональным и соматическим нарушениям [6, 7]. В то же время различный уровень реактивности функциональных систем, проявляющийся в скорости ответа на стрессовый фактор, позволяет выявлять истощение функциональных резервов на донологическом этапе.

Анализ данной проблемы определяет ее актуальность в современных условиях с учетом реформирования института среднего образования. Следовательно,

требуется комплексный подход к изучению показателей адаптации подростков к разным условиям образовательной среды.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительный анализ адаптационных возможностей кадетов казачьего корпуса и учеников средней общеобразовательной школы на основе изучения спектральных показателей variability сердечного ритма.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе казачьего кадетского корпуса и средней общеобразовательной школы Астраханской области. Обследованы кадеты ($n = 64$) и школьники ($n = 86$) в возрасте 10–12 лет. Для исследования стандартных показателей variability сердечного ритма (ВСР) использовался аппаратно-программный комплекс «Здоровье-экспресс» по ТУ 9442-003-17635079-2009: исполнение 2 – «Здоровье-Экспресс-2» («Медицинские Компьютерные Системы», город Зеленоград, Московская область).

В качестве функциональной пробы использовалась ортостатическая проба, являющаяся простым, высокоинформативным и доступным методом исследования. Проведение активной ортостатической пробы (АОП) осуществлялось после предварительного инструктажа. Обследуемый находился в горизонтальном положении в течение 10-минутного промежутка времени, в течение которого проводилась запись кардиоритмограммы в покое на протяжении 5 минут. Затем обследуемый по команде принимал вертикальное положение и находился в нем без напряжения в течение 5 минут. Для оценки реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы рассчитывался коэффициент 30:15 (К 30:15) – отношение минимального значения кардиоинтервала в районе 15-го удара от начала вставания к самому длинному в области 30-го сокращения.

Исследование осуществлено в соответствии с этическими стандартами, разработанными на основе Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи компьютерных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 6 (Software, США). Для оценки различий между группами применялся t-критерий *Стьюдента для парных и непарных выборок с расчетом среднего значения, стандартной ошибки*. Пороговое значение достигнутого уровня значимости p было принято равным 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Сравнительный анализ спектральных показателей сердечного ритма учащихся кадетского корпуса и учеников средней общеобразовательной школы в возрасте 10 лет не выявил различий между выборками в состоянии покоя (табл.). Мощность спектра нейрогуморальной регуляции (TP) существенно не отличалась в обеих группах по абсолютным показателям ($p = 0,8$). Волновая характеристика спектра у школьников характеризовалась преобладанием высокочастотных волн сердечного ритма (HF), характеризующих влияние блуждающего нерва, над низкочастотными (LF). В группе кадетов, напротив, в спектре выявлено преобладание низкочастотных волн (LF), но статистически значимых различий между показателями внутри группы ($p = 0,51$) и межгрупповых различий ($p = 0,32$) выявлено не было. Обнаружена статистически значимая разница при сравнении частоты сердечных сокращений, более выраженная у кадетов, чем и объясняется относительное преобладание влияний симпатического отдела (LF). В частности, в состоянии покоя у кадетов сердечный ритм имел большую частоту ($86,9 \pm 2,7$) уд./мин, чем у школьников ($80,6 \pm 0,9$) уд./мин, $p = 0,043$.

В возрасте 12 лет при анализе спектральных показателей сердечного ритма выявлены значимые различия по ряду параметров. У кадетов выраженность влияния симпатического отдела оставалась на прежнем уровне. Однако статистически значимо увеличился вклад очень низкочастотного компонента, отражающего включение в процесс адаптации гуморально-метаболического механизма, то есть самой медленной системы регуляции [4]. Кроме того, отмечалось снижение уровня активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (HF) ($p = 0,024$), что совместно с ростом IC указывает на «централизацию» системы управления ритма.

Вместе с тем в возрасте 12 лет показатели сердечного ритма у учеников общеобразовательной школы значительно не изменялись при сравнении с 10-летними, за исключением общей мощности спектра, значение которой аналогично снижалось и у кадетов. Выявлена разница при сравнении с кадетами по показателю низкочастотных ($p = 0,034$), высокочастотных ($p = 0,022$) волн и стресс-индексу ($p = 0,041$). Преобладание HF в волновом спектре свидетельствует о более выраженном влиянии блуждающего нерва на регуляцию ритма, что подтверждает снижение показателя баланса отделов автономной нервной системы – LF/HF ($p = 0,031$) (табл.).

Сравнительный анализ кардиоритмограммы сравниваемых групп до и после проведения ортостатической пробы (M ± m, t-критерий Стьюдента)

Показатель вариабельности сердечного ритма	Кадетский корпус (n = 64)		Средняя общеобразовательная школа (n = 86)	
	покой	активная ортостатическая проба	покой	активная ортостатическая проба
10 лет				
Ps, уд./мин	86,9 ± 2,7	91,0 ± 6,7	80,6 ± 0,9	90,5 ± 3,5
K 30:15	–	1,25	–	1,35
TP, мс ²	4323,5 ± 352,8	2096,9 ± 403,2	4942,9 ± 521,5	3070,7 ± 515,6
LF, %	45,6 ± 6,4	42,6 ± 3,6	35,6 ± 2,8	38,7 ± 6,5
VLF, %	14,1 ± 5,8	25,9 ± 5,5	19,2 ± 1,9	29,8 ± 1,2
HF, %	40,2 ± 8,7	31,5 ± 6,5	42,1 ± 2,4	31,5 ± 5,5
LF/HF	1,6 ± 0,6	1,8 ± 0,6	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3
IC	1,9 ± 0,2	2,9 ± 0,8	1,4 ± 0,6	2,1 ± 0,2
SI	98,6 ± 67,9	110,3 ± 4,0	87,5 ± 7,5	99,6 ± 8,7
12 лет				
Ps, уд./мин	80,1 ± 7,2*	105,0 ± 0,6	76,6 ± 2,6*	89,3 ± 3,5
K 30:15	–	1,10	–	1,22
TP, мс ²	3075,82 ± 486,3*	1075,82 ± 516,01	3066,9 ± 132,3*	1295,7 ± 326,3
LF, %	45,5 ± 2,6	55,5 ± 4,5	36,5 ± 2,5	40,0 ± 3,2
VLF, %	25,9 ± 7,3*	15,9 ± 4,1	22,3 ± 3,8	30,4 ± 6,8
HF, %	25,1 ± 3,6*	20,1 ± 5,6	41,1 ± 2,6	29,6 ± 7,8
LF/HF	1,8 ± 1,6	2,8 ± 0,6	0,9 ± 0,6*	1,4 ± 0,3
IC	2,1 ± 0,2*	2,9 ± 0,2	1,9 ± 0,3	2,1 ± 0,2
SI	125,6 ± 6,4*	168,5 ± 3,4	94,3 ± 7,3	90,8 ± 2,1

* Внутригрупповые различия достоверны в разные возрастные периоды ($p \leq 0,05$).

Проведение активной ортостатической пробы подтвердило предположение о преобладании симпатической активности и напряжении адаптационных механизмов среди кадетов в возрасте 12 лет. Повышение частоты сердечных сокращений более чем на 18 ударов в минуту ($25 \pm 5,2$ уд./мин.) свидетельствует о выраженном влиянии симпатического отдела на регуляцию сердечного ритма и слабой ваготонической реакции на восстановление гомеостаза. Кроме того, отмечается снижение К 30:15, подтверждая вывод о снижении вагусной активности. Рост показателей LF ($p = 0,035$), LF/HF ($p = 0,041$), SI ($p = 0,038$) демонстрирует преобладание центрального контура регуляции сердечного ритма.

Среди учеников общеобразовательной школы также наблюдается рост показателей симпатического отдела автономной нервной системы, но значительно меньший в сравнении с кадетами. Стресс-индекс и индекс централизации, как показатели адаптационных процессов, оказались ниже среди школьников как в 10-, так и в 12-летнем возрасте.

Таким образом, анализ кардиоритмограммы в состоянии покоя и во время проведения функциональной пробы позволяет сделать вывод о росте напряжения адаптационных механизмов у кадетов казачьего корпуса по мере взросления. Аналогичный процесс присутствует также и среди учеников общеобразовательных школ, но имеет при этом гораздо меньшую выраженность.

Математический анализ вариабельности сердечного ритма в покое и во время проведения функциональных проб позволяет оценить текущее функциональное состояние организма, а также его адаптационные резервы. По мнению многих авторов, результаты анализа ритма сердца при проведении функциональных проб позволяют прогнозировать развитие неадекватных реакций, что особенно важно для специализированных учебных заведений, где присутствуют повышенные физические и интеллектуальные нагрузки [8, 9, 10].

По мнению А. Л. Похачевского (2015), ортостатическими показателями вегетативной регуляции восстановления является парасимпатическая активность и общая спектральная мощность [10]. Ее угнетение, как у кадетов, так и у школьников, указывает на снижение активности обеих ветвей регуляции, что также подтверждает снижение адаптационных резервов [11].

Тем не менее, многочисленные исследования свидетельствуют о повышении адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы под влиянием физической нагрузки [9, 10]. При этом адекватная физическая активность повышает выносливость организма, увеличивая его функциональные возможности, что обеспечивает адекватный системный ответ на комплексное воздействие окружающей среды [9, 10].

Рост показателей напряженности адаптационных резервов в обследуемых группах может быть обусловлен эндогенными факторами перехода организма детей в пубертатный период. Среди кадетов более высокие показатели напряженности обусловлены внешнесредовыми факторами, свидетельствуя о существовании проблемы организации учебного процесса в специализированных учебных заведениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ вариабельности сердечного ритма учащихся кадетского корпуса и средней общеобразовательной школы в возрасте 10 лет не выявил различий между ними в состоянии покоя. При этом в возрасте 12 лет у кадетов преобладали симпатические влияния, а у школьников отмечалось выраженное усиление вклада блуждающего нерва в регуляцию сердечного ритма.

В период с 10 до 12 лет у учеников общеобразовательной школы наблюдалось снижение общей мощности спектра, отражающей суммарное влияние симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на регуляцию сердечного ритма при некотором усилении симпатического тонуса.

Анализ кардиоритмограмм в состоянии покоя и во время функциональных проб свидетельствует о росте напряжения адаптационных механизмов у кадетов казачьего корпуса с возрастом. Аналогичный процесс среди учеников общеобразовательной школы менее выражен. Рост показателей напряженности адаптационных резервов в обеих обследуемых группах обусловлен эндогенными факторами, в частности, переходом детей в период полового созревания, а также экзогенными влияниями, в том числе нарастанием физических, интеллектуальных и психоэмоциональных нагрузок.

Проведенный сравнительный анализ кардиоритмограмм у кадетов казачьего корпуса и учеников средней общеобразовательной школы показал, что спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма могут быть использованы в качестве чувствительных маркеров напряжения физиологических систем и снижения адаптационных резервов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Красильников А.Н., Турбина Е.Г. Роль функциональных систем организма в процессе адаптации к физическим нагрузкам. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки.* 2022;24 (83):42-46.
2. Медведев В. И. Адаптация человека. СПб.: Институт мозга человека РАН, 2003.

3. Кочетова Ю.Ю., Старчикова М. В., Бендрикова А.Ю., Репкина Т.В. Оценка значимости факторов стресса, нерационального питания и низкой физической активности для здоровья школьников. *Science for Education Today*. 2020;10 (5):211–225. URL: <http://sciforedu.ru/article/4594>.
4. Кучма В.Р. Риск здоровью обучающихся в современной российской школе. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2018;4:11–19.
5. Яманова Г.А., Антонова А.А. Значимость факторов образовательного пространства в формировании здоровья детей. *Профилактическая медицина*. 2022;25(2):113–118.
6. Леончук С.Л. Невроз как болезнь адаптации. *Академический журнал Западной Сибири*. 2021;17(90):48–52.
7. Марковская Е.А. Особенности обучения кадетов в условиях цифровизации. *Человек и образование*. 2019;3(60):73–76.
8. Кудрин Р.А., Лифанова Е.В., Кочегура, Т.Н. и др. Оценка эмоциональной устойчивости операторов по данным спектрального анализа сердечного ритма. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2009;4:424–426.
9. Погодина С.В., Алексанянц Г.Д. Потенциальные возможности организма детей, подростков и юношей при адаптации к физическим нагрузкам в спортивном плавании. *Человек. Спорт. Медицина*. 2019;19(2):45–54.
10. Похачевский А.Л., Лапкин М.М., Бирченко Н.С. и др. Прогностический потенциал нагрузочной кардиоритмограммы раннего адаптационного периода. *Человек. Спорт. Медицина*. 2018;18(1):46–59.
11. Бочарова А.П., Ведясова О.А. Сравнительный анализ variability сердечного ритма у воздушных гимнасток и нетренированных студенток. *Современные подходы к совершенствованию физического воспитания и спортивной деятельности учащейся молодежи: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 50-летию высшего физкультурно-спортивного образования во Владимирской области*. Владимир: Изд-во ВлГУ, 2022:122–129.
12. Krasilnikov A.N., Turbina E.G. The role of functional systems in the process of adaptation to physical exertion. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. Sotsial'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki = News of the Samara Science Centre of the Russian Academy of Sciences. Social, Humanitarian, Biomedical Sciences*. 2022;24(83):42–46. (In Russ).
13. Medvedev V. I. Adaptation of man. St. Petersburg: Human Brain Institute of the Russian Academy of Sciences, 2003. (In Russ).
14. Kochetova Yu.Yu., Starchikova M.V., Bendrikova A. Yu., Repkina T.V. Evaluating the impact of stress factors, inadequate nutrition and low physical activity on schoolchildren's health. *Science for Education Today*. 2020;10(5):211–225. (In Russ).
15. Kuchma V.R. Risk to the health of students in Russian schools. *Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya = Problems of school and university medicine and health*. 2018;4:11–19. (In Russ).
16. Yamanova G.A., Antonova A.A. The importance of educational space factors in the formation of children's health. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(2):113–118. (In Russ).
17. Leonchuk S.L. Neurosis as disease of adaptation. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of West Siberia*. 2021;17(90):48–52. (In Russ).
18. Markovskaya E.A. Features of cadet training in the frames of digitalization. *Chelovek i obrazovanie = Man and Education*. 2019;3(60):73–76.
19. Kudrin R.A., Lifanova E.V., Kochegura T.N. et al. Estimation of operators emotional stability according to the spectral analysis of a cardiac rhythm. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of medicine*. 2009;4:424–426. (In Russ).
20. Pogodina S.V., Aleksanyants G.D. The potential of the organism of children, adolescents and young men when adapting to physical activity in sports swimming. *Chelovek. Sport. Meditsina = Human. Sport. Medicine*. 2019;19(2):45–54. (In Russ).
21. Pokhachevskiy A.L., Lapkin M.M., Birchenko N.S. et al. Potential abilities in children, adolescents, and young males during adaptation to physical load in sports swimming. *Chelovek. Sport. Meditsina = Human. Sport. Medicine*. 2018;18(1):46–59. (In Russ).
22. Bocharova A.P., Vedyasova O.A. Comparative analysis of heart rate variability in air gymnasts and untrained students. *Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 50-letiyu vysshego fizkul'turno-sportivnogo obrazovaniya vo Vladimirskoy oblasti = Comparative analysis of heart rate variability in aerialists and untrained female students. Modern approaches to improving physical education and sports activities of students*. Vladimir, VIGU Publ., 2022:122–129. (In Russ).

REFERENCES

1. Krasilnikov A.N., Turbina E.G. The role of functional systems in the process of adaptation to physical exertion. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. Sotsial'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki = News of the Samara Science Centre of the Russian Academy*

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

Информация об авторах

Г.А. Яманова – ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; galina_262@mail.ru

Р.А. Кудрин – заведующий кафедрой патофизиологии, клинической физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; rodion.kudrin76@yandex.ru

Д.В. Орлов – ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; platmed@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 19.11.2022; одобрена после рецензирования 10.01.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

G.A. Yamanova – Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; galina_262@mail.ru

R.A. Kudrin – Head of the Department of Pathophysiology, Clinical Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; rodion.kudrin76@yandex.ru

D.V. Orlov – Assistant of the Department of Public Health and Healthcare, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; platmed@yandex.ru

The article was submitted 19.11.2022; approved after reviewing 10.01.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Ультразвуковое исследование анатомии жевательных мышц при их гипертонусе**Ю.А. Македонова^{1,2}, Е.В. Венскель¹, А.Н. Осыко¹, А.В. Александров¹,
А.Г. Павлова-Адамович¹, И.В. Венскель¹**¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Знание анатомии жевательной мускулатуры крайне важно для понимания парафункциональных мышечных расстройств. В данной статье описана анатомия собственно жевательной и височной мышц при их гипертонусе с позиции ультразвукового исследования. С помощью качественных и количественных показателей изучена структура собственно жевательной и височной мышц в состоянии покоя и при напряжении. Проведение ультразвукового исследования позволило выявить точечные и линейные гиперэхогенные включения, триггерные точки, что позволило верифицировать мышечный гипертонус.

Ключевые слова: анатомия, жевательная мускулатура, гипертонус, ультразвуковое исследование

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-35-39>**Ultrasound examination of the anatomy of the masticatory muscles in their hypertonicity****Yu.A. Makedonova^{1,2}, E.V. Venskel¹, A.N. Osyko¹, A.V. Alexandrov¹,
A.G. Pavlova-Adamovich¹, I.V. Venskel¹**¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. Knowledge of the anatomy of the masticatory muscles is extremely important for understanding para functional muscle disorders. This article describes the anatomy of the masticatory and temporal muscles proper in their hypertonicity from the position of ultrasound examination. With the help of qualitative and quantitative indicators, the structure of the masticatory and temporal muscles proper was studied at rest and under stress. Ultrasound examination revealed point and linear hyperechoic inclusions, trigger points, which made it possible to verify muscle hypertonus.

Keywords: anatomy, masticatory muscles, hypertonus, ultrasound examination

Для четкого понимания патологии мышечной мускулатуры необходимо знать анатомию данной структуры. Жевательная мускулатура состоит из парных мышц, участвующих в жевании, глотании и речевом образовании. Каждая мышца осуществляет более чем одно движение, однако жевательную мускулатуру классифицируют на три группы по преобладающей функции: элеваторы нижней челюсти (височная мышца, жевательная мышца и медиальная крыловидная мышца), депрессоры нижней челюсти (челюстно-подъязычная мышца и подбородочно-подъязычная мышца), латеротракторы и прократоры нижней челюсти (латеральная крыловидная мышца) [1].

Одними из основных мышц, участвующих в движениях нижней челюсти, являются височная, жевательная, медиальная крыловидная и латеральная крыловидная мышцы. В височной мышце выделяют три части –

переднюю, среднюю и заднюю. Начинается мышца от височной ямки и височной фасции, на внутренней поверхности скуловой дуги, прикрепляется на внутренней поверхности и крае венечного отростка. Данная мышца поднимает нижнюю челюсть, участвует в точных движениях (речевом образовании), задняя часть мышцы осуществляет ретрузию нижней челюсти. Жевательная мышца образует пару с медиальной крыловидной мышцей, выделяют поверхностную (передние две трети скуловой дуги) и глубокую части (скуловая дуга и капсула сустава). Точками прикрепления поверхностной части являются угол нижней челюсти, глубокая часть крепится на ветви нижней челюсти. Необходимо помнить, что жевательную мышцу пересекают проток околоушной железы, волокна лицевого нерва и поперечная лицевая артерия [2]. Основные функции – поднимать нижнюю челюсть, поверхностная часть участвует в протрузии. Направление

волокон медиальной крыловидной мышцы совпадает с поверхностной частью жевательной мышцы, образуя с ней пару. Данная мышца участвует в боковых движениях и поднимает нижнюю челюсть. Латеральная крыловидная мышца имеет два брюшка: верхнюю и нижнюю головку. Верхняя головка сокращается при ретрузии и закрывании рта, нижняя напротив – при протрузии и открывании полости рта [3].

В норме височная и жевательная мышцы способны сократиться в наибольшей степени при максимальном смыкании зубов [4]. Повышенное сокращение жевательной мускулатуры или другая моторная активность приводят к развитию мышечного гипертонуса [5, 6]. Данную патологию визуально при осмотре определить возможно, но крайне затруднительно [7]. Для выявления степени выраженности гипертонуса жевательных мышц, определения триггерных точек (уплотнения, локализованные в мышечной ткани), оценки состояния жевательной мускулатуры необходимо применять дополнительные методы исследования [8, 9]. Одним из таких методов является

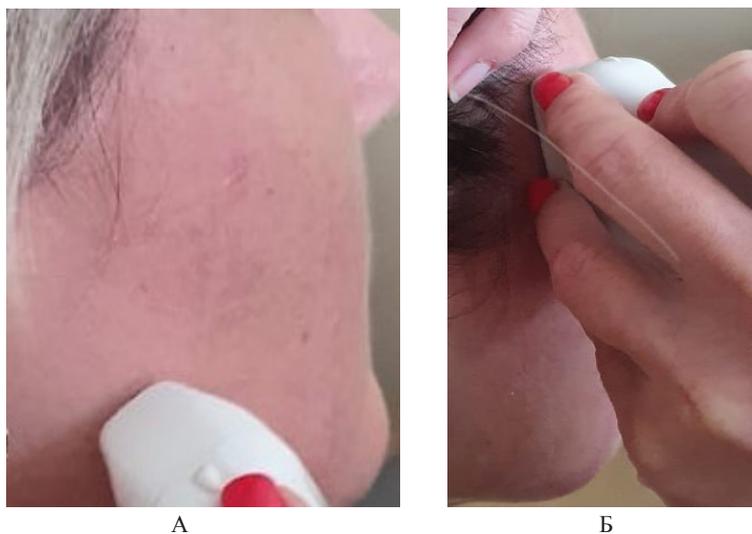
ультразвуковое исследование. Современные ультразвуковые (УЗ) высокочастотные сканеры позволяют провести необходимое исследование с помощью линейного датчика [10]. В настоящее время отсутствуют данные об изучении анатомии жевательных мышц при их гипертонусе с помощью УЗ-исследования, что и послужило целью настоящей работы.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить анатомию жевательных мышц при их гипертонусе с помощью ультразвукового исследования.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации поставленной задачи проведено ультразвуковое исследование жевательной мускулатуры у 84 детей со спастической формой детского церебрального паралича [7]. Средний возраст детей составил $(9,3 \pm 0,2)$ лет. Ультразвуковое исследование проведено на аппарате Voluson E8 Expert, ультразвуковой датчик линейный мультичастотный (рис.).



А

Б

Рис. Проведение УЗИ:

А – собственно жевательной мышцы, Б – височной мышцы

Обследование проведено согласно разработанному протоколу УЗИ исследования жевательной мускулатуры [4]. Определялись следующие показатели:

1. Возможность четкой дифференциации жевательных мышц.
2. Наличие/отсутствие очаговых изменений.
3. Наличие/отсутствие триггерных точек.
4. Определение размеров триггерных точек при их визуализации.
5. Структура жевательной мышцы
6. Структура височной мышцы
7. Наличие/отсутствие зоны инфильтрата с определением его размеров.
8. Непроизвольные мышечные сокращения: визуализируются/отсутствуют.

На втором этапе получены антропометрические данные размеров собственно жевательной мышцы. Расчет размеров жевательной мускулатуры проводили у пациентов как в состоянии покоя, так и при напряжении (при максимальной сжатии зубов).

1. Толщина жевательной мышцы слева в покое, мм.
2. Толщина жевательной мышцы справа в покое, мм.
3. Толщина жевательной мышцы слева в напряжении, мм.
4. Толщина жевательной мышцы справа в напряжении, мм.
5. Измерение площади поперечного сечения жевательной мышцы слева в покое, мм.
6. Измерение площади поперечного сечения жевательной мышцы справа в покое, мм.

7. Измерение площади поперечного сечения жевательной мышцы слева при нагрузке, мм.

8. Измерение площади поперечного сечения жевательной мышцы справа при нагрузке, мм.

На заключительном этапе проведен детальный анализ полученных данных с подробным описанием выявленных очаговых изменений структуры жевательной и височной мышц, даны рекомендации и назначения к врачу соответствующего профиля и/или направление на компьютерную томографию (магнитно-резонансную томографию) височно-нижнечелюстного сустава по необходимости, УЗ-контроль через 3,6 месяцев в зависимости от клинической ситуации.

Биомедицинское исследование выполнено после получения информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство со стороны родителей (законных представителей) и отвечает профессионально-этическим принципам, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения медицинских научных исследований с участием человека» (поправки LXIV Генеральной Ассамблеи WMA, 2013), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава № 266 от 19.06.2003), ст. 24 Конституции РФ, Федеральных законов РФ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (от 21.11.2011) и № 152-ФЗ «О персональных данных» (от 27.06.2006), разрешением локального этического комитета ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России №14 от 19.11.2021 г. на исследование «Разработка и внедрение новых способов и средств диагностики и лечения гипертонуса жевательных мышц».

Полученные результаты обрабатывали вариационно-статистическим методом с помощью персонального компьютера и программы Microsoft Excel к программной операционной системе MS Windows XP (Microsoft Corp., США) в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики, а также с использованием пакета прикладных программ Stat Soft Statistica v6.0. 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). Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными при $p < 0,05$, $t \geq 2$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ультразвуковом исследовании собственно жевательной и височной мышц отмечалась хорошая дифференциация у всех обследуемых пациентов. На эхограмме визуализировалась кожа в виде гиперэхогенной линии, подкожно-жировая клетчатка в виде маленьких неравномерных гипозоногенных долек. Линейные гиперэхогенные перегородки

разделяли гипозоногенную структуру жевательной мышцы. Окружали мышцы гиперэхогенные линии (фасции). При этом у 7 детей (83,3 %) визуализировались очаговые изменения структуры в виде уплотненных тяжей. У 14 детей (16,7 %) выявлены триггерные точки.

При пальпаторном обследовании, при нажатии дети жаловались на боль (активная триггерная точка). Размер триггерной точки в среднем составил ($3,2 \pm 0,11$) мм. У 16 детей (19 %) визуализировались произвольные сокращения собственно жевательной мышцы слева и у 18 детей (21,4 %) справа, при этом двусторонние произвольные мышечные сокращения обнаружены у 8 детей (9,5 %). В норме структура мышечной ткани гипозоногенная, при проведении данного исследования у 25 детей (29,8%) выявлена гиперэхогенная структура жевательной мышцы слева и у 54 детей (64,3 %) справа, вероятно, из-за спазмирования жевательной мышцы, вызванной чрезмерным ее напряжением и атрофией ткани.

Структура височной мышцы слева гипозоногенная у 79 детей (94,1 %), справа – у 63 детей (75 %). Разнородность структуры справа и слева обусловлена неодинаковым выражением парафункциональной активности жевательной мускулатуры, у ряда детей более выражена с правой стороны, у других – с левой. Следует отметить, что преобладает в большей степени поражение структуры собственно жевательной мышцы, однако при работе в синергизме с височной мышцей у 5 детей отмечается нарушение гипозоногенной структуры и височной мышцы. Для предотвращения развития осложнений или перехода умеренно выраженного гипертонуса в сильно выраженный необходимо своевременно его купировать.

При изучении размеров жевательной и височной мышц в состоянии напряжения и в покое при измерении площади поперечного сечения были получены следующие значения. Так, толщина жевательной мышцы слева в покое составила ($11,3 \pm 0,1$) мм, справа – ($11,05 \pm 0,2$) мм. При изучении аналогичного показателя, но в состоянии напряжения, получены следующие значения – среднее значение толщины жевательной мышцы слева при напряжении равнялось ($13,2 \pm 0,2$) мм, справа – ($12,8 \pm 0,2$) мм. Средний показатель площади поперечного сечения собственно жевательной мышцы слева и справа в состоянии покоя составил ($4,03 \pm 0,05$) и ($3,9 \pm 0,05$) мм² соответственно.

В состоянии напряжения площадь поперечного сечения собственно жевательной мышцы слева равнялась ($4,3 \pm 0,08$) мм², справа – ($4,2 \pm 0,08$) мм².

При анализе полученных данных можно судить о наличии мышечных расстройств, обусловленных гипертонусом. При этом наблюдается симметричность поражения как с правой, так и с левой стороны. При сравнении полученных показателей с правой и с левой стороны не выявлена статистическая значимость различий (при $p > 0,05$). Также трудно выявить

преимущественный тип жевания пациентов, так как среднее значение толщины собственно жевательной мышцы справа и слева практически идентично. 18 детям (21,4 %) рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии для обследования височно-нижнечелюстного сустава. Всем детям назначено контрольное УЗИ состояния жевательной мускулатуры через 3 месяца.

Таким образом, при проведении ультразвукового исследования анатомии жевательных мышц при их гипертонусе получены результаты оценки структуры жевательных мышц, поперечных измерений жевательных мышц слева и справа, проведена оценка дифференциации жевательных мышц, выявлены очаговые изменения структуры жевательной мышцы, триггерные точки и непроизвольные мышечные сокращения. Также получена информация о структуре жевательной и височной мышцы слева и справа, о размерах жевательной мышцы в покое и напряжении, а именно о толщине, выраженной в мм, и площади поперечного сечения у детей с гипертонусом жевательной мускулатуры.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Воробьев А.А., Чигрова Н.А., Пылаева И.О., Барина Е.А. Косметологическая анатомия лица. СПб., 2019. 340 с.
2. Bohannon R.W., Smith M.B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical Therapy*. 1987;67(2):206–207. URL: <https://doi.org/10.1093/ptj/67.2.206>.
3. Ohlmann B., Waldecker M., Leckel M. et al. Correlations between Sleep Bruxism and Temporomandibular Disorders. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):611–615. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm9020611/>
4. Paesani D.A., Lobbezoo F., Gelos C. et al. Correlation between self-reported and clinically based diagnoses of bruxism in temporomandibular disorders patients. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2013;40(11):803–809. URL: <https://doi.org/10.1111/joor.12101>.
5. Македонова Ю.А., Воробьев А.А., Александров А.В. и др. Особенности стоматологического статуса у детей со спастической формой детского церебрального паралича. *Клиническая стоматология*. 2021;24(2):44–51.
6. Bergmann A., Edelhoff D., Schubert O. et al. Effect of treatment with a full-occlusion biofeedback splint on sleep bruxism and TMD pain: a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2020;24(11):4005–4018. URL: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03270-z>.
7. Makedonova Y.A., Vorobev A.A., Yavuz İ. Myostomatology in children with spastic cerebral palsy. Alpöz Ar, ed. Genetic disorders and Syndromes in Pediatric dentistry. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2022:26–32.
8. Stuginski-Barbosa J., Porporatti A.L., Costa Y.M. et al. Agreement of the International Classification of Sleep Disorders Criteria with polysomnography for sleep bruxism diagnosis: A preliminary study. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2017;117(1): 61–66. URL: <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2016.01.035>.

9. Македонова Ю.А., Воробьев А.А., Александров А.В. и др. Скрининг – диагностика гипертонуса жевательных мышц у детей с детским церебральным параличом. Свидетельство о регистрации базы данных № 2021621795 от 11.08.2021, заявка № 2021621557 от 29.07.2021 г.

10. Македонова Ю.А., Воробьев А.А., Александров А.В. и др. Ультразвуковые критерии гипертонуса жевательных мышц у детей с детским церебральным параличом. Свидетельство о регистрации базы данных № 2021621851 от 12.08.2021.

REFERENCES

1. Vorobiev AA, Chigrova NA, Pylaeva I.O., Barinova E.A. Cosmetic anatomy of the face. St. Petersburg, 2019. 340 p. (In Russ.).
2. Bohannon R.W., Smith M.B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical Therapy*. 1987;67(2):206–207. URL: <https://doi.org/10.1093/ptj/67.2.206>.
3. Ohlmann B., Waldecker M., Leckel M. et al. Correlations between Sleep Bruxism and Temporomandibular Disorders. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):611–615. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm9020611/>
4. Paesani D.A., Lobbezoo F., Gelos C. et al. Correlation between self-reported and clinically based diagnoses of bruxism in temporomandibular disorders patients. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2013;40(11):803–809. URL: <https://doi.org/10.1111/joor.12101>.
5. Makedonova Yu.A., Vorob'ev A.A., Aleksandrov A.V. et al. Features of dental status in children with spastic form of infantile cerebral palsy. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical dentistry*. 2021;24(2):44–51. (In Russ.).
6. Bergmann A., Edelhoff D., Schubert O. et al. Effect of treatment with a full-occlusion biofeedback splint on sleep bruxism and TMD pain: a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2020;24(11):4005–4018. URL: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03270-z>.
7. Makedonova Y.A., Vorobev A.A., Yavuz İ. Myostomatology in children with spastic cerebral palsy. Alpöz Ar, ed. Genetic disorders and Syndromes in Pediatric dentistry. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2022:26–32.
8. Stuginski-Barbosa J., Porporatti A.L., Costa Y.M. et al. Agreement of the International Classification of Sleep Disorders Criteria with polysomnography for sleep bruxism diagnosis: A preliminary study. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2017;117(1):61–66. URL: <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2016.01.035>.
9. Makedonova Yu.A., Vorobyov A.A., Alexandrov A.V. et al. Screening – diagnosis of chewing muscle hypertonus in children with infantile cerebral palsy. Database registration certificate No. 2021621795 dated 11.08.2021, application No. 2021621557 dated 29.07.2021. (In Russ.).
10. Makedonova Yu.A., Vorobyov A.A., Alexandrov A.V., etc. Ultrasound criteria for masseter hypertone in children with infantile cerebral palsy. Database Registration Certificate No. 2021621851 dated 12.08.2021. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Юлия Алексеевна Македонова – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, старший научный сотрудник лаборатории инновационных методов реабилитации и абилитации, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Елена Владимировна Венскель – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; elenavenskel@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4479-9729>

Анна Николаевна Осыко – ассистент кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; osyko.anna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4648-7569>,

Александр Викторович Александров – ординатор кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; dr.aleksandrov12@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1905-7723>

Анастасия Геннадьевна Павлова-Адамович – ассистент кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; cheremuha07@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0643-6863>

Игорь Вадимович Венскель – студент, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; igor.venskel@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-4941-0313>

Статья поступила в редакцию 01.12.2022; одобрена после рецензирования 13.03.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Julia A. Makedonova – doctor of medical science, Professor, head of Department of dentistry, Institute of continuing medical and pharmaceutical education, Volgograd State Medical University, senior researcher of the laboratory of innovative methods of rehabilitation and habilitation, Volgograd Medical Research Centre, Volgograd, Russia; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Elena V. Venskel – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; elenavenskel@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4479-9729>

Anna N. Osyko – Assistant of the Department of Dentistry, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4648-7569>, osyko.anna@mail.ru

Alexander V. Alexandrov – Resident of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; dr.aleksandrov12@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1905-7723>

Anastasia G. Pavlova – Adamovich – Assistant of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; cheremuha07@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0643-6863>

Igor V. Venskel – student, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; igor.venskel@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-4941-0313>

The article was submitted 01.12.2022; approved after reviewing 13.03.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Ретроспективный анализ распространенности заболеваний слизистой оболочки рта в Волгоградской области

В.В. Шкарин¹, С.В. Поройский¹, Ю.А. Македонова^{2✉}, С.В. Дьяченко¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. В работе представлены результаты ретроспективного анализа распространенности заболеваний слизистой оболочки рта. Отмечается, что высокая распространенность различных заболеваний слизистой оболочки рта связана с перенесенной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 вследствие иммунопатологических сдвигов в организме пациента. Известно, что пациенты с заболеваниями слизистой оболочки рта представляют собой одну из наиболее сложных групп больных в стоматологии. Отмечено возрастание частоты встречаемости эрозивно-язвенных поражений, которые имеют различные этиологию и патогенез, тогда как клиническая картина их достаточно схожа. Исследование проведено в стоматологических поликлиниках г. Волгограда – клинических базах кафедры стоматологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. Изучено 2 719 медицинских карт стоматологического больного (форма 043у) в период 2019–2022 гг. Был отмечен значительный динамический рост, особенно в 2022 г., воспалительно-деструктивных патологий слизистой оболочки рта, а также наибольшая распространенность патологий слизистой оболочки рта у лиц среднего возраста. Выявлено стойкое возрастание осложненных случаев с генерализованным распространением патологических элементов, что доказывает актуальность поиска новых методов ведения данных пациентов.

Ключевые слова: заболевания слизистой оболочки рта, воспалительно-деструктивные заболевания, красный плоский лишай, хронический рецидивирующий афтозный стоматит, многоформная экссудативная эритема

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-40-47>

Retrospective analysis of the prevalence of diseases of the oral mucosa in the Volgograd region

V.V. Shkarin¹, S. V. Poroykiy¹, Yu.A. Makedonova^{2✉}, S.V. Dyachenko¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. The paper presents the results of a retrospective analysis of the prevalence of diseases of the oral mucosa. It is noted that the high prevalence of various ORS diseases is associated with a new coronavirus infection COVID-19 due to immunopathological changes in the patient's body. It is known that patients with OOP diseases represent one of the most difficult groups of patients in dentistry. An increase in the frequency of occurrence of erosive-ulcerative lesions of the ROR was noted, which have different etiology and pathogenesis, while their clinical picture is quite similar. The study was carried out in the dental clinics of Volgograd – clinical bases of the Department of Dentistry of the Institute of the NMFO FSBEI HE VolGGMU of the Ministry of Health of Russia. 2719 medical records of a dental patient (form 043y) were studied in the period 2019–2022. There was a significant dynamic growth, especially in 2022, of inflammatory-destructive pathologies of the COR, as well as the highest prevalence of COR pathologies in middle-aged people. A persistent increase in complicated cases with a generalized spread of pathological elements was revealed, which proves the relevance of searching for new methods for managing these patients.

Keywords: diseases of the oral mucosa, inflammatory and destructive diseases, lichen planus, chronic recurrent aphthous stomatitis, erythema multiforme exudative

В современных реалиях проблеме профилактики и лечения различных заболеваний слизистой оболочки рта (СОР) уделяется значительное внимание многих отечественных и зарубежных ученых [1, 2, 3]. В настоящее время наблюдается увеличение распространенности заболеваний слизистой оболочки рта. Многие исследователи отмечают обширный рост частоты встречаемости различных патологий СОР за последние 3 года [4, 5, 6, 7].

Отмечается, что высокая распространенность различных заболеваний СОР связана с перенесенной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 вследствие иммунопатологических сдвигов в организме пациента [8, 9, 10, 11, 12]. Известно, что пациенты с заболеваниями СОР представляют собой одну из наиболее сложных групп больных в стоматологии, так как часто имеют сопутствующие заболевания, отягчающие течение

патологии полости рта, хроническое течение заболевания с рецидивами, частота которых при прогрессировании процесса возрастает [13, 14, 15].

Распространенность заболеваний СОПР составляет по разным регионам Российской Федерации от 10 до 30 %. Исследователями многих стран отмечается, что наибольшую распространенность среди всех нозологических форм заболеваний СОП имеют красный плоский лишай, хронический рецидивирующий афтозный стоматит, кандидоз, лейкоплакия [16, 17, 18].

Однако было отмечено возрастание частоты встречаемости эрозивно-язвенных поражений СОП, которые имеют различные этиологию и патогенез, тогда как клиническая картина их достаточно схожа, при этом патологические элементы расположены на воспалительном, отечно-гиперемизованном фоне. Это обусловлено возрастанием влияния негативных факторов иммунодепрессивного генеза, а также достаточно широким использованием лекарственных препаратов с антибактериальным эффектом [19, 20, 21].

Достаточное распространение имеют формы заболеваний слизистой оболочки рта, отличающиеся хроническим рецидивирующим течением, выраженной клинической симптоматикой. Все это приводит к снижению стоматологического здоровья и качества жизни больных [22, 23].

В повседневной клинической практике пациенты, обратившиеся за стоматологической помощью по поводу различных заболеваний слизистой оболочки рта, представляют одну из самых сложных и трудных групп для диагностики, что влечет за собой возникновение проблем в лечении [24].

Несмотря на многочисленные исследования по поводу проблем лечения различных заболеваний слизистой оболочки рта, работы по изучению эпидемиологии недостаточно распространены. Одно из самых крупных исследований проведено шведскими учеными, которые выявляли распространенность более 70 патологий слизистой оболочки рта [25]. Это позволило выявить и планировать дальнейшее изучение структуры стоматологической заболеваемости.

Многие исследователи указывают на наибольший рост в настоящее время именно красного плоского лишая, фиксируется его главенствующее положение в общей структуре патологии слизистой оболочки рта, наблюдаемое у жителей европейской части. При этом во многих исследованиях указывается на преимущественное поражение только слизистых оболочек у пациентов с красным плоским лишаем, частота встречаемости изолированных поражений при локализации только на слизистой оболочке рта равна 78 % [26]. В настоящее время отмечается возрастание количества случаев патологии, когда наблюдаются проявления только в полости рта, без дерматологических симптомов. С учетом этого роль врача-стоматолога в диагностике и ведении

пациента играет огромную роль, главной задачей при этом является профилактическая направленность с целью предупреждения развития осложнений.

В связи с иммунопатологическим генезом многих заболеваний слизистой оболочки рта, проявляющихся воспалительно-деструктивными явлениями, наблюдается значительный рост патологий. Клиническое течение их проявляется частым рецидивированием, полиморфизмом патологических элементов, устойчивостью к существующей терапии, возможностью злокачественной трансформации, это определяет значимость и актуальность настоящей проблемы.

Кроме того, актуальность исследуемой проблемы обусловлена изменением экологической ситуации в мире, которая эволюционирует под воздействием факторов окружающей среды, вредных привычек, распространенных инфекционных заболеваний, иммунодефицитных состояний, аллергологического статуса больных, а также психоэмоционального напряжения. Все это приводит к росту распространенности воспалительно-деструктивных патологий слизистой оболочки рта, тенденции к увеличению сроков эпителизации, а также к сокращению периодов ремиссии.

Изучение уровня распространенности заболеваний слизистой оболочки рта, сопровождающихся эрозивно-язвенными поражениями, необходимо для дальнейшего усовершенствования диагностических и лечебных подходов к ведению данных больных. В последнее время структура заболеваний СОП претерпевает значительные изменения в сторону роста эрозивно-язвенных мукозальных поражений, что многие исследователи связывают с пандемией COVID-19, поэтому назрела задача провести актуальный анализ их распространенности. Это будет способствовать внедрению современных методов профилактики, диагностики и лечения патологических состояний на слизистой оболочке полости рта, что определено важной функцией первичного звена Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при стоматологических заболеваниях.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести ретроспективный анализ распространенности заболеваний слизистой оболочки рта у жителей города Волгограда и Волгоградской области.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в стоматологических поликлиниках г. Волгограда – клинических базах кафедры стоматологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

На основании ретроспективного анализа учетно-отчетной документации врача – стоматолога-терапевта было проведено изучение 2 719 медицинских карт стоматологического больного (форма 043у), обратившихся

в стоматологические поликлиники по поводу различных заболеваний слизистой оболочки рта в период 2019–2022 гг. и пациентов, направленных на консультативный совет по заболеваниям слизистой оболочки рта кафедры стоматологии Института НМФО.

Анализ распространенности заболеваний слизистой оболочки рта был проведен по возрастным группам согласно классификации ВОЗ (2021): 1-я группа: 18–44 лет – молодой возраст; 2-я группа: 45–59 лет – средний возраст; 3-я группа: 60–74 года – пожилой возраст. Временной промежуток исследования выбран с целью изучения динамики заболеваний СОР в «доковидный» период (2019 г.), во время разгара пандемии COVID-19 (2020, 2021 гг.), а также «постковидное» время (2022 г.) с целью оценки отдаленных последствий иммунопатологических процессов.

Статистический анализ проводился с использованием программы Microsoft Excel, 2016 к системе

MS Windows 10, Microsoft Corp. США в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики, а также с использованием пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 13.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения распространенности заболеваний слизистой СОР в динамике за 2019–2022 гг. в зависимости от возраста на основании ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов представлены в табл. 1, анализ данных которой наглядно демонстрирует наибольшую распространенность красного плоского лишая, хронического рецидивирующего афтозного стоматита, а также стомалгии и глоссалгии. Достаточно распространенной патологией являлись хейлиты, лейкоплакия, глосситы, кандидоз, что связано с изменением иммунологического барьера пациента.

Таблица 1

Частота встречаемости заболеваний СОР в динамике за 2019–2022 гг.

Диагноз	2019				2020				2021							
	возрастная группа			всего	возрастная группа			всего	возрастная группа			всего	возрастная группа			всего
	1	2	3		1	2	3		1	2	3		1	2	3	
Красный плоский лишай	–	75	33	108	2	78	34	114	3	99	39	141	4	11	49	163
Стоматит	12	19	11	42	10	21	12	43	11	21	13	45	9	26	10	45
ХРАС	42	12	3	57	46	13	5	64	59	21	6	86	67	26	11	104
Хейлит	12	17	19	48	15	19	21	55	16	25	22	63	10	28	27	65
Лейкоплакия	21	24	27	72	22	24	27	73	22	26	27	75	11	32	33	76
Глоссит	2	16	20	38	–	19	21	40	6	24	24	54	6	26	25	57
Десквамативный глоссит	16	12	–	28	16	16	–	32	16	19	–	35	15	19	–	34
Стомалгия, глоссалгия	–	13	42	55	–	14	48	62	–	19	52	71	–	19	77	96
Герпетический стоматит	22	8	–	30	23	8	–	31	26	11	–	37	33	8	–	41
Многоформная экссудативная эритема	15	10	–	25	17	9	–	26	21	14	2	37	30	17	1	48
Язвенно-некротический гингивостоматит Венсана	18	–	–	18	22	3	–	25	21	3	–	24	22	4	–	26
Кандидоз	3	6	18	27	8	12	22	42	12	29	32	73	12	30	26	68
Итого	163	212	173	548	181	236	190	607	213	311	217	741	219	345	259	823

Однако нами был отмечен значительный динамический рост, особенно в 2022 г., воспалительно-деструктивных патологий, проявляющихся эрозивно-язвенными процессами на слизистой оболочке рта, но имеющими различный генез. При анализе возрастных характеристик отмечена наибольшая распространенность патологий СОР у лиц среднего возраста, тогда как ранее считалось, что данным заболеваниям подвержены пожилые люди. Лишь стомалгия наиболее распространена у старших групп населения.

Наблюдается устойчивая динамика в сторону увеличения числа обращений пациентов с заболеваниями СОР по сравнению с 2019 г. Отмечается резкий подъем заболеваемости в 2021 г. при умеренных показателях его роста в 2020 г., что можно объяснить сложившейся эпидемиологической ситуацией по поводу новой коронавирусной инфекции. В отдельные периоды развития пандемии COVID-19 в 2020 г. стоматологические поликлиники г. Волгограда оказывали только неотложную помощь, а именно осуществляли

прием пациентов с острыми состояниями в полости рта. Пациенты с заболеваниями СОР вынуждены были обращаться к врачу только в случае крайней необходимости, занимаясь самолечением, что приводило к развитию запущенных, атипичных, осложненных эрозивно-язвенных проявлений и, следовательно, к росту обращаемости в 2021 г. Однако и в 2022 г. отмечен рост патологий СОР, что характеризует влияние иммунологических факторов на отдаленные последствия генеза заболеваний полости рта.

Данные анализа свидетельствуют о необходимости более детального изучения распространенности воспа-

лительно-деструктивных заболеваний СОР вследствие значительного роста в динамике за 2019–2022 гг. Кроме того, отмечены наибольшие трудности в лечении данных патологий, в частности хронического рецидивирующего афтозного стоматита, эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая, многоформной экссудативной эритемы. Все они характеризовались упорным течением, протекали зачастую с достаточно тяжелыми клиническими проявлениями. Клиническая картина данных патологий представлена на рис. 1. На рис. 2 представлены данные динамики распространенности воспалительно-деструктивных патологий слизистой оболочки рта.

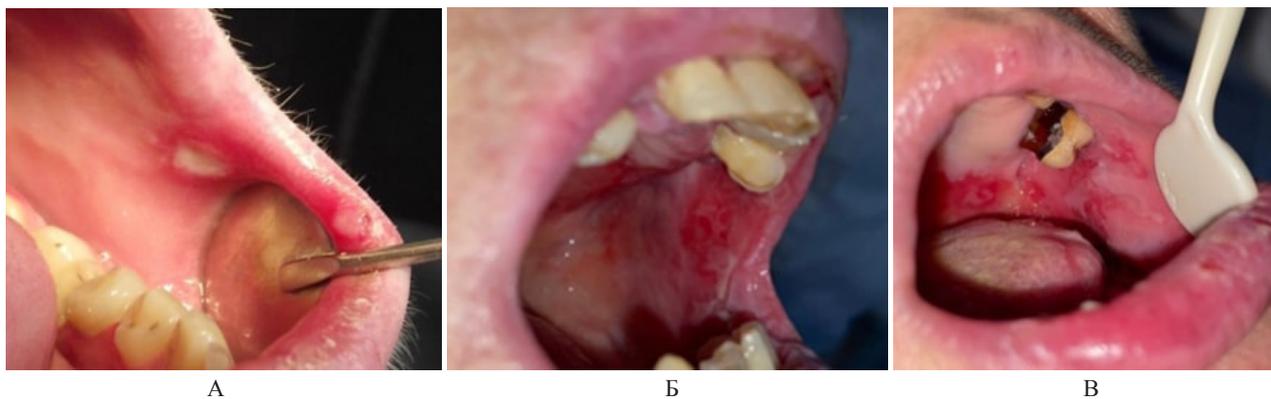


Рис. 1. Клиническая картина воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой оболочки рта: А – хронический рецидивирующий афтозный стоматит; Б – красный плоский лишай (эрозивно-язвенная форма); В – многоформная экссудативная эритема

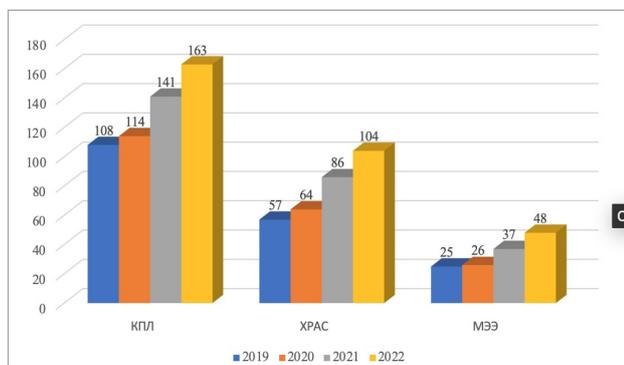


Рис. 2. Динамика распространенности заболеваний СОР за 2019–2022 гг.



Рис. 3. Распространенность форм клинических проявлений КПЛ СОР (%)

По результатам анализа медицинских карт стоматологического больного наглядно продемонстрировано стойкое увеличение распространенности изучаемых заболеваний, что подчеркивает важность изучаемой проблемы и необходимость совершенствования диагностических и терапевтических подходов к ведению данных пациентов.

В связи с большой распространенностью красного плоского лишая нами был проведен ретроспективный анализ частоты встречаемости клинических форм в динамике, результаты которого представлены на рис. 3.

Отмечен прирост распространенности эрозивно-язвенной формы, которую относят к воспалительно-деструктивным патологиям. Если в 2019 г. выявлено (34,26 ± 0,59) % обращений пациентов, а в 2022 г. – (47,86 ± 0,44) %, следовательно, прирост составил 28,42 %, что свидетельствует о развитии осложненных случаев, торпидных к существующим методам лечения. Данный факт также подтвержден уменьшением числа обращений пациентов с типичной формой – на 5,65 %; в 2019 г. – (18,52 ± 0,32) %, в 2022 г. – (12,87 ± 0,37) %.

Кроме того, предметом анализа также стало изучение количества патологических элементов на слизистой оболочке рта в динамике течения воспалитель-

но-деструктивных заболеваний для оценки тяжести клинических проявлений. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2

Оценка тяжести клинических проявлений в динамике течения воспалительно-деструктивных патологий слизистой оболочки рта

Период	ХРАС			КПЛ			МЭЭ		
	количество элементов на СОР			количество элементов на СОР			количество элементов на СОР		
	1–2	3–5	более 5	1–2	3–5	более 5	1–2	3–5	более 5
2019	12	28	17	27	49	32	2	11	12
2020	9	24	31	21	41	52	2	10	14
2021	17	28	41	28	55	58	3	15	19
2022	19	38	47	29	62	72	7	19	22

Нами отмечено стойкое возрастание осложненных случаев с генерализованным распространением патологических элементов на СОР, при этом данная тенденция наблюдается у всех изучаемых воспалительно-деструктивных патологий, что доказывает актуальность поиска новых методов ведения данных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлено увеличение распространенности заболеваний СОР у пациентов г. Волгограда и Волгоградской области в динамике за 2019–2022 гг.

2. Наибольший рост обращаемости с тенденцией к увеличению отмечен у пациентов с воспалительно-деструктивными заболеваниями СОР, характеризующимися осложненным и затяжным течением.

3. Данные ретроспективного анализа свидетельствуют о необходимости совершенствования диагностических и терапевтических подходов к ведению больных с воспалительно-деструктивными патологиями СОР.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Анисимова И.В., Симонян Л.А. Частота сочетания красного плоского лишая с соматической патологией и местными неблагоприятными факторами полости рта. *Проблемы стоматологии*. 2019;15(1):16–22. doi: 10.18481/2077-7566-2018-15-1-16-22/

2. Блашкова С.Л., Фазылова Ю.В., Ушакова М.А. Современные аспекты местной патогенетической терапии хронического рецидивирующего стоматита. *Пародонтология*. 2018;24(4):77–80. doi: 10.25636/PMP.1.2018.4.14/

3. Cassol-Spanemberg J., Rodríguez-de Rivera-Campillo M.E., Otero-Rey E.M., Estrugo-Devesa A. Oral lichen planus and its relationship with systemic diseases. A review of evidence. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2018;10(9):938. doi: 10.4317/jced.55145.

4. Гаврикова Л.М., Македонова Ю.А., Дьяченко С.В. Эффективность комплексного купирования боли при лечении

пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. *Российский журнал боли*. 2020;18(S):18–19. doi: <https://doi.org/10.36377/1726-7242-2022-20-2-162-170>.

5. Македонова Ю.А., Гаврикова Л.М., Дьяченко С.В., Дьяченко Д.Ю. Эффективность телемедицинских технологий при лечении больных с заболеваниями слизистой полости рта. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;4(80):76–81. doi: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-76-81/

6. Шкарин В.В., Симаков С.В., Ивашева В.В. Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Опыт региона: проблемы, решения. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2020;7-8:20–26. doi: 10.26347/1607-2502202007-08020-026/

7. Guo X., Han Y., Liu Z.J. Expert recommendations for prevention, treatment and care of oral ulcers and other mucosal diseases during the coronavirus outbreak. *Chinese Journal of Dental Research*. 2020;23:95–98. doi: 10.3290/j.cjdr.a44744.

8. Гаврикова Л.М., Македонова Ю.А., Дьяченко С.В. Оценка стоматологического статуса пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19). *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2021;23(10):50–55. doi: 10.26767/nydha-2686-6838-2021-23-10-50-55.

9. Македонова Ю.А., Поройский С.В., Гаврикова Л.М., Афанасьева О.Ю. Проявление заболеваний слизистой полости рта у больных, перенесших COVID-19. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;1(77):110–115. doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-110-115.

10. Dyachenko S.V., Makedonova Yu.A., Gavrikova L.M. et al. The Condition of the Oral Mucosa of Patients with Covid-19. *International Journal of Dentistry and Oral Research*. 2021;1(3):58–61. doi: 10.36377/1726-7242-2022-20-2-162-170.

11. Hiltun I., Sarriguarte J., Martínez-de-Espronceda I., Garcés A. Lichen planus arising after COVID-19 vaccination. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(7):414–415. doi: 10.36337/1726-7242-2022-20-2-162-170.

12. Routray S., Mishra P. A probable surge in oral lichen planus cases under the aura of coronavirus in females in India. *Oral Oncology*. 2020;109:104714. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104714.

13. Македонова Ю.А., Поройский С.В., Гаврикова Л.М. и др. Сравнительный анализ эффективности лечения травматических поражений слизистой полости рта у пациентов с сопутствующей патологией. *Пародонтология*. 2021;26(3):229–233. doi: 10.33925/1683-3759-2021-26-3-229-233.

14. Capodiferro S., Limongelli L., Favia G. Oral and maxilla-facial manifestations of systemic diseases: An overview. *Medicina*. 2021;57:271. doi: 10.3390/medicina57030271.

15. Dyachenko S.V., Makedonova Yu.A., Gavrikova L.M., Dyachenko D.Yu. Dental Status of geriatric patients with pre-existing co. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(2):73–75. doi: 10.35630/2199-885x/2020/10/2.22.

16. Лукина Г.И., Беляева Ю.Г., Абрамова М.Я. Современное состояние диагностики предракковых заболеваний в стоматологии. *Российская стоматология*. 2019;2(12): 53–54. doi: 10.17116/rosstomat20221502134.

17. Шкарин В.В., Македонова Ю.А., Дьяченко С.В. Анализ распространенности красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у жителей Волгограда. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2022;24(4):143–148. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-143-148

18. Aghbari S.M.H., Abushouk A.I., Attia A. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncology*. 2017;68: 92–102. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.012.

19. Македонова Ю.А., Гаврикова Л.М., Дьяченко С.В., Ефимова Е.В. Клинические методы мониторинга воспалительно-деструктивных поражений слизистой оболочки полости рта. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2022;2:12–18. doi: 10.33667/2078-5631-2022-7-31-36.

20. Makedonova Yu.A., Gavrikova L.M., Kabytova M.V. et al. Development and implementation of digital technologies in dental practice. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2022;14(2):641–649.

21. Palaniappan P., Baalann K.P. Erosive oral lichen planus. *Pan African Medical Journal*. 2021;40:73. doi: 10.11604/pamj.2021.40.73.26013.

22. Македонова Ю.А., Шкарин В.В., Дьяченко С.В., и др. Оценка клинической эффективности диагностики и мониторинга воспалительно-деструктивного заболеваний слизистой полости рта с позиции пациент-ориентированного подхода. *Эндодонтия Today*. 2022;20(2):162–172. doi: 10.36377/1726-7242-2022-20-2-162-172.

23. Шкарин В. В., Македонова Ю. А., Дьяченко С. В. и др. Эффективность трехэтапной схемы маршрутизации пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта. *Клиническая стоматология*. 2022;25(4):22–29. doi: 10.37988/1811-153X_2022_4_22.

24. Yang X., Li X., Zhang S. Metabolomics analysis of oral mucosa reveals profile perturbation in reticular or al lichen planus. *Clinica Chimica Acta*. 2018;487:28–32. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.021.

25. Kumar T., Arora N., Puri G. Efficacy of ozonized olive oil in the management of oral lesions and conditions: A clinical

trial. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2016;7(1):51–54. doi: 10.1007/s00783-021-04050-z.

26. Шкарин В.В., Македонова Ю.А., Дьяченко С.В. Разработка схемы маршрутизации пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2022;24(4):131–137. doi: http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-131-137.

REFERENCES

1. Anisimova I.V., Simonyan L.A. The frequency of combination of lichen planus with somatic pathology and local adverse factors in the oral cavity. *Problemy stomatologii = Problems of Dentistry*. 201;15(1):16–22. (In Russ.) doi: 10.18481/2077-7566-2018-15-1-16-22.

2. Blashkova S.L., Fazylova Yu.V., Ushakova M.A. Modern aspects of local pathogenetic therapy of chronic recurrent stomatitis. *Parodontologiya = Periodontology*. 2018;24(4): 77–80. (In Russ.) doi:10.25636/PMP.1.2018.4.14.

3. Cassol-Spanemberg J., Rodriguez-de Rivera-Campillo M.E., Otero-Rey E.M., Estrugo-Devesa A. Oral lichen planus and its relationship with systemic diseases. A review of evidence. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2018;10(9):938. doi: 10.4317/jced.55145.

4. Gavrikova L.M., Makedonova Yu.A., Dyachenko S.V. The effectiveness of complex pain relief in the treatment of patients with diseases of the oral mucosa. *Rossiiskii zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2020;18(S):18–19. (In Russ.) https://doi.org/10.36377/1726-7242-2022-20-2-162-170

5. Makedonova Yu.A., Gavrikova L.M., Dyachenko S.V., Dyachenko D.Yu. The effectiveness of telemedicine technologies in the treatment of patients with diseases of the oral mucosa. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;4(80):76–81. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-76-81/

6. Shkarin V.V., Simakov S.V., Ivasheva V.V. A new model of a medical organization providing primary health care. Experience of the region: problems, solutions. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneniі = Problems of standardization in health care*. 2020;7–8:20–26. (In Russ.) doi: 10.26347/1607-2502202007-08020-026.

7. Guo X., Han Y., Liu Z.J. Expert recommendations for prevention, treatment and care of oral ulcers and other mucosal diseases during the coronavirus outbreak. *Chinese Journal of Dental Research*. 2020;23:95–98. doi: 10.3290/j.cjdr.a44744.

8. Gavrikova L.M., Makedonova Yu.A., Dyachenko S.V. Evaluation of the dental status of patients who have had a coronavirus infection (COVID-19). *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal "Puls" = Medical & pharmaceutical journal "Pulse"*. 2021;23(10):50–55. (In Russ.) doi: 10.26767/nydha-2686-6838-2021-23-10-50-55.

9. Makedonova Yu.A., Poroiisky S.V., Gavrikova L.M., Afanas'eva O.Yu. Manifestation of diseases of the oral mucosa in patients with COVID-19. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd*

State Medical University. 2021;1(77):110–115. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-110-115.

10. Dyachenko S.V., Makedonova Yu.A., Gavrikova L.M. et al. The Condition of the Oral Mucosa of Patients with Covid-19. *International Journal of Dentistry and Oral Research*. 2021;1(3):58–61. doi: 10.36377/1726-7242-2022-20-2-162-170.

11. Hiltun I., Sarriugarte J., Martínez-de-Espronceda I., Garcés A. Lichen planus arising after COVID-19 vaccination. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(7):414–415. doi: 10.36337/1726-7242-2022-20-2-162-170.

12. Routray S., Mishra P. A probable surge in oral lichen planus cases under the aura of coronavirus in females in India. *Oral Oncology*. 2020;109:104714. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104714.

13. Makedonova Yu.A., Poroiisky S.V., Gavrikova L.M. et al. Comparative analysis of the effectiveness of treatment of traumatic lesions of the oral mucosa in patients with concomitant pathology. *Parodontologiya = Periodontology*. 2021;26(3):229–233. (In Russ.) doi: 10.33925/1683-3759-2021-26-3-229-233.

14. Capodiferro S., Limongelli L., Favia G. Oral and maxilla-facial manifestations of systemic diseases: An overview. *Medicina*. 2021;57:271. doi: 10.3390/medicina57030271.

15. Dyachenko S.V., Makedonova Yu.A., Gavrikova L.M., Dyachenko D.Yu. Dental Status of geriatric patients with pre-existing co. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(2):73–75. doi: 10.35630/2199-885x/2020/10/2.22.

16. Lukina G.I., Belyaeva Yu.G., Abramova M.Ya. The current state of the diagnosis of precancerous diseases in dentistry. *Rossiiskaya stomatologiya = Russian Dentistry*. 2019;2(12): 53–54. (In Russ.) doi: 10.17116/rosstomat20221502134.

17. Shkarin V.V., Makedonova Yu.A., Dyachenko S.V. Analysis of the prevalence of lichen planus of the oral mucosa among residents of Volgograd. *Mediko-farmatsevticheskii zhurnal "Pul's" = Medical & pharmaceutical journal "Pulse"*. 2022;24(4):143–148. (In Russ.) doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-143-148.

18. Aghbari S.M.H., Abushouk A.I., Attia A. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid

lesions: a meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncology*. 2017;68:92–102. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.012.

19. Makedonova Yu. A., Gavrikova L. M., Dyachenko S. V., Efimova E. V. Clinical methods of monitoring inflammatory and destructive lesions of the oral mucosa. *Volgogradskii nauchno-medit-sinskii zhurnal = Volgograd Journal of Medical Scientific Research*. 2022;2:12–18. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2022-7-31-36.

20. Makedonova Yu.A., Gavrikova L.M., Kabytova M.V. et al. Development and implementation of digital technologies in dental practice. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2022;14(2):641–649.

21. Palaniappan P., Baalann K.P. Erosive oral lichen planus. *Pan African Medical Journal*. 2021;40:73. doi: 10.11604/pamj.2021.40.73.2601322.

22. Makedonova Yu.A., Shkarin V.V., Dyachenko S.V. et al. Evaluation of the clinical effectiveness of diagnosis and monitoring of inflammatory and destructive diseases of the oral mucosa from the standpoint of a patient-guided approach. *Endodontics Today*. 2022;20(2):162–172. doi: 10.36377/1726-7242-2022-20-2-162-172. (In Russ.)

23. Shkarin V.V., Makedonova Yu.A., Dyachenko S.V. et al. Effectiveness of a three-stage routing scheme for patients with lichen planus of the oral mucosa. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical Dentistry*. 2022;25(4):22–29. (In Russ.) doi: 10.37988/1811-153X_2022_4_22.

27. Yang X., Li X., Zhang S. Metabolomics analysis of oral mucosa reveals profile perturbation in reticular or al lichen planus. *Clinica Chimica Acta*. 2018;487:28–32. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.021.

24. Kumar T., Arora N., Puri G. Efficacy of ozonized olive oil in the management of oral lesions and conditions: A clinical trial. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2016;7(1): 51–54. doi: 10.1007/s00783-021-04050-z.

25. Shkarin V.V., Makedonova Yu.A., Dyachenko S.V. Development of a routing scheme for patients with diseases of the oral mucosa. *Mediko-farmatsevticheskii zhurnal "Pul's" = Medical & pharmaceutical journal "Pulse"*. 2022;24(4):131–137. (In Russ.) doi: http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-131-137.

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

Информация об авторах

Владимир Вячеславович Шкарин – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; post@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7520-7781>

Сергей Викторович Поройский – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой медицины катастроф, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; post@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6990-6482>

Юлия Алексеевна Мakedонова – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Светлана Владимировна Дьяченко – ассистент кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sveta.gavrikova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5526-8130>

Статья поступила в редакцию 10.01.2023; одобрена после рецензирования 25.04.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Vladimir V. Shkarin – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; post@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7520-7781>

Sergey V. Porovsky – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; post@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6990-6482>

Yulia A. Makedonova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Svetlana V. Dyachenko – Assistant of the Department of Stomatology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sveta.gavrikova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5526-8130>

The article was submitted 10.01.2023; approved after reviewing 25.04.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Эпидемиология доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений бедренной кости на основе анализа пациентов, получавших ортопедическую помощь

С.В. Дианов^{1✉}, К.Р. Магомедов¹, Ш.М. Алимгомедов¹, А.И. Авдеев²

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена,
Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные поражения костей относятся к наиболее большой группе новообразований, которая характеризуется множеством определенных специфических клинических, рентгенологических и гистологических признаков. Изучение данных о распространении патологии, локализации, частоте рецидивирования в зависимости от гендерно-возрастных признаков способствует определению категории лиц, нуждающихся в более детальном обследовании. **Цель** исследования: определить частоту встречаемости новообразований наиболее типичной локализации, а также вероятность рецидивирования и малигнизации у пациентов с доброкачественными новообразованиями бедренной кости. **Материалы и методы.** В работе были использованы материалы, полученные в ходе анализа историй болезни, а также рентгенограмм 465 пациентов, прооперированных в клиниках кафедры травматологии и ортопедии «Астраханского государственного медицинского университета» в возрасте от 2 до 70 лет, в период с 1977 по 2018 г. Материалы исследования были статистически обработаны с использованием методов непараметрического анализа. Различия считались значимыми при уровне $p \leq 0,05$. **Результаты.** При изучении различных опухолей у исследуемых в зависимости от возраста было установлено, что медиана возраста пациентов, имеющих аневризмальную костную кисту (13,5), была значимо ниже, чем медиана возраста больных с гигантоклеточной опухолью (остеокластома) (25) соответственно. При сравнении лиц, страдающих метафизарным фиброзным дефектом (неосифицирующая фиброма) и хондромой (энхондрома), было отмечено различие в средних значениях возраста, которые составили 13,5 и 45 лет соответственно. Значимое различие получилось также между исследуемыми с солитарной костной кистой и хондромой (энхондрома), где разница в возрасте составила в среднем 45 лет. При анализе значимости различий в частоте возникновения опухолей тех или иных локализаций в зависимости от пола пациента было установлено, что различия не являются достоверно значимыми ни в одной из сравниваемых групп. Определенной зависимости локализации опухоли от гендерной принадлежности не определяется, что свидетельствует о том, что локализация опухоли не связаны с полом больного. Частота возникновения рецидива новообразований бедренной кости также не связана с половой принадлежностью. **Выводы.** Первичная заболеваемость опухолями бедренной кости преимущественно характерна для пациентов в возрасте 15 лет. В группах больных аневризмальной костной кистой, остеохондромой (костно-хрящевой экзостоз) и солитарной костной кистой медиана возраста человека наименьшая. В сравнении больных гигантоклеточной опухолью (остеокластома), метафизарно-фиброзным дефектом (неосифицирующая фиброма), остеонд-остеомой, хондромой (энхондрома) преобладали пациенты женского пола, а у больных с остеохондромой (костно-хрящевой экзостоз) и остеомой преобладал мужской пол. Частота возникновения рецидивов в сравниваемых группах с диагнозом аневризмальной костной кисты, гигантоклеточной опухолью (остеокластома), фиброзной дисплазии и хондромы (энхондрома) была значительно выше, чем в остальных группах.

Ключевые слова: эпидемиология, доброкачественные костные новообразования, бедренная кость, рецидив, опухолеподобные поражения

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Epidemiology of benign tumors and pseudo tumoral lesions of the femur based on an analysis of patients receiving orthopedic care

S.V. Dianov^{1✉}, K.R. Magomedov¹, Sh.M. Alimagomedov¹, A.I. Avdeev²

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, St. Petersburg, Russia

Abstract. Benign tumors and pseudo tumoral lesions of the bones belong to the largest group of an abnormal growth of tissue in bone, which is characterized by many specific clinical, radiological and histological features. The study of data on the spread of pathology, localization, frequency of recurrence depending on gender and age characteristics helps to determine the category of people who need a more detailed examination. **Aim:** Determination of the incidence of an abnormal growth of tissue in bone, the most typical localization, as well as the likelihood of recurrence and malignancy in patients with benign abnormal growth of tissue in

the femoral bone. **Materials and methods:** Materials obtained during the analysis of casesur, as well as radiographs of 465 patients operated in the Department of Traumatology and Orthopedics of the Astrakhan State Medical University from 2 years old to 70 years, from 1977 to 2018, using nonparametric analysis methods. Differences were considered significant at $r \leq 0.05$. **Results:** Studying various tumors depending on age, it was found that the median age of patients with aneurysmal bone cyst (13.5) was significantly lower than the median age of patients with giant cell tumor (osteoclastoma) (25), respectively. When comparing persons suffering from a metaphyseal fibrous defect (non-ossifying fibroma) and a chondroma (enchondroma), a difference was noted in the average age values, which amounted to 13.5 years and 45 years, respectively. A significant difference was also found between those with a solitary bone cyst and chondroma (enchondroma), where average was 45 years. When analyzing the significance of differences in the incidence of tumors of certain localizations depending on the patient's gender, it was found that the differences are not significantly significant in any of the compared groups. A certain dependence of the tumor localization on gender is not determined, which indicates that the localization of the tumor is not related to the sex of the patient. The frequency of recurrence of an abnormal growth of tissue in femoral bone is also not related to gender. **Conclusions:** The primary incidence of femoral's tumor is predominantly characteristic of patients aged 15 years. In the groups of patients with aneurysmal bone cyst, osteochondroma (bone and cartilage exostosis) and solitary bone cyst, the median age of a person is the smallest. In the comparison of patients with giant cell tumor (osteoclastoma), metaphyseal-fibrous defect (non-ossifying fibroma), osteoid osteoma, chondroma (enchondroma), female patients predominated, and in patients with osteochondroma (osteocartilaginous exostosis) and osteoma, male patients predominated. The incidence of recurrence in the compared groups with a diagnosis of aneurysmal bone cyst, giant cell tumor (osteoclastoma), fibrous dysplasia and chondroma (enchondroma) was significantly higher than in other groups.

Keywords: epidemiology, benign abnormal growth of tissue in bone (tumor), femoral bone, recurrence, pseudo tumoral lesions

К опухолям костей относятся опухоли из неэпителиальных тканей, за исключением новообразований из ретикулоэндотелиальной ткани согласно современной гистологической классификации костей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1, 2, 3]. Опухоли костной ткани считаются одним из наиболее трудных разделов патологии; данный факт обусловлен сложностью в проведении своевременной и правильной диагностики и поиском рациональных методов терапии [4, 5]. Раннее выявление опухолевого процесса в ортопедической практике является важным, поскольку способствует своевременной диагностике и выбору наиболее оптимального метода лечения [6, 7].

Наиболее часто новообразования костей поражают конечности, причем лидирующие позиции занимает поражение опухолевым процессом проксимального отдела бедренной кости [8, 9]. В литературных данных имеются сведения об особенностях гендерного распространения патологического процесса данной области. Лица молодого и среднего возраста наиболее часто подвержены заболеваниям первичными опухолями костей. Население старшей возрастной группы чаще страдает метастатическими поражениями костных структур [10, 11].

Первичные опухоли скелета являются достаточно распространенной патологией среди доброкачественных новообразований [12, 13], однако в отечественной практике отсутствуют официальные сведения, демонстрирующие статистические данные о структуре и характере новообразований данной локализации. В связи с этим достаточно актуальным считается изучение эпидемиологической структуры доброкачественных новообразований бедренной кости.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить частоту встречаемости новообразований наиболее типичной локализации, а также вероятность рецидивирования и малигнизации у пациентов с доброкачественными новообразованиями бедренной кости.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы материалы, полученные в ходе анализа историй болезни и гистологических заключений, а также рентгенограмм 465 пациентов в возрасте от 2 до 70 лет, проходивших лечение в клиниках кафедры травматологии и ортопедии Астраханского государственного медицинского университета с 1977 по 2018 г.

Материалы исследования были статистически обработаны с использованием методов непараметрического анализа. Применение электронных таблиц Microsoft Office Excel 2019 позволило осуществлять процессы накопления, корректировки, систематизации исходной информации и визуализации полученных данных [14]. Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R. Количественные данные проверялись на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. U-критерий Манна – Уитни применялся с целью сравнительной оценки независимых совокупностей. Парное сравнение совокупностей, выполняемое дополнительно, осуществлялось посредством апостериорного критерия Данна. Нормальные данные сравнивались критерием χ^2 Пирсона. Поправкой на множественное сравнение являлся метод Холма. Расчет уровня значимости производился по методу Монте – Карло. Различия считались достоверно значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная характеристика возраста пациентов и половой принадлежности приведена в табл. 1.

Таблица 1

Гендерное сравнение возраста больных

Пол	Возраст		p
	Me	Q1–Q3	
Мужской	16	12–22	0,312
Женский	15	12–26	
Итого	15	12–23	

Согласно данным, нет определенной зависимости онкозаболеваний бедренной кости от возраста между мужчинами и женщинами. Сравнительная характеристика

изучения закономерных особенностей костных новообразований бедра у исследуемых пациентов в зависимости от возраста представлена на рис. 1 и в табл. 2.

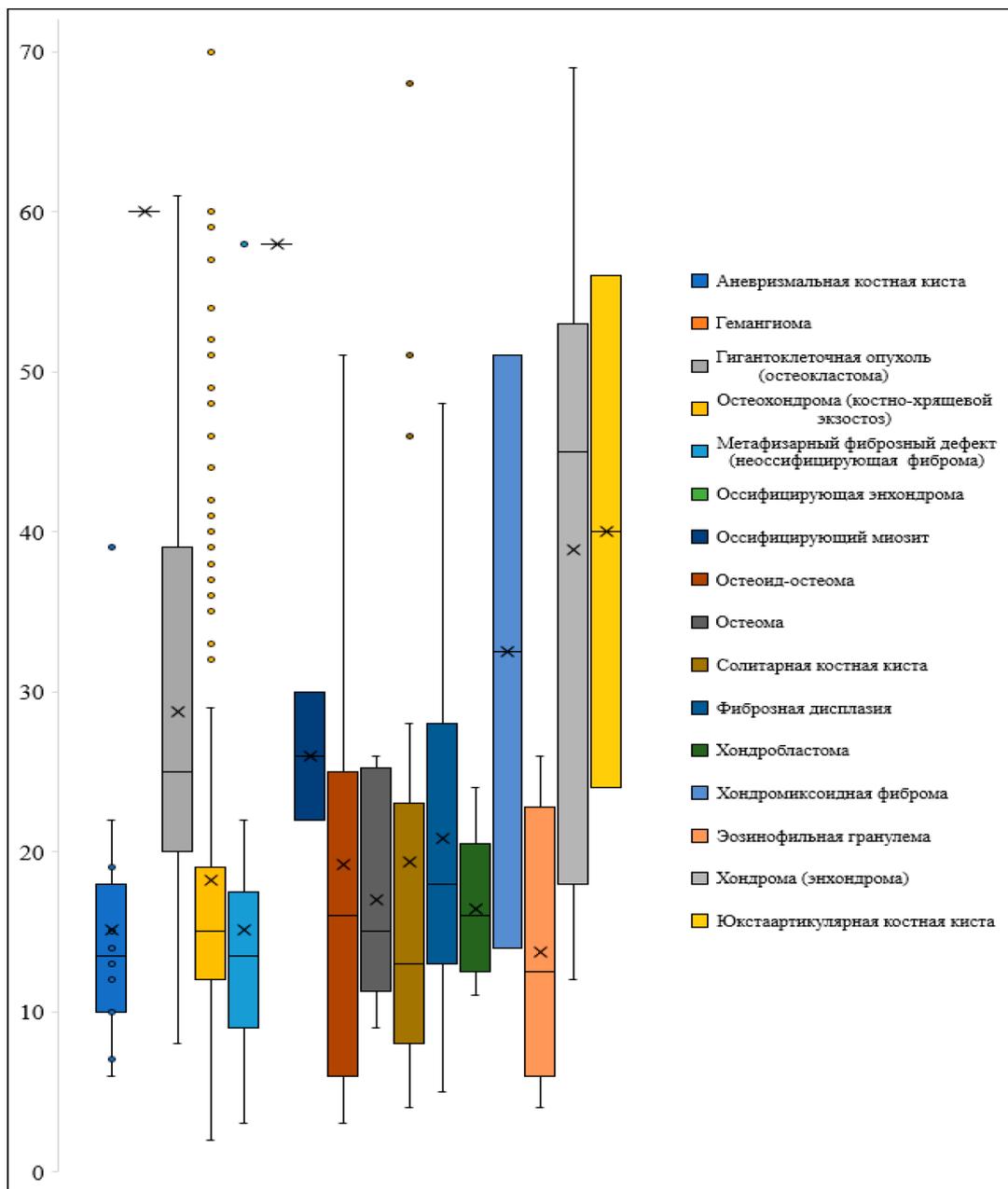


Рис. 1. Сравнительная характеристика распределения возраста исследуемых, сгруппированных по типу опухоли

Таблица 2

Распределение больных с опухолями и опухолеподобными поражениями бедра по возрасту

Диагноз	Возраст		P
	Me	Q1-Q3	
<i>Костеобразующие опухоли</i>			
Остеома	15	12,25–23	
Остеонд-остеома	16	7,5–24,5	

Диагноз	Возраст		P
	Me	Q1-Q3	
<i>Хрящобразующие опухоли</i>			< 0,001 $p_{1-3} = 0,03$ $p_{1-15} = 0,021$ $p_{3-4} = 0,001$ $p_{3-5} = 0,002$ $p_{3-10} = 0,031$ $p_{4-15} < 0,001$ $p_{4-13} < 0,001$ $p_{5-15} = 0,002$ $p_{10-15} = 0,026$
Хондробластома	16	14–17	
Остехондрома (костно-хрящевой экзостоз)	15	12–19	
Хондрома (энхондрома)	45	22,5–53	
Хондромиксоидная фиброма	32,5	23,25–41,75	
Оссифицирующая энхондрома	58	58–58	
<i>Гигантоклеточная опухоль (остеокластома)</i>			
Гигантоклеточная опухоль (остеокластома)	25	20–38	
<i>Сосудистые опухоли</i>			
Гемангиома	60	60–60	
<i>Кистозные поражения</i>			
Аневризмальная костная киста	13,5	10–16	
Солигарная костная киста	13	8–23	
Юкстаартикулярная костная киста	40	32–48	
<i>Фибрознодиспластические поражения</i>			
Фиброзная дисплазия	18	13–27	
Метафизарный фиброзный дефект (неоссифицирующая фиброма)	13,5	9–16,5	
<i>Прочие поражения</i>			
Оссифицирующий миозит	26	24–28	
Эозинофильная гранулема	12,5	10–16,5	

Представленные данные свидетельствуют о том, что при изучении распространения опухолей среди исследуемых в зависимости от возраста установлено снижение медианы возраста пациентов, имеющих аневризмальную костную кисту (13,5), относительно медианы возраста пациентов с гигантоклеточной опухолью (остеокластома) (25). При сравнении пациентов, страдающих аневризмальной костной кистой, и больных с поражением бедра хондромой (энхондрома) выявлено достоверное различие в возрасте. Так, медиана возраста пациентов с хрящевой опухолью в 3 раза выше, чем у больных с аневризмальным кистозным поражением (45 и 13,5).

Статистически значимые различия среднего возраста выявлены между больными остеохондромой (костно-хрящевой экзостоз) и хондромой (энхондрома). Сравнивая пациентов с хондромой (энхондрома) и метафизарно-фиброзным дефектом (неоссифицирующая фиброма), необходимо отметить значительные отличия в средних значениях возраста 45 и 13,5 лет соответственно.

Отличие получилось также между группой исследуемых с солигарной костной кистой и хондромой (энхондрома), где среднее значение возраста пациентов, с диагнозом хондрома (энхондрома), было более чем в 3 раза выше.

Структура гендерного распределения пациентов с отдельными нозологическими формами опухолей представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, отличия относительно пола были среди больных с гигантоклеточной опухолью (остеокластома), остеохондромами (костно-хрящевой экзостоз) и остеомой.

Пациенты, у которых выставлен диагноз гигантоклеточная опухоль (остеокластома), большую часть составляли женщины (60,9 %), а меньшую – мужчины (39,1 %). В группах больных с остеохондромами (костно-хрящевой экзостоз) и остеомой, наоборот, преобладали пациенты мужского пола, которые составили 62,5 и 87,5 % соответственно. Метафизарный фиброзный дефект (неоссифицирующая фиброма) диагностирован у 56,5 % женщин и 43,5 % мужчин. Проведя гендерное сравнение пациентов с диагнозом остеомы, отмечали различия: мужчины – 87,5 %, женщины – 12,5 %. Опухолевые поражения с остеохондромой (костно-хрящевой экзостоз) зарегистрированы у 40,2 % женщин и 59,8 % мужчин, что отличалось от исследуемых остеомой бедра. На рис. 2 представлена структура распределения полового состава внутри групп пациентов, имеющих различные типы опухолей.

Таблица 3

Структура гендерного распределения по нозологическим формам опухолей

Диагноз	Пол				P
	женский		мужской		
	абс.	%	абс.	%	
<i>Костеобразующие опухоли</i>					0,043 p ₃₋₄ = 0,046 p ₃₋₉ = 0,037 p ₅₋₉ = 0,045 p ₈₋₉ = 0,034 p ₉₋₁₅ = 0,027
Остеома	1	12,5	7	87,5	
Остеоид-остеома	10	62,5	6	37,5	
<i>Хрящобразующие опухоли</i>					
Хондробластома	–	–	5	100	
Остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз)	116	38,5	185	61,5	
Хондрома (энхондрома)	10	66,7	5	33,3	
Хондромиксоидная фиброма	1	50,0	1	50,0	
Оссифицирующая энхондрома	1	100,0	–	–	
<i>Гигантоклеточная опухоль (остеокластома)</i>					
Гигантоклеточная опухоль (остеокластома)	14	60,9	9	39,1	
<i>Сосудистые опухоли</i>					
Гемангиома	1	100,0	–	–	
<i>Кистозные поражения</i>					
Аневризмальная костная киста	4	28,6	10	71,4	
Солитарная костная киста	9	42,9	12	57,1	
Юкстаартикулярная костная киста	1	50,0	1	50,0	
<i>Фибрознодиспластические поражения</i>					
Фиброзная дисплазия	12	44,4	15	55,6	
Метафизарный фиброзный дефект (неоссифицирующая фиброма)	13	56,5	10	43,5	
<i>Прочие поражения</i>					
Оссифицирующий миозит	–	–	2	100	
Эозинофильная гранулема	1	25,0	3	75,0	

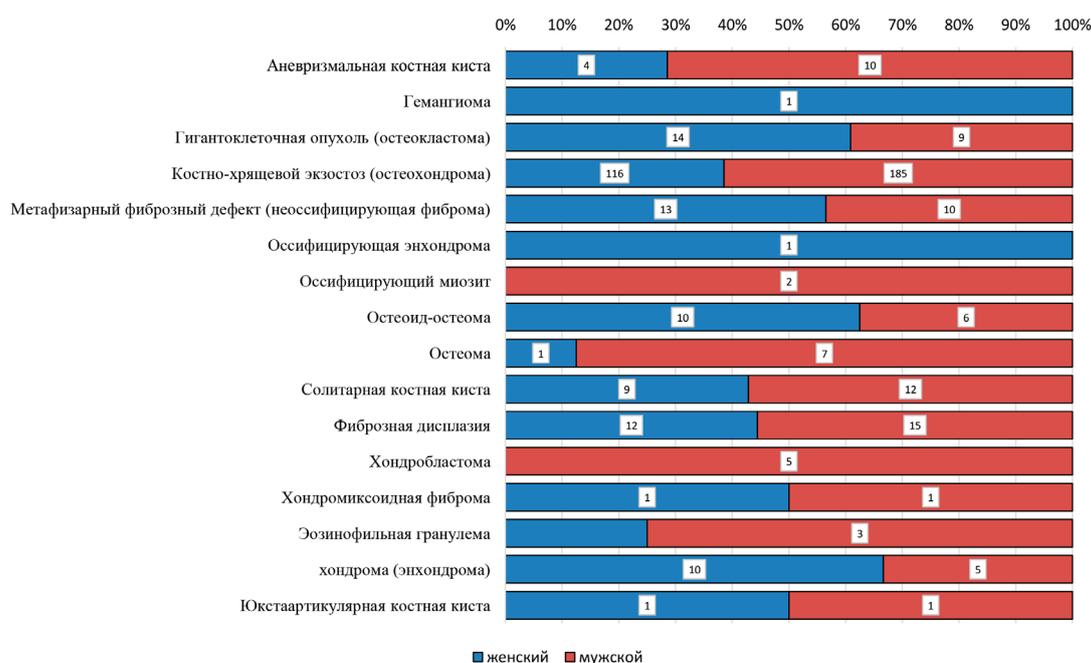


Рис. 2. Гендерная структура пациентов, сгруппированных по типу опухоли

В табл. 4 представлено распределение по полу в зависимости от локализации новообразований. При анализе корреляционных различий в частоте возникновения опухолей тех или иных локализаций в зависимости от пола пациента, было установлено, что различия недостоверны ни в одной из сравниваемых групп. Определенной зависимости локализации опухоли от половой принадлежности больного не было.

Сравнительный анализ частоты рецидивов среди мужчин и женщин не установил различий (табл. 5).

Взаимосвязь нозологической единицы опухоли или опухолеподобных поражений с вероятностью рецидивов представлены в табл. 6.

Больные аневризмальной костной кистой имели рецидивы в 14,3 % случаев и частота рецидивов составила 1,0 % – это является более статистически значимым. Схожая картина отмечалась в сравнении гигантоклеточной опухоли (остеокластома), относительно тех же больных с остеохондромой (костно-хрящевой экзостоз), где среди первых отмечено 34,2 % рецидивов.

Одна из статистически значимых частот рецидивов была при поражении солитарной костной кистой, которая не превышала в среднем 1,1 %, относительно заболеваний фиброзной дисплазией и хондромой (энхондрома), где рецидивы встречались в 29,6 и 20,0 % случаев соответственно. Различия между сравниваемыми группами были статистически значимыми.

На рис. 3 представлена частота возникновения рецидивов опухоли бедренной кости у исследуемых в зависимости от нозологической единицы опухоли.

Таблица 4

Распределение пациентов по полу

Локализация опухоли	Пол				P
	женский		мужской		
	абс.	%	абс.	%	
Нижняя 1/3 бедренной кости	96	38,6	153	61,4	0,358
Верхняя 1/3 бедренной кости	14	37,8	23	62,2	
Наружный мышцелок	5	83,3	1	16,7	
Дистальный метафиз	4	50,0	4	50,0	
Внутренний мышцелок	3	60,0	2	40,0	
Вертельная область	2	66,7	1	33,3	
Прочее	11	31,4	24	68,6	

Таблица 5

Частота рецидивов у пациентов с опухолями бедренной кости в зависимости от пола

Рецидив	Пол				P
	женский		мужской		
	абс.	%	абс.	%	
Возникновение рецидива	14	7,2	14	5,2	0,472
Отсутствие рецидива	180	92,8	257	94,8	

Таблица 6

Частота рецидивов среди исследуемых с опухолями бедренной кости в зависимости от вида опухоли

Диагноз	Рецидив				P
	Есть		Нет		
	абс.	%	абс.	%	
<i>Костеобразующие опухоли</i>					< 0,001 p ₁₋₄ = 0,017 p ₃₋₄ < 0,001 p ₄₋₁₀ = 0,036 p ₄₋₁₁ < 0,001 p ₄₋₁₅ = 0,002
Остеома	–	–	8	100,0	
Остеоид-остеома	–	–	16	100,0	
<i>Хрящеобразующие опухоли</i>					
Остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз)	3	1,0	298	99,0	
Хондрома (энхондрома)	3	20,0	12	80,0	
Хондробластома	1	20,0	4	80,0	
Хондромиксоидная фиброма	–	–	2	100,0	
Оссифицирующая энхондрома	–	–	1	100,0	
<i>Гигантоклеточная опухоль (остеокластома)</i>					
Гигантоклеточная опухоль(остеокластома)	8	34,8	15	65,2	
<i>Сосудистые опухоли</i>					
Гемангиома	–	–	1	100,0	
<i>Кистозные поражения</i>					
Аневризмальная костная киста	2	14,3	12	85,7	
Солитарная костная киста	2	9,5	19	90,5	
Юкстаартикулярная костная киста	–	–	2	100,0	
<i>Фибрознодиспластические поражения</i>					
Фиброзная дисплазия	8	29,6	19	70,4	
Метафизарный фиброзный дефект (неоссифицирующая фиброма)	–	–	23	100,0	
<i>Прочие поражения</i>					
Оссифицирующий миозит	–	–	2	100,0	
Эозинофильная гранулема	1	25,0	3	75,0	

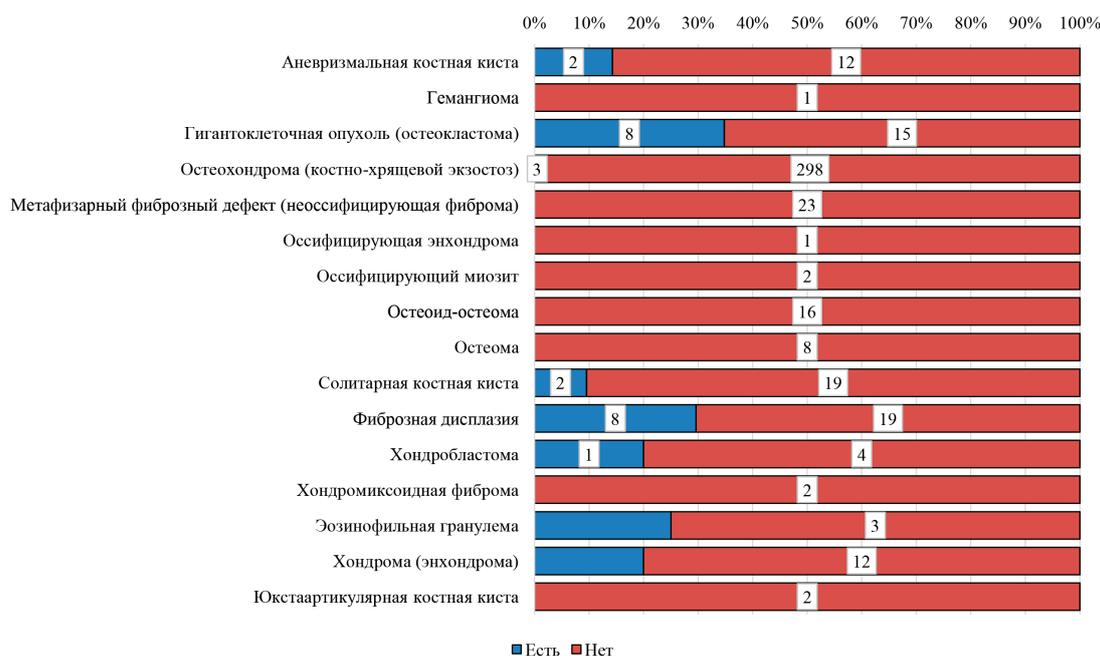


Рис. 3. Частота рецидивов у исследуемых с опухолями бедренной кости

Как видно на рис. 3, наибольшей тенденцией к рецидиву обладает гигантоклеточная опухоль (остеокластома) и наименьшей – хондробластома.

Распространение и количество доброкачественных опухолей бедренной кости превышают количество злокачественных новообразований данной области [15, 16, 17]. В литературных данных встречается информация, что наиболее часто (более 70 % пациентов) опухоли костей и мягких тканей встречаются у лиц в возрасте до 30 лет [3, 18].

При этом в некоторых работах отмечен тот факт, что мужчины болеют в 1,5 раза чаще женщин [19, 20]. В проведенном исследовании было зарегистрировано, что в группах с заболеваниями остеохондромой (костно-хрящевой экзостоз) и остеоид-остеомой также преобладал мужской пол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичная заболеваемость опухолями бедренной кости преимущественно характерна для пациентов в возрасте 15 лет.

Среди больных аневризальной костной кистой, остеохондромой (костно-хрящевой экзостоз) и солитарной костной кистой медиана возраста была наименьшей. В данных группах первичная заболеваемость связана с этими видами опухолей и чаще проявляется у лиц подросткового возраста.

При рассмотрении структуры полового состава внутри групп пациентов с различными типами опухолей мы отметили в заболеваниях гигантоклеточной опухолью (остеокластома), метафизарным фиброзным

дефектом (неоссифицирующая фиброма), остеоид-остеомой и хондромой (энхондрома) преобладали пациенты женского пола. В группе больных остеохондромой (костно-хрящевой экзостоз) и остеоид-остеомой преобладали больные мужского пола.

Частота возникновения рецидивов в группах с аневризальной костной кистой, гигантоклеточной опухолью (остеокластома), фиброзной дисплазией, хондромой (энхондрома) была статистически значимо выше, чем в остальных группах с остеоид-остеомой, остеоид-остеомой, хондромиксоидной фибромой и др. Наибольшим потенциалом рецидивирования обладала гигантоклеточная опухоль (остеокластома), и его значение относительно аневризальной костной кисты, фиброзной дисплазии и хондромы (энхондрома) была статистически более значимой.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Athanasou N.A., Bansal M., Forsyth R. et al. Giant cell tumour of bone. *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. C.D. Fletcher, J.A. Bridge, P.C. Hogendoorn (eds.). Lyon, France: IARC Press, 2013:321–324.
2. Hakim D.N., Pelly T., Kulendran M., Caris J.A. Benign tumours of the bone: A review. *Journal of Bone Oncology*. 2015;4(2):37–41.
3. Fletcher Ch.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. (eds.) *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. 4th ed. Lyon: IARC, 2013. 468 p.
4. Николаенко А. Н. Оптимизация дифференциальной диагностики опухолей костей: автореф. дис ... канд. мед. наук. М., 2012. 136 с

5. Норкин И. А. Травматология и ортопедия. 2-е изд., доп. Саратов: ОАО «РИК Полиграфия Поволжья», 2015. 220 с.

6. Брюханов А.В. Магнитно-резонансная томография в остеологии. М.: Медицина, 2006. 197 с.

7. Серикбаев Г.А. Специализированная помощь больным со злокачественными и доброкачественными опухолями костей скелета. 10-летний анализ по материалам Казахского НИИ онкологии и радиологии. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2015;4:36–41.

8. Тихилов Р.М., Пташников Д.А., Засульский Ф.Ю. и др. Ближайшие и среднесрочные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава при опухолях проксимального отдела бедренной кости. *Травматология и ортопедия России*. 2014;2:14–21.

9. Тихилов Р.М., Пташников Д.А., Микайлов И.М. и др. Оперативное лечение больных с гигантоклеточной опухолью костей. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2017;6(1):5–11.

10. Приходько С.А. Доброкачественные опухоли костей. Обзор литературы. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2016;5–6:144–149.

11. Nakamura T., Matsumine T. A., Asanuma K. et al. Treatment of the benign bone tumors including femoral neck lesion using compression hip screw and synthetic bone graft. *SICOT J*. 2015;1:15.

12. Деягин В.М., Хананова Д.Б., Уразбагамбетов А. Ранняя диагностика опухолей костей в детском возрасте как междисциплинарная проблема. *Практическая медицина*. 2015;7(92):7–14.

13. Мурадьян В.Ю., Ковалев М.В. Доброкачественные опухоли проксимального отдела бедра у детей. *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. 2018;3-4:17–20.

14. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. М.: ГЭОТАР-Медиа», 2015. 216 с.

15. Nogueira Drumond J. M. Benign bone tumors and tumor-like bone lesions: treatment update and new trends. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 2015;44(5):386–390.

16. Ozturk R., Arıkan Ş. M., Şimşek M. A. et al. Management of solitary fibrous tumors localized in extremity: case series and a review of the literature. *Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi*. 2017;28(2):121–127.

17. Rosario M.S., Hayashi K., Yamamoto N. et al. Functional and radiological outcomes of a minimally invasive surgical approach to monostotic fibrous. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017;15(1):1. doi: 10.1186/s12957-016-1068-1.

18. Sontheimer-Phelps A., Hassell B.A., Ingber D.E. Modelling cancer in microfluidic human organs-on-chips. *Nature Reviews Cancer*. 2019;19:65–81.

19. Xu L., Jin J., Hu A. Soft tissue recurrence of giant cell tumor of the bone: Preradiographic features. *Journal of Bone Oncology*. 2017;9:10–14.

20. Zoccali C., Attala D., Scotto di Uccio A. et al. The dual mobility cup in muscular skeletal oncology: rationale and indications. *International Orthopaedics*. 2017;41(3):447–453.

REFERENCES

1. Athanasou N.A., Bansal M., Forsyth R. et al. Giant cell tumour of bone. *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. C.D. Fletcher, J.A. Bridge, P.C. Hogendoorn (eds.). Lyon, France: IARC Press, 2013:321–324.

2. Hakim D.N., Pelly T., Kulendran M., Caris J.A. Benign tumours of the bone: A review. *Journal of Bone Oncology*. 2015;4(2):37–41.

3. Fletcher Ch.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. (eds.) WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: IARC, 2013. 468 p.

4. Nikolaenko A.N. Optimization of the differential diagnosis of bone tumors: Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2012. 136 p. (In Russ.).

5. Norkin I.A. Traumatology and orthopedics. Edition 2nd, suppl. Saratov, ОАО «РИК Полиграфия Поволжья», 2015. 220 p. (In Russ.).

6. Bryukhanov A. B. Magnetic resonance imaging in osteology. Moscow, Meditsina, 2006. 197 p. (In Russ.).

7. Serikbaev G.A. Specialized care for patients with malignant and benign tumors of the skeleton bones. 10-year analysis based on the materials of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology. *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin*. 2015;4:36–41. (In Russ.).

8. Tikhilov R.M., Ptashnikov D.A., Zasl'skiy F.Yu. et al. The immediate and medium-term results of hip joint replacement for tumors of the proximal femur. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2014;2:14–21. (In Russ.).

9. Tikhilov R.M., Ptashnikov D.A., Mikaylov I.M. et al. Surgical treatment of patients with a giant cell tumor of bones. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2017;6(1):5–11. (In Russ.).

10. Prikhod'ko S.A. Benign bone tumors. Literature Review. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2016;5-6:144–149. (In Russ.).

11. Nakamura T., Matsumine T. A., Asanuma K. et al. Treatment of the benign bone tumors including femoral neck lesion using compression hip screw and synthetic bone graft. *SICOT J*. 2015;1:15.

12. Delyagin V.M., Khananova D.B., Urazbagambetov A. Early diagnosis of bone tumors in childhood as an interdisciplinary problem. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2015;7(92):7–14. (In Russ.).

13. Murad'yan V.Yu., Kovalev M.V. Benign tumors of the proximal femur in children. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina i farmatsiya = BSU bulletin. Medicine and pharmacy*. 2018;3–4:17–20. (In Russ.).

14. Petri A., Sebin K. Visual medical statistics. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015. 216 p. (In Russ.).

15. Nogueira Drumond J. M. Benign bone tumors and tumor-like bone lesions: treatment update and new trends. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 2015;44(5):386–390.

16. Ozturk R., Arıkan Ş. M., Şimşek M. A. et al. Management of solitary fibrous tumors localized in extremity: case series and a review of the literature. *Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi*. 2017;28(2):121–127.

17. Rosario M.S., Hayashi K., Yamamoto N. et al. Functional and radiological outcomes of a minimally invasive surgical approach to monostotic fibrous. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017;15(1):1. doi: 10.1186/s12957-016-1068-1.
18. Sontheimer-Phelps A., Hassell B.A., Ingber D.E. Modelling cancer in microfluidic human organs-on-chips. *Nature Reviews Cancer*. 2019;19:65–81.
19. Xu L., Jin J., Hu A. Soft tissue recurrence of gigant cell tumor of the bone: Preradiographic features. *Journal of Bone Oncology*. 2017;9:10–14.
20. Zoccali C., Attala D., Scotto di Uccio A. et al. The dual mobility cup in muscular skeletal oncology: rationale and indications. *International Orthopaedics*. 2017; 41(3):447–453.

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

Информация об авторах

Сергей Вячеславович Дианов – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; sdianov@mail.ru

Кураш Расулович Магомедов – аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; kurash2012@mail.ru

Шамиль Микаилович Алимгомедев – ассистент кафедры травматологии и ортопедии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; shamil71_30@mail.ru

Александр Игоревич Авдеев – аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия; spaceship1961@gmail.com

Статья поступила в редакцию 17.03.2022; одобрена после рецензирования 23.10.2022; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Sergey V. Dianov – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; sdianov@mail.ru

Kurash R. Magomedov – Postgraduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; kurash2012@mail.ru

Shamil M. Alimagomedov – Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; shamil71_30@mail.ru

Alexander I. Avdeev – Postgraduate student, R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia; spaceship1961@gmail.com

The article was submitted 17.03.2022; approved after reviewing 23.10.2022; accepted for publication 12.05.2023.

Влияние прогрессивной очковой коррекции на показатели гидродинамики глаза и некоторые окулярные морфометрические параметры у лиц с пресбиопией

И.А. Гндоян ✉, А.В. Петраевский, Н.А. Кузнецова, Л.Б. Куштарева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель: исследовать показатели гидродинамики и морфометрические параметры глаза у лиц с эметропией и гиперметропией пресбиопического возраста в условиях привычной профессиональной зрительной нагрузки на фоне применения прогрессивной и монофокальной очковой коррекции. **Материал и методы.** Обследованы 49 человек (98 глаз) в возрасте от 45 до 56 лет, средний возраст ($48 \pm 1,7$) года. Мужчин было 20, женщин – 29. Из них эметропия присутствовала у 22 человек (44 глаза), гиперметропия слабой степени – у 19 человек (38 глаз) и средней степени – у 8 человек (16 глаз). Все включенные в исследование не имели каких-либо глазных заболеваний кроме пресбиопии и гиперметропии. Всем лицам обследование проводилось на фоне интенсивных зрительных нагрузок в конце рабочего дня первично в исходном состоянии без коррекции, затем на фоне использования монофокальной или прогрессивной очковой коррекции. В число методов обследования входили визометрия, авторефрактометрия, пневмотонометрия, ультразвуковая биометрия, компьютерная тонография, определение амплитуды аккомодации при помощи пробы Push up test, оптическая когерентная томография переднего сегмента глаза. **Результаты.** Выявлено состояние напряженности гидродинамических процессов, уменьшение глубины передней камеры и ширины иридокорнеального угла в условиях зрительной нагрузки на близком расстоянии у лиц пресбиопического возраста с гиперметропией и эметропией без коррекции. Применение прогрессивной очковой коррекции привело к существенному снижению ВГД ($p < 0,001$), увеличению коэффициента легкости оттока внутриглазной жидкости ($p < 0,001$), углублению передней камеры ($p < 0,01$ при эметропии и $p < 0,001$ при гиперметропии) и увеличению ширины иридокорнеального угла ($p < 0,001$). Зафиксировано существенное увеличение амплитуды аккомодации на фоне применения прогрессивной коррекции как у гиперметропов ($p < 0,001$), так и у эметропов ($p < 0,05$). **Выводы.** Использование прогрессивных очков в качестве постоянной коррекции благоприятно влияет на состояние гидродинамики глаза и морфометрические показатели передней камеры у эметропов и гиперметропов с пресбиопией. Отсутствие коррекции у лиц пресбиопического возраста не только вызывает зрительное утомление, но может привести к срыву гидродинамического равновесия и развитию глаукомы.

Ключевые слова: пресбиопия, гиперметропия, эметропия, аккомодация, коррекция монофокальная, коррекция прогрессивная, гидродинамика глаза, глубина передней камеры, иридокорнеальный угол, амплитуда аккомодации

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Influence of progressive spectacles correction on the eye hydrodynamics indicators and ocular morphometric parameters in presbyopic persons

I.A. Gndoyan ✉, A.V. Petraevsky, N.A. Kuznetsova, L.B. Kushtareva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Purpose: To study the eye hydrodynamics indicators and eye morphometric parameters in presbyopic subjects with emmetropia and hyperopia under the usual professional visual load with using of progressive and monofocal spectacles correction. **Material and methods:** 49 subjects (98 eyes) of 45–56 y.o., mean age (48 ± 1.7) years, were examined. There were 20 men and 29 women. Emmetropia was present in 22 subjects (44 eyes), mild degree of hyperopia – in 19 subjects (38 eyes) and moderate degree of hyperopia – in 8 subjects (16 eyes). All subjects who were included in the study had not any eye diseases other than presbyopia and hyperopia. All persons were examined against the background of intense visual load at the end of the working day. First examination was performed without spectacles using, second one – after prescribing and using of monofocal or progressive spectacles correction. The examination methods were represented by visometry, refractometry, pneumotonometry, computer tonography, ultrasound biometry, determination of accommodation amplitude using the «Push up test», optical coherence tomography of the anterior segment of the eye. **Results:** The critic intensity of eye hydrodynamics processes, anterior chamber depth decreasing and the iridocorneal angle increasing were revealed under conditions of visual load at near distance in presbyopic patients with hyperopia and emmetropia without spectacles correction. Using of progressive spectacles correction led to significant decreasing of intraocular pressure (IOP) ($p < 0.001$), increasing of aqueous humor outflow ($p < 0.001$), anterior chamber depth decreasing ($p < 0.01$ in emmetropia and $p < 0.001$ in hyperopia) and iridocorneal angle increasing ($p < 0.001$). Significant increasing of the accommodation amplitude was recorded with using of progressive correction in both hyperopic ($p < 0.001$) and emmetropic subjects ($p < 0.05$). **Conclusion:** The use of progressive

glasses as a permanent correction has a positive effect on the state of eye hydrodynamics and morphometric parameters of the anterior chamber in emmetropic and hypermetropic patients with presbyopia. Lack of correction in persons of presbyopic age not only causes visual fatigue, but can lead to disruption of hydrodynamic balance and the development of glaucoma.

Keywords: presbyopia, hyperopia, emmetropia, accommodation, monofocal correction, progressive correction, eye hydrodynamics, anterior chamber depth, iridocorneal angle, accommodation amplitude.

Морфологические исследования путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) демонстрируют их тесную связь с аккомодационным аппаратом при определенном приоритете последнего [1, 2]. Сокращение цилиарной мышцы запускает не только процесс аккомодации, но и способствует активному перемещению ВГЖ по увеосклеральному пути оттока, что способствует улучшению циркуляции водянистой влаги в системе окулярной гидродинамики [3]. Уменьшение амплитуды экскурсий цилиарного тела, особенно в условиях возрастного увеличения размера и уплотнения хрусталика, приводит к состоянию гипоперфузии дренажной системы глаза [4, 5]. О зависимости системы гидродинамики от более значимой по иерархии физиологических процессов системы аккомодации свидетельствует и сформулированный принцип приоритета четкости изображения (непосредственно через аккомодацию) на сетчатке в управлении офтальмотонусом [6]. Исследования в этом направлении лежат в основе гипотезы о рефракционном механизме развития первичной открытоугольной глаукомы [7].

Многочисленные исследования подтверждают положение о том, что тонус ресничной мышцы и интенсивность оттока ВГЖ взаимосвязаны теснейшим образом, особенно после 45 лет [8]. Высказана мысль о том, что внесение направленных оптических изменений в статическую рефракцию глаза позволяет изменить тонус работы ресничной мышцы за счет активизации работы механизмов аккомодации и обеспечить адекватное направленное изменение оттока ВГЖ как по трабекулярному, так и по увеосклеральному пути [9]. И, напротив, установлено, что в условиях снижения тонуса ресничной мышцы страдает отток по обоим путям оттока [10].

Вопрос о взаимосвязи пресбиопии с возможными нарушениями гидродинамики, возникающими у лиц старшей возрастной группы, остается актуальным до настоящего времени [8]. Особый интерес при исследовании данного аспекта приобретает вопрос о значении состояния аккомодации «стареющего глаза» и адекватной коррекции для сохранения нормальных параметров гидродинамики.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать показатели гидродинамики и морфометрические параметры глаза у лиц с эметропией и гиперметропией пресбиопического возраста в условиях привычной профессиональной зрительной нагрузки на фоне применения прогрессивной и монофокальной очковой коррекции.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 49 человек (98 глаз) в возрасте от 45 до 56 лет, ($48 \pm 1,7$) года. Мужчин было 20, женщин – 29. Распределение по типам рефракции было следующим: эметропия присутствовала у 22 человек (44 глаза), гиперметропия слабой степени – у 19 человек (38 глаз) и средней степени – у 8 человек (16 глаз). Все включенные в исследования лица не имели кроме пресбиопии и гиперметропии каких-либо глазных заболеваний. Всем испытуемым обследование проводилось дважды, причем каждый раз в конце рабочего дня после обычной зрительной нагрузки, выполненной в рамках должностных обязанностей: первый раз в исходном состоянии до назначения коррекции, второй раз – также после законченного рабочего дня с применением монофокальной коррекции для близи или прогрессивной коррекции в вариантах «офис» и «универсал». Все обследуемые в силу своей профессиональной деятельности имели интенсивную зрительную работу вблизи: длительная работа с бумажными и электронными документами и базами, работа с экраном персонального компьютера не менее 70 % продолжительности рабочего дня. В рамках двух рефракционных групп – эметропии и гиперметропии – мониторинг проводился после назначения прогрессивной и монофокальной коррекции, то есть наблюдение велось в четырех группах.

В качестве методов мониторинга использовались визометрия с коррекцией, авторефрактометрия (Auto Ref-Keratometer PRK-6000, Южная Корея), пневмотонометрия (Reichert PT100, США), ультразвуковая биометрия (VuMax HD, Sonomed Inc, США), компьютерная тонография (Glau Test-60, Россия), оптическая когерентная томография переднего сегмента глаза (ОКТ) (Topcon OCT-3D, Япония), а также определение амплитуды аккомодации при помощи пробы Push up test.

Push up test, или проба с приближающимся тестом, – это исследование, которое широко применяется в рутинной практике для определения аддидации [11]. У лиц пресбиопического возраста данная процедура используется при подборе очков для близи или прогрессивных очков для предварительного расчета аддидации. Тест позволяет оценить амплитуду аккомодации (или объем аккомодации) путем вычисления разницы между дальнейшей и ближайшей точками ясного видения, определяемыми в монокулярных условиях и выраженными в диоптриях.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета Microsoft Office Excel 2007 и программы Statistica 7. Вычислялись значения среднего арифметического, стандартного отклонения, ошибки

среднего, критерия Стьюдента. Уровень достоверности принимался равным 0,05 и более.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подбор варианта коррекции и, следовательно, включения затем обследуемого в ту или иную группу производился на основании выбора самого субъекта после разъяснения врачом необходимости применения коррекции для близи с учетом возраста и профессиональной нагрузки. Надо отметить, что 5 человек в возрасте от 45 до 50 лет до включения в исследование никогда не пользовались коррекцией для близи, причем все они имели гиперметропическую рефракцию средней степени. Это неудивительно, поскольку из-

вестно, что мощный аккомодационный аппарат гиперметропов позволяет им выполнять все виды зрительной нагрузки на близком расстоянии даже в возрасте после 50 лет [12]. Мы не включили в исследование лиц с миопией по следующим соображениям. Во-первых, в литературе имеются данные о том, что при стационарной миопии зрительная нагрузка на близком расстоянии не влияет существенно на параметры гидродинамики [13]. Кроме того, специфика работы с экраном персонального компьютера (рабочее расстояние 40–60 см) для миопы слабой и средней степени обуславливает зрительную нагрузку в пределах его амплитуды аккомодации, что практически исключает ее напряжение и не требует коррекции для близи и/или средней дистанции (табл.) [4].

Параметры передней камеры и гидродинамики глаза в условиях зрительной нагрузки без коррекции и с ее использованием, $M \pm m$

Параметры	Лица с эметропией				Лица с гиперметропией			
	монофокальные очки (22 глаза)		прогрессивные очки (22 глаза)		монофокальные очки (26 глаз)		прогрессивные очки (28 глаз)	
	до назначения	после	до назначения	после	до назначения	после	до назначения	после
ВГД, мм рт. ст.	21,1 ± 0,3	20,3 ± 0,3 <i>P</i> < 0,1	20,4 ± 0,4	17,1 ± 0,2 <i>P</i> < 0,001	21,3 ± 0,4	20,2 ± 0,2 <i>P</i> < 0,05	21,0 ± 0,4	15,4 ± 0,3 <i>P</i> < 0,001
Коэффициент легкости оттока, мм ³ /мин. × мм рт. ст.	0,170 ± 0,005	0,190 ± 0,013 <i>P</i> < 0,2	0,17 ± 0,009	0,24 ± 0,01 <i>P</i> < 0,001	0,180 ± 0,005	0,19 ± 0,01 <i>P</i> < 0,2	0,170 ± 0,007	0,240 ± 0,008 <i>P</i> < 0,001
Скорость продукции ВГЖ, мм ³ /мин	2,10 ± 0,27	2,10 ± 0,18 <i>P</i> > 0,5	2,00 ± 0,25	1,90 ± 0,20 <i>P</i> > 0,5	1,9 ± 0,2	2,00 ± 0,15 <i>P</i> > 0,5	1,8 ± 0,2	1,70 ± 0,19 <i>P</i> > 0,5
Коэффициент Беккера КБ	125,2 ± 5,3	116,8 ± 9,1 <i>P</i> > 0,5	125,7 ± 8,8	63,1 ± 3,0 <i>P</i> < 0,001	122,0 ± 4,8	114,0 ± 8,1 <i>P</i> < 0,2	125,8 ± 7,1	63,1 ± 2,3 <i>P</i> < 0,001
Величина ИКУ, градусы	33,4 ± 1,0	34,5 ± 0,6 <i>P</i> < 0,2	31,2 ± 0,7	36,8 ± 0,9 <i>P</i> < 0,001	32,5 ± 1,1	35,0 ± 0,8 <i>P</i> < 0,1	31,7 ± 0,6	39,3 ± 0,9 <i>P</i> < 0,001
Переднезадний размер глазного яблока, мм	23,90 ± 0,20	23,76 ± 0,20 <i>P</i> > 0,5	23,81 ± 0,20	23,91 ± 0,19 <i>P</i> > 0,5	22,90 ± 0,20	22,80 ± 0,2 <i>P</i> > 0,5	22,7 ± 0,1	22,9 ± 0,1 <i>P</i> < 0,5
Глубина передней камеры, мм	2,98 ± 0,02	2,85 ± 0,03 <i>P</i> < 0,02	2,92 ± 0,02	3,00 ± 0,02 <i>P</i> < 0,01	2,86 ± 0,03	2,70 ± 0,03 <i>P</i> < 0,001	2,81 ± 0,02	3,00 ± 0,02 <i>P</i> < 0,001
Амплитуда аккомодации, D	2,60 ± 0,08	2,70 ± 0,07 <i>P</i> < 0,5	2,70 ± 0,05	2,90 ± 0,06 <i>P</i> < 0,05	2,70 ± 0,05	2,80 ± 0,04 <i>P</i> < 0,2	2,70 ± 0,05	3,05 ± 0,04 <i>P</i> < 0,001

При использовании монофокальной коррекции в группе лиц с эметропией не было отмечено существенных изменений ни в одном из показателей гидродинамики (табл.). Некоторое увеличение иридокорнеального угла (ИКУ) по данным ОКТ при втором исследовании, то есть после рабочего дня, проведенного в монофокальных очках для близи, было незначимым (*p* < 0,2). Оценка других морфометрических показателей после рабочего дня показала достоверное уменьшение глубины передней камеры (*p* < 0,02) и незначимое

уменьшение аксиального размера (*p* > 0,5). Прирост амплитуды аккомодации оказался несущественным (*p* < 0,1).

Напротив, оценка показателей гидродинамики у лиц с эметропией, применявших прогрессивную коррекцию, показала значительное снижение ВГД, повышение легкости оттока ВГЖ и снижение коэффициента Беккера при втором исследовании по сравнению с исходными данными (*p* < 0,001). Увеличение глубины передней камеры (*p* < 0,01) и ширины ИКУ (*p* < 0,001)

при втором исследовании в данной группе было значимым, а увеличение аксиального размера – несущественным ($p > 0,5$). Амплитуда аккомодации на фоне использования прогрессивной коррекции достоверно возросла ($p < 0,05$).

В группе лиц с гиперметропией на фоне монофокальной коррекции, так же, как и у эметропов с аналогичной коррекцией, существенно снизилось только ВГД ($p < 0,05$). Достоверного изменения в показателях легкости оттока и коэффициенте Беккера при втором исследовании по сравнению с исходными данными выявлено не было. В динамике морфометрических показателей было отмечено незначительное уменьшение аксиальной длины ($p > 0,5$) при достоверном уменьшении глубины передней камеры ($p < 0,001$) и некотором увеличении ИКУ ($p < 0,1$). В группе гиперметропов, применявших прогрессивную коррекцию при зрительной нагрузке, при контрольном определении показателей во время второго визита было установлено достоверное и существенное снижение офтальмотонуса, усиление оттока ВГЖ и снижение коэффициента Беккера ($p < 0,001$). Увеличение глубины передней камеры и ширины ИКУ при втором исследовании в данной подгруппе также было значимым ($p < 0,001$). Данные изменения могут быть расценены как безусловно важный положительный эффект прогрессивной коррекции, поскольку ухудшение дренажной функции, в частности, в условиях неблагоприятного профиля угла передней камеры, относится к основным патогенным факторам при глаукоме [7]. Прибавка амплитуды аккомодации при использовании монофокальной коррекции для близи оказалась несущественной ($p < 0,2$). И, напротив, использование прогрессивной коррекции у гиперметропов привело к существенному увеличению амплитуды аккомодации, которое было даже более выраженным, чем в группе эметропов, применявших тот же вид коррекции ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

К общим закономерностям во всех подгруппах относились полное отсутствие изменений в таком показателе гидродинамики, как скорость продукции ВГЖ. Кроме того, у всех обследованных нами были отмечены некоторые изменения в передне-заднем размере глазного яблока до и после коррекции во всех случаях, составлявшие 0,10–0,20 мм. Такие колебания соответствуют погрешности использовавшегося аппланационного метода ультразвуковой биометрии [14], и эти данные можно было бы не принимать во внимание. Однако тенденции в изменении аксиального размера могут быть объяснены описанными в литературе флюктуациями в растяжении склеры при увеличении или уменьшении внутреннего объема глаза в условиях изменяющегося ВГД «...при разбалансе в равенстве притока и оттока водянистой влаги из-за, например, повышенной зрительной нагрузки или нерациональ-

ной оптической коррекции» [15]. Возможно, данный вопрос необходимо исследовать с применением других, более точных методов биометрии, иммерсионной или оптической.

Таким образом, использование прогрессивной очковой коррекции у лиц с пресбиопией оптимизирует работу аккомодации, вызывает положительные изменения морфометрических показателей передней камеры и способствует нормализации гидродинамических процессов. Причем эти изменения являются более существенными у гиперметропов по сравнению с эметропами. Назначение такого вида коррекции может стать первым шагом для профилактики глаукомы у пациентов группы риска по данному заболеванию и, возможно, одним из первых лечебных мероприятий у пациентов с уже выявленной глаукомой. Известно, что в небольших по размеру глазах с узким углом передней камеры, чаще имеющих гиперметропическую рефракцию, возможно развитие блокады угла и появление закрытоугольной глаукомы [4]. В глазах с широким углом передней камеры могут возникать изменения другого характера. Увеличение размера и уплотнение хрусталика приводит к уменьшению амплитуды экскурсий цилиарного тела, что, в свою очередь, уменьшает объем жидкости, вытесняемой из передней камеры. Это приводит к состоянию гипоперфузии дренажной системы глаза [5]. Следовательно, при пресбиопии целесообразным является применения такого физиологического способа влияния на регуляцию офтальмотонуса, который перевел бы цилиарную мышцу на режим работы, наиболее благоприятный для поддержания нормального уровня ВГД. В качестве такого способа, по нашему мнению, и может расцениваться прогрессивная очковая коррекция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимизация работы аккомодации посредством ношения прогрессивных очков у лиц пресбиопического возраста с эметропией и гиперметропией уменьшает или даже исключает ее перенапряжение. Сохранение активности аккомодации и увеличение ее амплитуды благоприятно влияет на гидродинамику глаза и приводит к снижению ВГД, увеличению глубины передней камеры и ИКУ, что является важным аспектом в комплексе профилактических мероприятий для предотвращения развития первичной глаукомы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Нестеров А.П., Хадикова Э.В. Влияние электростимуляции цилиарной мышцы на показатели гемодинамики глаза и зрительные функции у больных глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 1997;113(4):12–14.
2. Нестеров А.П., Банин В.В., Симонова С.В. Роль цилиарной мышцы в физиологии и патологии глаза. *Вестник офтальмологии*. 1999;115(2):13–15.

3. Волков В.В., Котляр К.Е., Кошиц И.Н. и др. Биомеханические особенности взаимодействия дренажной и аккомодационной регуляторных систем глаза в норме и при контузионном подвывихе хрусталика. *Вестник офтальмологии*. 1997;113(3):5–7.

4. Аккомодация: руководство для врачей. Под ред. Л.А. Катаргиной. М.: Апрель, 2012. 136 с.

5. Гусев Ю.А., Маккаева С.М., Маслова Е.В., Третьяк Е.Б. Гидродинамика глаза и анатомо-топографические особенности переднего отрезка глаза до и после факоэмульсификации осложненной катаракты. *Офтальмология*. 2014;11(1):12–20.

6. Светлова О.В., Кошиц И.Н., Куглеев А.А. Физиологические особенности работы ресничной мышцы при направленных рефракционных вмешательствах. *Офтальмологический журнал*. 2017;30:38–50.

7. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ботабекова Т.К. и др. Межнародное руководство по глаукоме. Т. 2. М., 2016. 184 с.

8. Розанова О.И., Щуко А.Г., Мищенко Т.С. и др. Закономерности структурно-функциональных изменений глаза при развитии пресбиопии. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(4):575–580.

9. Светлова О.В., Кошиц И.Н. Взаимодействие основных путей оттока внутриглазной жидкости с механизмом аккомодации: учебное пособие. СПб., 2002. 30 с.

10. Золотарев А.В., Карлова Е.В., Николаева Г.А. Роль трабекулярной сети в осуществлении увеосклерального оттока. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2006;7(2):67–69.

11. Ринская Н.В. Настольная книга оптометриста. Алгоритм подбора рефракции: учебное пособие для офтальмологов и оптометристов. М.: FARB-IT, 2018. 488 с.

12. Щуко А.Г., Новожилова Е.Т., Розанова О.И., Шолохов Л.Ф. Оценка изменения цилиарной мышцы у пациентов с гиперметропией с помощью методов математического моделирования. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4:113–118.

13. Завгородняя Н.Г., Барковская Т.Н. Изменения гидродинамики миопического глаза под влиянием зрительной нагрузки. *Офтальмологический журнал*. 1998;1(360):31–35.

14. Киселева Т.Н., Гундорова Р.А., Романова Л.И., Андреев А.А. Возможности ультразвуковых методов исследования в расчете оптической силы интраокулярных линз. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2012;12(2):9–12.

15. Кошиц И.Н., Светлова О.В. О физиологической сущности внутриглазного давления: вековые традиции и современная реальность. Ч. 2. Роль флуктуации склеры в обеспечении постоянства ежесуточного объема протекающей через глаз водянистой влаги. *Национальный журнал глаукома*. 2019;18(2):76–92.

REFERENCES

1. Nesterov A.P., Khadikova E.V. Effect of ciliary muscle electrical stimulation on ocular hydrodynamics and visual function in patients with glaucoma. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 1997;113(4):12–14. (In Russ.)

2. Nesterov A.P., Banin V.V., Simonova S.V. The role of the ciliary muscle in the physiology and pathology of the eye. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 1999;115(2):13–15. (In Russ.)

3. Volkov V.V., Kotljarskiy K.E., Koshic I.N. et al. Biomechanical features of the interaction of the drainage and accommodation regulatory systems of the eye in normal condition and with contusion subluxation of the lens. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 1997;113(3):5–7. (In Russ.)

4. Accommodation: a guide for doctors. Ed by L.A. Katargina. Moscow, April Publ., 2012. 136 p. (In Russ.)

5. Gusev Ju.A., Makkaeva S.M., Maslova E.V., Tret'yak E.B. Eye hydrodynamics and anatomical topographic features of anterior eye segment before and following cataract phacoemulsification. *Oftal'mologiya = Ophthalmology*. 2014; 11(1):12–20. (In Russ.)

6. Svetlova O.V., Koshic I.N., Kugleev A.A. Physiological features of the work of the ciliary muscle during directed refractive interventions. *Oftal'mologicheskij zhurnal = Ophthalmological Journal*. 2017;30:38–50. (In Russ.)

7. Egorov E.A., Astahov Ju.S., Botabekova T.K. et al. The International Guide to Glaucoma. Moscow, 2016. Vol. 2. 184 p. (In Russ.)

8. Rozanova O.I., Shhuko A.G., Mishhenko T.S. et al. Patterns of eye structural and functional changes in presbyopia. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal = Kazan medical journal*. 2013;94(4):575–580. (In Russ.)

9. Svetlova O.V., Koshic I.N. Interaction of the main routes of the outflow of intraocular fluid with the accommodation mechanism: a textbook. St. Petersburg, 2002. 30 p. (In Russ.)

10. Zolotarev A.V., Karlova E.V., Nikolaeva G.A. Trabecular Meshwork Contribution to the Uveoscleral Outflow. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya = Russian Medical Journal of Clinical ophthalmology*. 2006;7(2):67–69. (In Russ.)

11. Rinskaja N.V. Handbook of an optometrist. Algorithm for refraction selecting: a textbook for ophthalmologists and optometrists. Moscow, FARB-IT Publ., 2018. 488 p.

12. Shhuko A.G., Novozhilova E.T., Rozanova O.I., Sholohov L.F. Assessment of changes in ciliary muscle in patients with hypermetropia using mathematical modeling methods. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4:113–118. (In Russ.)

13. Zavgorodnjaja N.G., Barkovskaja T.N. Changes in the hydrodynamics of the myopic eye under the influence of visual load. *Oftal'mologicheskij zhurnal = Ophthalmological Journal*. 1998;1(360):31–35. (In Russ.)

14. Kiseleva T.N., Gundorova R.A., Romanova L.I., Andreev A.A. The possibilities of ultrasound methods in intraocular lens (IOL) power calculation. *Kataraktal'naya i refrakcionnaya hirurgiya = Cataract and refractive surgery*. 2012;12(2): 9–12. (In Russ.)

15. Koshic I.N., Svetlova O.V. The essence of the physiological intraocular pressure. Part 2. The role of scleral fluctuations in maintaining the continuity of the aqueous humor daily volume. *Nacional'nyj zhurnal glaucoma = National Journal glaucoma*. 2019;18(2):76–92. (In Russ.)

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

Информация об авторах

Ирина Асатуровна Гндоян – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой офтальмологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; irina.gndoyan@mail.ru

Алексей Владимирович Петраевский – доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; volgophthalm@mail.ru

Наталья Александровна Кузнецова – аспирант кафедры офтальмологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; natalialikont@gmail.com

Лилия Борисовна Куштарева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; lbushtareva@volgmed.ru

Статья поступила в редакцию 14.01.2023; одобрена после рецензирования 18.03.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Irina A. Gndoyan – Doctor of Medical Sciences, associate Professor, head of the ophthalmology Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; irina.gndoyan@mail.ru

Aleksei V. Petraevsky – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Ophthalmology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; volgophthalm@mail.ru

Natal'ya A. Kuznetsova – Postgraduate Student of the Department of Ophthalmology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; natalialikont@gmail.com

Liliya B. Kushtareva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the ophthalmology Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; lbushtareva@volgmed.ru

The article was submitted 14.01.2023; approved after reviewing 18.03.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Распространенность и структура нарушения рефракции среди школьников г. Красноярска

Татьяна Федоровна Кочетова^{1✉}, Данил Денисович Илюхин², Василий Владимирович Козлов³

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

² Научно-практический центр «Семья», Железнодорожск, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Аннотация. Ежегодно количество пациентов с патологией органа зрения увеличивается. Нарушения рефракции в офтальмологии занимают ведущее положение. Школьники и дети дошкольных учреждений относятся к самым уязвимым категориям по развитию миопии. **Материал и методы.** Обследовано 1 165 детей, обучающихся в настоящее время в школах Красноярского края, выполнен ретроспективный анализ 1 335 форм 026/у обучающихся этих же школ в 2010–2011 гг. Использованы стандартные методики офтальмологического обследования. **Результаты** сравнительного анализа ретроспективной выборки форм 026/у за 2010–2011 гг. и проспективного анализа результатов обследования школьников, выполненные в 2021–2022 гг., выявили статистически значимое увеличение количества школьников с нарушениями рефракции во всех трех возрастных звеньях в 1,9 раза (18,1 и 33,6 % соответственно). Анализ ранговой структуры нарушений рефракции вывел на первое место миопию слабой степени, на второе – гиперметропию слабой степени и на третье место спазм аккомодации. **Выводы.** Большая зрительная нагрузка и обучение в дистанционном режиме отрицательно повлияли на состояние зрения обучающихся. Миопия и миопический астигматизм составили 71,4 % в структуре аномалий рефракции, выявленной у обследованных школьников.

Ключевые слова: аномалия рефракции, миопия, спазм аккомодации, гиперметропия, цифровизация обучения

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-63-69>

Prevalence and structure of refractive error among schoolchildren in Krasnoyarsk

Tat'yana F. Kochetova^{1✉}, Danil D. Ilyukhin², Vasilii V. Kozlov³

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Scientific and Practical Center "Family", Zheleznogorsk, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract. Every year the number of patients with pathology of the visual organ increases. Refractive errors in ophthalmology occupy a leading position. Schoolchildren and preschool children are among the most vulnerable categories for the development of myopia. **Material and methods:** 1 165 children currently studying in schools of the Krasnoyarsk Territory were examined, a retrospective analysis of 1 335 forms of 026/y from students of the same schools in 2010–2011 was performed. Standard methods of ophthalmological examination were used. The **results** of a comparative analysis of a retrospective sample of 026/y forms for 2010–2011 and a prospective analysis of the results of a survey of schoolchildren performed in 2021–2022 revealed a statistically significant increase in the number of schoolchildren with refractive disorders in all three age groups by 1.9 times (18.1 and 33.6 % respectively). Analysis of the rank structure of refractive disorders brought weak myopia to the first place, degrees, to the second degree hypermetropia of a weak degree and to the third place a spasm of accommodation. **Conclusions:** A large visual load and distance learning negatively affected the state of vision of students. Myopia and myopic astigmatism accounted for 71.4% in the structure of refractive errors detected in the examined schoolchildren.

Keywords: refractive error, myopia, accommodation spasm, hypermetropia, digitalization of learning

В настоящее время во всем мире возрастает нагрузка на зрение. Заболевания органов зрения оказывают большое влияние на здоровье как городского, так и сельского населения. Ежегодно количество больных с аметропией увеличивается, а миопия занимает ведущее положение. По данным некоторых ученых, в 2020 г. у 2,5 млрд человек выявлена миопия разной степени

тяжести. В России и странах Европы заболеваемость миопией за последние 30 лет выросла с 25 до 45 %. К самым уязвимым группам по развитию миопии относятся школьники [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Образование, ориентированное на будущее, входит одним из первых в эпоху цифровизации. Затяжной период пандемии по COVID-19 внес свои коррективы

в процесс трансформации образования. Всем, в том числе образованию, в частности школам, пришлось работать в новой реальности, осваивать цифровые технологии одновременно с учебными программами. Такая ситуация коснулась каждого ученика, каждой семьи. В связи с этим возросла нагрузка на организм ребенка и на зрение в первую очередь. Отрицательное влияние цифровых компьютерных технологий, применяемых при обучении, отмечают многие исследователи [7, 8].

Прогнозы по близорукости для населения неутешительные [1, 8]. Миопия сопровождается такими осложнениями, как синдром сухого глаза (ССГ), обилием астенопических и астенических жалоб, что ухудшает качество жизни, а такие грозные осложнения, как дистрофия сетчатки, ее разрыв и отслойка приводят к инвалидности [1, 8, 9]. На протяжении десятилетий статистика не менялась в сторону уменьшения возникновения миопии. Миопия возросла в 1,7 раза [10, 11]. Неслучайно приказом МЗ РФ от 22.05.2018 г. № 260 была утверждена ведомственная целевая программа, разработанная во исполнение перечня поручений Президента Российской Федерации от 02.12.2017 г. № Пр-2440 (пункт 4). Следовательно, выявление видов нарушений рефракции и сроков ее появления в зависимости от региона проживания, является актуальной проблемой офтальмологии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить состояние зрения школьников, проживающих в Красноярском крае, и особенности нарушений рефракции в постпандемийный период.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Во время обследования использовали комбинированный способ отбора, и метод сплошного обследования. Объектом исследования были дети 1–11-го классов. Охват всех включенных в исследование детей, обучающихся в школе № 17 и лицее «Гармония» г. Железногорска Красноярского края, составил 100 % (1 165 детей). Кроме того, выполнен ретроспективный анализ форм 026/у обучающихся этой же школы за 2010/11 учебный год. Все дети согласно школьным нормативам при анализе данных делились на три возрастных звена: начальное образование – с 1-го по 4-й класс, среднее – с 5-го по 9-й и старшее – с 10-го по 11-й класс. Была составлена комплексная компьютерная программа, для анализа большого массива исследований с дальнейшей математической и статистической обработкой данных, что позволило делать выводы.

Всем учащимся проводили стандартное обследование: визометрию на аппарате Рота по таблице Головина – Сивцева, рефрактометрию, а также офтальмоскопию для оценки состояния глазного дна.

Статистическая обработка имеющихся данных выполнялась в программе статистического анализа IBM SPSS 26.0.

Для описательной статистики использовались относительные показатели, рассчитанные на 100 обследованных в исследуемой группе, их стандартные ошибки, а также интенсивные коэффициенты распространенности

При сравнениях для оценки статистической значимости различий по распространенности использовали критерий χ^2 Пирсона.

Критическим уровнем статистической значимости для отвержения нулевой гипотезы принимался $p = 0,05$ при парных сравнениях и $p = 0,0017$ при сравнении 3 групп (с учетом поправки Бонферрони).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены сравнительные данные обследованных детей с ретроспективной выборкой аналогичных данных по форме 026/у этого лица 10 лет назад. Выявлены статистически значимые различия во всех возрастных группах. Так, если в 2010–2011 гг. нарушения зрения выявлены у 242 детей, то через 10 лет нарушение зрения выявлено у 391 школьника, что в 1,9 раза чаще (33,6 против 18,1 %), причем увеличение количества нарушений зрения статистически значимо выявлено во всех возрастных звеньях. Обращает на себя внимание, что на современном этапе, в связи с расширением цифровизации и введением дистанционного образования, **частота встречаемости аномалий рефракции в начальном звене увеличилась в 2,7 раза – 24,1% (90) по сравнению с 2010/11 уч. г., где нарушения рефракции и аккомодации составляли 8,8 % (35)**. Выявлена выраженная тенденция в сторону увеличения группы детей с нарушениями зрения, обучающихся в современных условиях, среди учащихся среднего звена – 36,3 % (214), а в 2010/11 уч. г. – 20,0 % (141) и среди школьников старшего звена соответственно – 43,1 % (87), в 2010/11 уч. г. – 28,4 % (66). Наши результаты совпадают с данными, полученными в ходе Всероссийской диспансеризации детей за последние 10 лет, где отмечался рост миопии среди детского населения, в том числе и в Красноярском крае [11, 12].

Проспективный анализ состояния зрения выполнили у 1 165 школьников, в возрасте от 6 лет 6 мес. до 17 лет 6 мес. Все дети обучались в режиме дистанционного образования в период пандемии. Карантин из-за пандемии по COVID-19 в г. Железногорске Красноярского края для учеников был полным в течение учебного года.

Анализ ранговой структуры нарушений рефракции среди всех детей вывел на первое место миопию слабой степени, на второе – гиперметропию слабой степени, а спазм аккомодации – на третье место (табл. 2). Статистически значимое ($P < 0,001$) преобладание миопии слабой степени выявлено во всех возрастных звеньях – начальном, среднем и старшем. С увеличением школьного стажа частота встречаемости миопии

слабой степени достоверно возрастает. Так, детей с миопией слабой степени по сравнению с начальным звеном больше как в среднем звене 68,7 % ($P < 0,02$) 46,7 %, так и старшем звене 66,7 % ($P < 0,05$).

Аналогичные процессы происходят с миопией средней и высокой степени. Частота встречаемости миопии средней степени в старшем звене выше в 3,7 раза, чем в начальном (39,6 против 10,69), и в 1,5 раза, чем в среднем звене (39,6 против 27,16). Аналогичные по-

казатели выявлены при анализе состояния зрения детей с миопией высокой степени. Увеличение количества школьников с миопией по мере увеличения сроков обучения отмечено в г. Ижевске, на Европейском севере России и в других регионах России [1, 8, 11, 12]. Все исследователи отмечают увеличение школьников с близорукостью при переходе младших классов в среднее звено обучения и постепенное увеличение количества близоруких детей при переходе от средних классов к выпускным.

Таблица 1

Сравнительная таблица нарушения рефракции и аккомодации среди детей с различным стажем обучения

Школьный стаж	2010–2011 гг.		2021–2022 гг.		P
	Количество детей	Количество детей с нарушениями зрения	Количество детей	Количество детей с нарушениями зрения	
Начальное	398	35 (8,8 ± 1,4)	374	90 (24,1 ± 2,2)	<0,001
Среднее	705	141 (20,0 ± 1,5)	589	214 (36,3 ± 2,0)	<0,001
Старшее	232	66 (28,4 ± 3,0)	202	87 (43,1 ± 3,5)	<0,001
Все школьники	1 335	242 (18,1 ± 1,1)	1165	391 (33,6 ± 1,4)	<0,001

Примечание: P – значимость различий.

Нами было зафиксировано увеличение количества детей с миопией средней и высокой степени в начальном звене школы (табл. 2), что согласуется с прогнозами ученых [1, 13]. Таким образом, можно говорить, что миопия помолодела и этот факт настораживает. Что касается миопии высокой степени, ее доля в структуре нарушений рефракции стабильна и составила 2,6 %. В настоящее время среди школьников снижение зрения происходит за счет усиления рефракции, что не противоречит данным научной литературы [1]. Увеличение аномалий рефракции согласуется с темпами роста миопии в мире, где миопия занимает третье место в структуре инвалидности взрослого [14] и второе место среди детского населения [12]. Детским офтальмологам совместно со школой к группе детей с миопией средней и высо-

кой степени, находящейся на диспансерном учете у офтальмолога, необходимо уделять особой внимание. Создавать и контролировать группы ЛФК, а также особое внимание проявлять к таким детям на уроках труда, заботясь об их безопасности.

Второе и третье место в ранговой структуре заболеваемости занимает гиперметропия. В начальном звене по сравнению со средним звеном, выше удельный вес школьников с гиперметропией слабой степени (16,7 против 8,4 %), как и в сравнении со старшим звеном соответственно (16,7 против 5,7%).

Частота встречаемости детей со спазмом аккомодации выше в 2,2 раза в старшем звене по сравнению со средним звеном (44,55 и 20,37) и незначительно, в 1,2 раза, выше в сравнении с начальным звеном (соответственно 44,55 и 37,43).

Таблица 2

Распространенность и структура нарушений рефракции и аккомодации среди детей с различным стажем обучения, абс. (%); ±m; частота встречаемости

Нарушение рефракции и аккомодации	Начальное	Среднее	Старшее	Всего	P для распространенности
Миопия слабой степени	42 (46,7 ± 5,3) 112,3	147 (68,7 ± 3,2) 249,58	58 (66,7 ± 5,1) 287,13	247 (63,2 ± 2,4) 212,02	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,293$
Миопия средней степени	4 (4,4 ± 2,2) 10,69	16 (7,5 ± 1,8) 27,16	8 (9,2 ± 3,1) 39,6	28 (7,2 ± 1,3) 24,03	$P_{1-2} = 0,081$ $P_{1-3} = 0,020$ $P_{2-3} = 0,374$
Миопия высокой степени	1 (1,1 ± 1,1) 2,67	6 (2,8 ± 1,1) 10,19	3 (3,4 ± 2,0) 14,85	10 (2,6 ± 0,8) 8,58	$P_{1-2} = 0,181$ $P_{1-3} = 0,093$ $P_{2-3} = 0,590$
Миопический астигматизм	2 (2,2 ± 1,6) 5,35	0 (0,0 ± 1,8)	1 (1,1 ± 1,1) 4,95	3 (0,8 ± 0,4) 2,58	$P_{1-2} = 0,076$ $P_{1-3} = 0,950$ $P_{2-3} = 0,088$

Окончание табл. 2

Нарушение рефракции и аккомодации	Начальное	Среднее	Старшее	Всего	<i>P</i> для распространенности
Спазм аккомодации	14 (15,6 ± 3,8) 37,43	12 (5,6 ± 1,6) 20,37	9 (10,3 ± 3,3) 44,55	35 (9,0 ± 1,4) 30,04	$P_{1-2} = 0,111$ $P_{1-3} = 0,677$ $P_{2-3} = 0,625$
Гиперметропия слабой степени	15 (16,7 ± 3,9) 40,11	18 (8,4 ± 1,9) 30,56	5 (5,7 ± 2,5) 24,75	38 (9,7 ± 1,5) 32,62	$P_{1-2} = 0,324$ $P_{1-3} = 0,077$ $P_{2-3} = 0,283$
Гиперметропия средней степени	2 (2,2 ± 1,6) 5,35	4 (1,9 ± 0,9) 6,79	0 (0,0 ± 4,4)	6 (1,5 ± 0,6) 5,15	$P_{1-2} = 0,678$ $P_{1-3} = 0,007$ $P_{2-3} = 0,010$
Гиперметропия высокой степени	1 (1,1 ± 1,1) 2,67	0 (0,0 ± 1,8)	0 (0,0 ± 4,4)	1 (0,3 ± 0,3) 0,86	$P_{1-2} = 0,578$ $P_{1-3} = 0,150$ $P_{2-3} = 0,043$
Гиперметропический астигматизм	5 (5,6 ± 2,4) 13,37	3 (1,4 ± 0,8) 5,09	2 (2,3 ± 1,6) 9,90	10 (2,6 ± 0,8) 8,58	$P_{1-2} = 0,110$ $P_{1-3} = 0,054$ $P_{2-3} = 0,660$
Смешанный астигматизм	4 (4,4 ± 2,2) 10,69	8 (3,7 ± 1,3) 13,58	1 (1,1 ± 1,1) 4,95	13 (3,3 ± 0,9) 11,16	$P_{1-2} = 0,694$ $P_{1-3} = 0,478$ $P_{2-3} = 0,381$
Всего	90 (100)	214 (100)	87 (100)	391 (100)	

Примечание: P_{1-2} – значимость различий между начальным и средним звеном обучения; P_{1-3} – значимость различий между начальным и старшим звеном обучения; P_{2-3} – значимость различий между средним и старшим звеном обучения.

Разделение школьников на группы с впервые выявленным диагнозом показал достоверное ($P < 0,001$) увеличение количества школьников с уже имеющимся диагнозом (табл. 3). С увеличением сроков обучения количество детей с впервые выявленными нарушениями рефракции уменьшается. Отмечено, что уже в начальном звене среди школьников высока встречаемость имеющейся аномалии рефрак-

ции. При этом можно отметить, что статистически значимых различий в количестве детей с впервые выявленной патологией во всех возрастных звеньях не отмечено. В начальном звене доля детей с впервые выявленным диагнозом достаточно высокая, что еще раз подтверждает отрицательное влияние цифровизации и дистантного обучения с первых классов в школах.

Таблица 3

Распределение детей в зависимости от стажа обучения с впервые выявленными и имеющимися нарушениями рефракции, абс. (%), ±*m*, распространенность на 1000 детей

Школьный стаж	Количество обследованных детей	Количество детей с впервые выявленным диагнозом	Количество детей с повторно подтвержденным диагнозом	Распространенность на 1000 детей
Начальное	374	27 (7,2 ± 1,3) 72,2	63 (16,8 ± 1,9) 168,45	240,64
Среднее	589	34 (5,8 ± 1,0) 57,72	180 (30,6 ± 1,9) 305,6	363,33
Старшее	202	14 (6,0 ± 1,8) 69,3	73 (36,1 ± 3,4) 361,39	430,69
Все школьники	1165	75 (6,4 ± 0,5) 64,38	316 (27,1 ± 1,3) 271,25	335,62
<i>P</i> для распространенности	–	$P_{1-2} = 0,368$ $P_{1-3} = 0,898$ $P_{2-3} = 0,552$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,142$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,106$

Представлял интерес анализ нарушения рефракции у школьников первых и выпускных классов. При исследовании рефракции у школьников первых и выпускных классов установлено, что в первых классах впервые выявленные изменения рефракции составили 9,2 %, а уже с имеющимися аномалиями рефракции – 10,5 %, что свидетельствует о том, что изменения рефракции у детей

начинаются еще в дошкольном возрасте. У выпускников различия между впервые выявленными и уже имеющимися изменениями рефракции были статистически значимы 7,2 против 36,1 ($P < 0,001$) (табл. 4). При этом не выявлены статистически значимые различия в количестве детей с впервые выявленной патологией, обучающихся как в первом, так и в одиннадцатом классе.

Зрительная система детей испытывает сильное отрицательное влияние школьного обучения и интенсивную нагрузку особенно в первых классах и выпускных классах школы.

Сравнительный анализ структуры аномалий рефракции у школьников 1-х и 11-х классов показал, что в 1-х классах преобладала гиперметропия и гиперметропический астигматизм, а в 11-м классе – миопия и миопический астигматизм. Происходил сдвиг рефракции в сторону усиления. Разница в спазме аккомодации

может объясняться психологической напряженностью, тревожностью предстоящих экзаменов в 11-х классах, а отсутствие спазма аккомодации в первых классах – лояльным отношением учителей к первоклассникам. Однако большая зрительная нагрузка и дистанционное обучение в связи с длительным карантином по COVID-19 отрицательно повлияли на зрение первоклассников. Как в первых, так и в выпускных классах в структуре нарушения рефракции преобладала миопия слабой степени.

Таблица 4

Нарушения рефракции и аккомодации среди детей 1 и 11 классов, абс. (%), ±m, распространенность

Классы	Количество	Количество детей с нарушениями рефракции	Количество детей с впервые выявленным диагнозом	Количество детей с повторно подтвержденным диагнозом
1	76	15 (19,7 ± 4,6) 197,37	7 (9,2 ± 3,3) 92,11	8 (10,5 ± 3,5) 105,26
11	97	42 (43,3 ± 5,0) 432,99	7 (7,2 ± 2,6) 72,16	35 (36,1 ± 4,9) 360,83
P для распространенности	–	<0,001	0,884	<0,001

В первых классах миопия слабой степени выявлена у (7,9 ± 3,1) % детей, а в старших классах у (26,8 ± 4,5) % детей. Кроме того, у (6,2 ± 2,4) % детей выпускных классов диагностирована миопия средней степени, а у 7 школьников и 97 обследованных выявлен спазм аккомодации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зрительная система испытывает сильное отрицательное влияние школьного обучения и интенсивной компьютерной нагрузки особенно в первых классах. При диспансерном наблюдении детей с глазной патологией в школах необходимо контролировать выполнение рекомендаций, данных офтальмологом, ребенку и его родителям и своевременно направлять их к офтальмологу в поликлинику.

Офтальмологам совместно с преподавателями необходимо разработать адекватные подходы к обучению в возникающих подобных обстоятельствах: например, задания давать письменные без использования компьютеров, через родителей и также использовать другие подходы, исключая работу детей за компьютером.

По всей видимости, данные рекомендации должны разрабатываться индивидуально для каждого учебного заведения и конкретного школьника.

Выводы:

1. Сравнительный анализ нарушений рефракции среди школьников в современных условиях по сравнению с ретроспективной выборкой выявил статистически значимое увеличение нарушений зрения. В начальном звене обучения выявленные нарушения рефракции увеличились в 2,7 раза.

2. В структуре аномалий рефракции у школьников, не зависимо от возраста, преобладала миопия слабой степени. С увеличением школьного стажа частота встречаемости миопии слабой степени увеличивается.

3. Сравнительный анализ структуры аномалий рефракции 1-х и 11-х классов показал, что в первом классе преобладала гиперметропия и гиперметропический астигматизм.

4. Большая зрительная нагрузка и обучение в дистанционном режиме отрицательно повлияло на состояние зрения школьников. Количество детей с нарушением зрения значительно увеличилось, при этом доля миопии и миопического астигматизма составила 71,4 %.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Зеленцов Р.Н., Унгурияну Т.Н., Поскотинова Л.В. Возрастные аспекты заболеваемости миопией на европейском севере России. *Экология человека*. 2022;29(1):19–26.
2. Лантух В.В., Ким Т.Ю., Утюпина К.Ю., Зелинская О.А. Современные аспекты заболеваемости и течения миопии. *Медицина и образование в Сибири*. 2014;3:76.
3. Валетов В.В., Дегтярева Е.И. О некоторых проблемах школьной близорукости. *Вестник Мозырского государственного педагогического университета им. И.П. Шамякина*. 2012;1(34):15–20.
4. Аветисов Э.С. Близорукость. М.: Медицина, 2002. 285 с.
5. Bourne R.R., Stevens G.A., White R.A. et al Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2013;1:339–349.
6. Апрельев А.Е., Пашина Р.В., Караулова Е.С. Оценка распространенности миопии и качества жизни

больных с миопией. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015;10(2):169–171.

7. Кузьменко М.А. Компьютерный зрительный синдром и формирование близорукости у пользователей компьютеров: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.

8. Киреева Н.В., Жаров В.В., Голикова Е.В. Проблема школьной близорукости. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011;14 (133):184–186.

9. Бржеский В.В., Голубев С.Ю., Бржеская И.В., Попов В.Ю. Новые возможности слезозамещающей терапии у больных с синдромом сухого глаза различного генеза. *Офтальмология*. 2019;16(2):244–251.

10. Степанова Е.А., Федорченко А.С., Калгушкин И.В. Возможности медикаментозной коррекции расстройств аккомодации, возникающих у молодых людей, систематически работающих с электронными устройствами. *Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Офтальмология Урала и Сибири: мосты из прошлого в будущее»*. Красноярск, 2017:57–59.

11. Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):8–12.

12. Курганова О.В., Маркова Е.Ю., Безмельничина Л.Ю. и др. Миопия и другие аномалии рефракции у детей в школьном возрасте. *Практическая медицина*. 2018;3(114):106–109.

13. Holden B.A., Fricke T.R., White D.A. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trend from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;23(5):1036–1042.

14. Голобородова Н.Ю., Хисамова Е.В., Левченко Ю.С. Комплексное лечение прогрессирующей миопии у детей и подростков с применением ортокератологической коррекции. *Современные медицинские и информационные технологии в офтальмологии*. Красноярск, 2018:48–50.

REFERENCES

1. Zelencov R.N., Ungurjanu T.N., Poskotinova L.V. Age-related aspects of myopia incidence in the European North of Russia. *Jekologija cheloveka = Human ecology*. 2022;29(1):19–26. (In Russ.).

2. Lantuh V.V., Kim T.Ju., Utjupina K.Ju., Zelinskaja O.A. Modern aspects of the incidence and course of myopia. *Medicina i obrazovanie v Sibiri = Medicine and education in Siberia*. 2014;3:76. (In Russ.).

3. Valetov V.V., Degtjareva E.I. About some problems of school myopia. *Vestnik Mozyrskogo gosudarstvennogo peda-*

gogicheskogo universiteta im. I.P. Shamjakina = Bulletin of Mozyr State Pedagogical University named after I.P. Shamyakin. 2012;1(34):15–20. (In Russ.).

4. Avetisov Je.S. Myopia. Moscow, Medicina Publ., 2002. 285 p. (In Russ.).

5. Bourne R.R., Stevens G.A., White R.A. et al Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2013;1:339–349.

6. Aprelev A.E., Pashinina R.V., Karaulova E.S. Assessment of the prevalence of myopia and the quality of life of patients with myopia. *Medicinskij vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal*. 2015;10(2):169–171. (In Russ.).

7. Kuz'menko M.A. Computer vision syndrome and the formation of myopia in computer users. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2010.

8. Kireeva N.V., Zharov V.V., Golikova E.V. The problem of school myopia. *Vestnik Orenburg State University*. 2011;14(133):184–186. (In Russ.).

9. Brzheskij V.V., Golubev S.Ju., Brzheskaja I.V., Popov V.Ju. New possibilities of tear replacement therapy in patients with dry eye syndrome of various genesis. *Oftal'mologiya = Ophthalmology*. 2019;16(2):244–251. (In Russ.).

10. Stepanova E.A., Fedorchenko A.S., Kalgushkin I.V. The possibilities of drug correction of accommodation disorders that occur in young people who systematically work with electronic devices. *Materialy mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii "Oftal'mologija Urala i Sibiri: mosty iz proshlogo v budushhee" = Materials of the interregional scientific and practical conference "Ophthalmology of the Urals and Siberia: bridges from the past to the future"*. Krasnoyarsk, 2017:57–59. (In Russ.).

11. Neroev V.V. Organization of ophthalmological care for the population of the Russian Federation. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2014;130(6):8–12. (In Russ.).

12. Kurganova O.V., Markova E.Ju., Bezmel'nicyna L.Ju. et al. Myopia and other refractive errors in school-age children. *Prakticheskaja medicina = Practical medicine*. 2018;3(114):106–109. (In Russ.).

13. Holden B.A., Fricke T.R., White D.A. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trend from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, 2016;123(5):1036–1042.

14. Goloborodova N.Ju., Hisamova E.V., Levchenko Ju.S. Complex treatment of progressive myopia in children and adolescents with the use of orthokeratological correction. *Sovremennye medicinskie i informacionnye tehnologii v oftal'mologii = Modern medical and information technology in ophthalmology*. Krasnoyarsk, 2018:48–50. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Т.Ф. Кочетова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии имени профессора М.А. Дмитриева, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; DissovetKrasGMU@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9894-6413>

Д.Д. Илюхин – заместитель директора ООО «Научно-практический центр «Семья», Железногорск, Россия; optic-family@mail.ru

V.V. Kozlov – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения имени Н.А. Семашко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; kvv.doc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2389-3820>

Статья поступила в редакцию 13.01.2023; одобрена после рецензирования 28.04.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

T.F. Kochetova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Ophthalmology named after Professor M.A. Dmitriev, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; DissovetKrasGMU@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9894-6413>

D.D. Ilyukhin – Deputy Director of the Scientific and Practical Center "Family" LLC, Zheleznogorsk, Russia; optic-family@mail.ru

V.V. Kozlov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Public Health and Public Health named after N.A. Semashko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; kvv.doc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2389-3820>

The article was submitted 13.01.2023; approved after reviewing 28.04.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Морфофункциональный статус интерстициальных эндокриноцитов (клеток Лейдига) при преждевременном старении, вызванном темновой депривацией

Лариса Игоревна Кондакова ✉, Светлана Александровна Калашникова,
Людмила Викторовна Полякова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Установлено, что у подопытных крыс происходит уменьшение количества клеток Лейдига, соотношения между активными и неактивными эндокриноцитами и, как следствие, снижение индекса активности его клеток. Проанализировано влияние 30-суточной темновой депривации и 14-суточной коррекции экзогенным мелатонином на стероидогенную способность и морфофункциональное состояние сперматогенного эпителия семенников, интерстициальных эндокриноцитов (клеток Лейдига) белых беспородных самцов крыс 4-месячного возраста. Проведена оценка уровня кортикостерона, тестостерона, белка Клото в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Установлено, что 30-суточная темновая депривация повышает уровень кортикостерона, снижает уровень тестостерона, а также белка Клото в сыворотке крови, являющегося маркером преждевременного старения. Было установлено, что морфологические изменения семенников характеризовались уменьшением толщины сперматогенного эпителия, площади клеток Лейдига и их ядер на 30 сут. темновой депривации. Введение экзогенного мелатонина приводило к частичному восстановлению андрогенеза и сперматогенного эпителия.

Ключевые слова: семенники, интерстициальный эндокриноцит (клетка Лейдига), преждевременное старение, темновая депривация, стресс, мелатонин, белок Клото

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-70-73>

Morphofunctional status of interstitial endocrinocytes (Leydig cells) with premature aging caused by dark deprivation

Larisa I. Kondakova ✉, Svetlana A. Kalashnikova, Lyudmila V. Polyakova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. It was found that in experimental rats there is a decrease in the number of Leydig cells, the ratio between active and inactive endocrinocytes and, as a consequence, a decrease in the activity index of his cells. The effect of 30-day dark deprivation and 14-day correction with exogenous melatonin on the steroidogenic ability and morphofunctional state of the spermatogenic epithelium of the testes, interstitial endocrinocytes (Leydig cells) of white mongrel male rats aged 4 months was analyzed. The level of corticosterone, testosterone, and Clotho protein in blood serum was assessed by enzyme immunoassay. It was found that 30-day dark deprivation increases the level of corticosterone, reduces the level of testosterone and Clotho protein in the blood serum, which is a marker of premature aging. It was found that morphological changes in the testes were characterized by a decrease in the thickness of the spermatogenic epithelium, the area of Leydig cells and their nuclei for 30 days after dark deprivation. The introduction of exogenous melatonin led to a partial restoration of androgenogenesis, the morphofunctional state of the testes: spermatogenic epithelium, Leydig cells.

Keywords: testicles, interstitial endocrinocytes (Leydig cells), premature aging, dark deprivation, stress, melatonin, Klotho protein

Бесплодие или снижение фертильности является глобальной проблемой здравоохранения. Бесплодие встречается у 15 % пар репродуктивного возраста. Мужское бесплодие встречается в 40–50 % всех случаев, при этом его частота по данным Росстата за последние 20 лет выросла в 2 раза. Одной из причин нарушения фертильности и развития бесплодия является воздействие окружающей среды, в частности световое загрязнение, вызванное темновой депривацией, которое приводит к снижению качества спермы, уровня тестостерона [1, 2]. Являясь одним из важнейших андроген-

ных гормонов, тестостерон регулирует фертильность, развитие и поддержание органов мужской репродуктивной системы, половой функции. Источником тестостерона являются клетки Лейдига, секретирующие данный гормон и расположенные в интерстициальной соединительной ткани семенника. Проводимые исследования показывают негативное влияние светового загрязнения на уровень репродуктивных гормонов и функцию сперматозоидов [3, 4]. Однако необходимо проведение дополнительных исследований влияния темновой депривации на выработку тестостерона клетками Лейдига.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить морфофункциональный статус интерстициальных эндокриноцитов (клеток Лейдига) у крыс при преждевременном старении, вызванном темновой депривацией.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 66 беспородных белых крысах-самцах в возрасте 4 мес., полученных из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область). Животные содержались в условиях вивария по 5 особей в клетке (температура 22–24 °С, относительная влажность воздуха 40–50 %) со свободным доступом к воде и пище – гранулированному полнорационному корму (ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Ленинградская область, Россия). Эксперименты проводили в соответствии с правилами лабораторной практики РФ (ГОСТ 33044-2014). Все процедуры с животными проводились в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010. Эксперименты были одобрены локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета (справка № 2022/164 от 25.11.2022).

Животные были рандомно разделены на опытные и контрольные группы. Группа негативного контроля – 24 животных, которые не подвергались темновой депривации и находились при 12-часовом искусственном свето-темновом освещении. Группа позитивного контроля – 26 животных, которые подвергались 30-дневной темновой депривации в условиях постоянного искусственного освещения (300 Люкс). Опытная группа – 16 животных, которые после 30-дневной темновой депривации получали перорально (внутрижелудочно через зонд) в течение 14 суток лечебным курсом мелатонин. Животные групп позитивного и негативного контроля получали перорально (внутрижелудочно через зонд) в течение 14 суток 2%-ю крахмальную слизь.

После проведения эксперимента животных наркотизировали путем однократного внутрибрюшинного введения хлоралгидрата (400 мг/кг) в воде очищенной в объеме 10 мл/кг. Производили забор крови из брюшной аорты крыс для определения содержания в сыворотке мелатонина и белка Клото. После забора крови животные подвергались эвтаназии декапитацией с помощью гильотины (ООО «Открытая наука», Москва, Россия). Для стабилизации крови использовали 3,8%-й водный раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. Полученную сыворотку крови центрифугировали при 3000 об./мин в течение 20 мин. Аликвоты сыворотки крови замораживали и хранили при температуре –20 °С.

Концентрацию мелатонина и белка Клото определяли в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов ELISA Kit For Melatonin (MT), ELISA Kit for Klotho (KL),

ELISA Kit For Testosterone, ELISA Kit for Corticosterone (Cort) производства CLOUD-CLONE CORP (США) на автоматическом микропланшетном фотометре Sunrise TS4TECAN (Tecan Austria GmbH, Австрия).

Для исследования морфологического состояния репродуктивной системы самцов крыс производили забор семенников. Ткань семенников помещали в 10%-й забуференный формалин с последующей автоматизированной гистологической проводкой (Leica TP1020) и окраской гематоксилином и эозином.

Микрофотосъемку гистологических микропрепаратов проводили на микроскопе «Leica DM 1000» (Leica Microsystems GmbH, Германия) с использованием программного комплекса LAS v.4.7. Измеряли линейные и объемные показатели ядер интерстициальных эндокриноцитов. В зависимости от формы клеток и их ядер объемы клеток Лейдига вычисляли по формуле эллипса или шара. Оценивались морфологические особенности клеток Лейдига. В каждом поле зрения измерялись: средняя площадь ядра, клетки и цитоплазмы, а также ядерно-цитоплазматическое отношение клеток Лейдига, площадь интерстиция между канальцами.

Для статистической обработки полученных результатов использовался ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса с апостериорным критерием Данна при помощи программы GraphPad Prism 8.0. Для проверки распределения на нормальность использовали критерий Шапиро – Уилка. Статистически значимыми расценивались изменения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Десинхроноз, вызванный темновой депривацией, является стрессующим фактором, что подтверждается повышением уровня кортикостерона в сыворотке крови крыс на 24,28 % после 30-дневной темновой депривации. 14-дневный курс введения мелатонина привел к относительному снижению уровня кортикостерона на 12,5 %, что свидетельствует о стабилизации постстрессового состояния организма (рис. 1).

Эти изменения способствовали снижению уровня тестостерона в сыворотке крови на 51,4 % ($p < 0,001$), что приводило к нарушению андрогензависимых функций, включая репродуктивную. Введение экзогенного мелатонина в течение 14 сут. привело к повышению уровня тестостерона в сыворотке крови в 1,97 раза (рис. 2).

При гистологическом исследовании семенников после 30-дневной темновой депривации наблюдался отек и увеличение площади интерстициальной ткани между извитыми семенными канальцами, а также визуализировались оптически пустые пространства различной степени выраженности. Обращало на себя внимание полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Клетки Лейдига располагались в основном

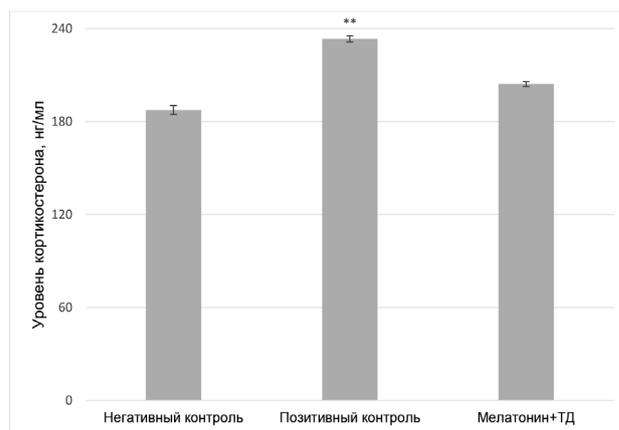
одиночно, изредка группами вокруг кровеносных сосудов между извитыми семенными канальцами. Ядра клеток Лейдига бледно окрашены, круглой или овальной формы. Морфометрическое исследование клеток Лейдига показало достоверное уменьшение их площади и ядер на 26,9 и 21,7 % соответственно, по сравнению с показателем крыс групп негативного контроля ($p < 0,001$).

Введение экзогенного мелатонина в течение 14 сут. привело к частичному восстановлению сперматогенного эпителия, что сопровождалось появлением всех клеточных популяций. Отмечалось увеличение площади клеток Лейдига и их ядер на 14,95 % ($p < 0,001$) и 20,72 % ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с группой позитивного контроля (рис. 3).

Преждевременное старение организма, в том числе и семенников, подтверждается снижением уровня белка Клото в сыворотке крови на 41,4 % у животных после 30-дневной темновой депривации (рис. 4).

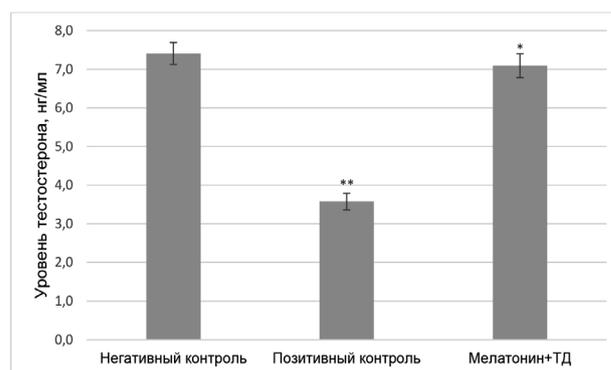
Однако полного восстановления уровня белка Клото в крови у опытных животных, получавших мелатонин, не наблюдалось, значение данного показателя было ниже на 28,4 % по сравнению с таковым у крыс негативного контроля, что было статистически не значимо.

Таким образом, 30-суточная темновая депривация изменяла секрецию кортикостерона и тестостерона, подавляла активность гипофизарно-гонадной оси. Это подтверждалось статистически значимым повышением в сыворотке крови секреции кортикостерона, снижением выработки тестостерона, морфофункциональными изменениями в семенниках. В результате исследования установлено негативное воздействие светового десинхроноза на физиологию клеток Лейдига крыс, что приводило к снижению секреции гормонов и способствовало возникновению дисфункции репродуктивной оси и развитию бесплодия. Десинхроноз может стать важным фактором в развитии состояний, связанных со снижением тестостерона и фертильностью.



** $p < 0,001$ – по отношению к показателю группы животных негативного контроля (ранговый однофакторный анализ Краскела – Уоллиса, критерий Данна)

Рис. 1. Влияние 30-дневной темновой депривации на уровень кортикостерона в сыворотке крови беспородных белых крыс-самцов (свето-темновой цикл 24/0 ч), $M \pm t$



* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – по отношению к показателю группы животных негативного контроля (ранговый однофакторный анализ Краскела – Уоллиса, критерий Данна)

Рис. 2. Влияние 30-дневной темновой депривации на уровень тестостерона в сыворотке крови беспородных белых крыс-самцов (свето-темновой цикл 24/0 ч), $M \pm t$

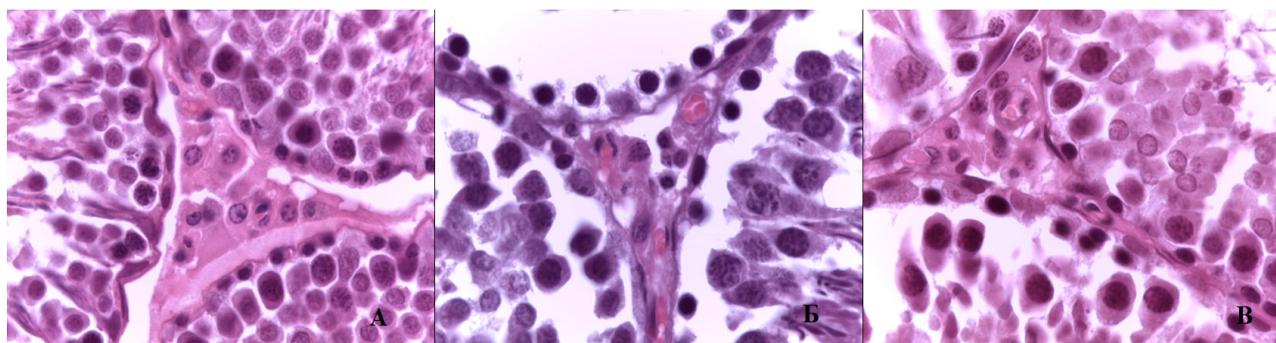
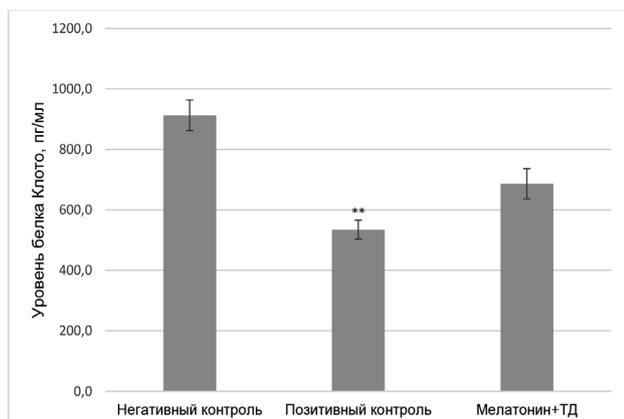


Рис. 3. Срез семенника крысы:

А – негативный контроль, Б – позитивный контроль, В – опытная группа. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 100$



** $p < 0,001$ – по отношению к показателю группы животных негативного контроля (ранговый однофакторный анализ Краскела – Уоллиса, критерий Данна)

Рис. 4. Влияние 30-дневной темновой депривации на уровень белка Клото в сыворотке крови беспородных белых крыс-самцов (свето-темновой цикл 24/0 ч), $M \pm t$

Стимуляция экзогенным мелатонином привела к восстановлению сперматогенного эпителия, структуры клеток Лейдига, что сопровождалось повышением выработки тестостерона. С учетом важности тестостерона в репродукции необходимы дальнейшие исследования для определения темновой депривации на репродуктивную способность, включая влияние на сперматогенез и функциональность сперматозоидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Темновая депривация сопровождается кумулятивным воздействием нарушенной ритмичности выработки различных гормонов, оказывающих воздействие на мужскую репродуктивную систему. Повышение

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

Информация об авторах

Л.И. Кондакова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; larisakondakova@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>

С.А. Калашникова – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kalashnikova-sa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7688-9366>

Л.В. Полякова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; lvpolyakova7@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5349-1435>

Статья поступила в редакцию 09.12.2022; одобрена после рецензирования 09.01.2023; принята к публикации 12.05.2023

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

Information about the authors

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, <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>

S.A. Kalashnikova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kalashnikova-sa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7688-9366>

L.V. Polyakova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; lvpolyakova7@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5349-1435>

The article was submitted 09.12.2022; approved after reviewing 09.01.2023; accepted for publication 12.05.2023

концентрации в сыворотке крови кортикостерона и снижение тестостерона, отражающие активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем организма, являются маркерами стрессорной реакции. Структурные нарушения сперматогенного эпителия, клеток Лейдига демонстрирует чувствительность семенников к световому десинхронозу.

Введение мелатонина приводит к относительной нормализации постстрессового состояния организма, частичному восстановлению андрогенеза, сперматогенного эпителия, клеток Лейдига, что обусловлено его влиянием на нейромедиаторные системы путем воздействия на синхронизацию циркадианных ритмов. Обладая двойным воздействием, как на нейроэндокринную, так и на иммунную системы, мелатонин оптимизирует гомеостаз и осуществляет защиту от стресса через снижения активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Baburski A.Z., Sokanovic S.J., Janjic M.M. et al. Melatonin replacement restores the circadian behavior in adult rat Leydig cells after pinealectomy. *Molecular and cellular endocrinology*. 2015;413:26–35.

2. Pavlovic M.V., Marinkovic D.Z., Andric S.A., Kostic T.S. The cost of the circadian desynchrony on the Leydig cell function. *Scientific reports*. 2022;12(1):15520.

3. Marinkovic D.Z., Medar M.L.J., Becin A.P. et al. Growing Up Under Constant Light: A Challenge to the Endocrine Function of the Leydig Cells. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:653602.

4. Yao Y., Silver R. Mutual Shaping of Circadian Body-Wide Synchronization by the Suprachiasmatic Nucleus and Circulating Steroids. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2022;16:877256.

Особенности продукции интерлейкинов-4, -8, -10 и -18 при нормально протекающей беременности в третьем триместре

А.В. Неклюдова ✉, Э.Б. Белан, М.В. Андреева, С.В. Копань

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В ходе исследования изучен уровень ИЛЛ-4, -8, -10 и -18 у беременных в третьем триместре с нормально протекающей беременностью. В исследование включены 32 беременные (37–42 недели гестации) и 47 небеременных женщин. Показано, что в 3-м триместре беременности снижена продукция ИЛЛ-4, -8, -10, но повышена продукция ИЛ-18. При этом повышено соотношение ИЛ-18/ИЛ-10, но снижено ИЛ-8/ИЛ-18.

Ключевые слова: беременность, интерлейкин-4, интерлейкин-8, интерлейкин-10, интерлейкин-18

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

The features of the production of interleukins-4, -8, -10 and -18 in normal third trimester pregnancy

A.V. Neklyudova ✉, E.B. Belan, M.V. Andreeva, S.V. Kopan

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The serum level of ILL-4, -8, -10, -18 has been studied in 32 healthy women with uncomplicated pregnancy in comparison with nonpregnant women. It has been shown that the decreased production of ILL-4, -8, -10 and IL-8/IL-18 ratio, but increased production of IL-18 and IL-18/IL-10 ratio.

Keywords: pregnancy, interleukin-4, interleukin-8, interleukin-10, interleukin-18

Вынашивание плода требует перестройки организма матери, в том числе иммунологической, с целью преодоления иммунного конфликта между ней и уникальным полуаллогенным плодом [1]. Эта задача решается за счет не только максимальной иммуносупрессии, но и за счет формирования особой формы иммунного ответа – иммунологической толерантности (ИТ) [1, 2, 3], заключающейся во взаимной индуцированной чужеродным антигеном иммунной неответственности. Эти процессы требуют не только локальной перестройки в репродуктивных органах, но и системной перестройки с вовлечением других органов и систем. Нарушение и/или недостаточность ИТ приводит к развитию активного иммунного ответа, в том числе, извращенного, что может приводить со стороны матери к осложненному течению беременности и ее преждевременному прерыванию [2, 4, 5, 6], а со стороны плода – к антенатальному началу формирования патологии у ребенка [7, 8].

Цитокины являются важными факторами, осуществляющими регуляцию иммунного ответа и обеспечивающими взаимосвязь компонентов иммунной системы между собой и с другими органами и тканями [2, 6, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить продукцию ИЛЛ-4, -8, -10 и -18 у женщин в третьем триместре гестации при нормально протекающей беременности.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 32 беременные женщины (1-я группа – основная) в возрасте 18–45 лет с беременностью 37–42 недели, с отсутствием или полной компенсацией экстрагенитальной патологии, отсутствием воспалительных заболеваний, вакцинации, иммуностропных препаратов не менее 3 месяцев, при наличии информированного согласия на участие в исследовании. Группу сравнения (2-я группа) составили 47 небеременных женщин, обратившиеся за консультацией (планирование беременности, планирование контрацепции), не имеющие хронических заболеваний, а также острых воспалительных заболеваний, получения иммуностропных препаратов и вакцинации в течение трех месяцев до обращения.

Определение содержания ИЛЛ-4, -8, -10 и -18 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ЗАО «Вектор-Бест», Россия; фотометр Stat Fax-2200 Awareness Technology, США).

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для количественной характеристики показателей использовали среднее арифметическое значение (M) и среднеквадратическое отклонение (SD) (при нормальном распределении показателя) или медианное значение с интерквартильным размахом (Me [Q1; Q3]) (при

непараметрическом распределении показателя). Для оценки достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента и критерий Краскела – Уоллиса. Для сравнения частот применяли точный критерий Фишера или критерий χ^2 (в зависимости от численности группы). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования приведены в таблице.

Как видно из приведенных данных, продукция изучаемых цитокинов обследованных беременных в 3-м триместре гестации характеризуется снижением продукции ИЛ-4, -8 и -10. Можно предположить, что данный факт связан, как минимум, с системной иммуносупрессивной перестройкой в организме беременной женщины.

ИЛ-4 и ИЛ-10 являются плеiotропными цитокинами, обладающими преимущественно противовоспалительной активностью [9]. Несмотря на существующие представления об ИЛ-4 как цитокине, продуцируемом исключительно Th2-лимфоцитами, его источником при беременности также являются материнская децидуальная оболочка, хориоамниотическая оболочка, клетки трофобласта, клетки эндотелия матери и плода [9]. Мощным индуктором ИЛ-4 является прогестерон. ИЛ-4 усиливает Th2-фенотип иммунного ответа, ингибируя активность Th1-клеток, а также способствуют дифференцировке наивных CD4+ лимфоцитов в Treg-клетки. Таким образом, ИЛ-4 не только опосредует Th2-иммунный ответ, но и играет большую роль в индукции ИТ, необходимой для вынашивания беременности [9]. ИЛ-4 является одним из индукторов ИЛ-10, что, возможно, объясняет снижение продукции последнего, несмотря на его участие в сохранении ИТ [10].

Сывороточный уровень ИЛ-4, -8, -10, -18 у небеременных женщин беременных и у женщин в 3-м триместре

Интерлейкины	Группа 1 беременные пациентки	Группа 2 небеременные пациентки	p
ИЛ-4, Ме [Q1-Q3] пг/мл	2,85 [0–3,86]	2,75 [0–8,4]	0,048
ИЛ-10, Ме [Q1-Q3] пг/мл	3,15 [2,1 –4,21]	15 [6,4–36]	0,000002
ИЛ-18, Ме [Q1-Q3] пг/мл	281,6 [209,46–328,61]	163,4 [89,6–251,6]	0,00006
ИЛ-8, Ме [Q1-Q3] пг/мл	4,16 [2,77–5,56]	7,1 [4,3–13,1]	0,003
ИЛ-4/ ИЛ-10, Ме [Q1-Q3] пг/мл	1,14 [0,62–2,67]	0,82 [0–1,36]	0,025
ИЛ-18/ ИЛ-10, Ме [Q1-Q3] пг/мл	58,73 [0–115,65]	0,51 [0,2–1,6]	0,0007
ИЛ-8/ ИЛ-18, Ме [Q1-Q3] пг/мл	1,17 [0,82–2,19]	2,29 [0,85–28,75]	0,032

ИЛ-10 играет определяющую роль в поддержании гомеостаза, ограничивая преимущественно Th1-иммунный ответ как к своим, так и внешним антигенам. В условиях продолжительной антигенной стимуляции ИЛ-10, который продуцируется различными как иммунными, так и неиммунными клетками, играет важную роль в поддержании иммунной толерантности [10]. Известно, что нарушение в продукции ИЛ-10 на ранних сроках беременности ассоциируется с развитием преэклампсии [5, 11].

Несмотря на снижение продукции ИЛ-4 и -10, их соотношение в группе беременных оказалось достоверно ниже, чем в группе сравнения, что подтверждает повышенную потребность в ИЛ-10 для индивидуальной ИТ при гестации.

ИЛ-18 – плеiotропный провоспалительный цитокин, продуцируемый большим количеством разнообразных клеток и регулирующий механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета, обеспечиваемого Т-лимфоцитами, макрофагами/моноцитами, кератиноцитами, мезенхимальными клетками. Более высокий уровень цитокина определяется при заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением (псориаз, системная красная волчанка, рассеянный склероз, хронические заболевания почек и т. д.). Биологические

эффекты ИЛ-18 связаны, в первую очередь, с индукцией Th1-лимфоцитов, макрофагов, естественных киллеров, В-лимфоцитов, дендритных клеток [6]. В содружестве с ИЛ-12 он подавляет синтез IgE и играет ключевую роль в индукции активности NK-клеток, а с ИЛ-12 и ИЛ-15 способствует образованию NK-клеток памяти. В отсутствие ИЛ-12 ИЛ-18 индуцирует секрецию ИЛ-2 и ИЛ-13, но непосредственно на Th2-клетки влияния не оказывает, но только в небольших количествах IFN- γ . На ранних сроках беременности четырехкратное повышение уровня цитокина ассоциируется с повторными выкидышами [12]. В ряде исследований отмечается связь ИЛ-18 с развитием преэклампсии [13], однако данные являются неоднозначными, что, вероятно, связано с различиями в дизайне исследований. Сравнения с небеременными женщинами в доступной литературе мы не встретили.

В контексте данных, полученных по другим цитокинам, неожиданным явился факт более интенсивной продукции ИЛ-18 у беременных женщин по сравнению с небеременными. Можно предположить, что цитокин вносит вклад в поддержание механизмов, обеспечивающих вынашивание беременности. Есть данные, что ИЛ-18 может принимать участие в поддержании гомеостаза, ограничивая дифференцировку Th17-лимфоцитов

и промотируя Foxp3⁺-клетки и способствует поддержанию ИТ [14]. Возможное участие IL-18 в поддержании ИТ согласуется с более высоким соотношением IL-18/IL-10 у беременных. По-видимому, системная иммуносупрессия при гестации приводит и к снижению синтеза IL-10, не затрагивая при этом синтез IL-18, оставляя возможность скомпенсировать дефект и не допустить ослабления ИТ.

IL-18 обладает плейотропным действием, оказывая как иммуностимулирующий, так и иммуносупрессивный эффект. В рамках данного исследования мы не можем достоверно охарактеризовать основную роль IL-18 при беременности. Однако можно предположить, что он участвует в формировании и поддержании иммунологической толерантности.

IL-8 является поздним провоспалительным цитокином моноцитарно-макрофагального происхождения, с высокой продукцией которого связывается повреждение тканей, вызванное привлечением в очаг нейтрофилов. Многие исследования свидетельствуют о более высокой концентрации IL-8 в сыворотке крови при преэклампсии [13], что согласуется с существующими представлениями о воспалительной природе последней. Учитывая отсутствие симптомов воспаления у женщин, а также поздний срок беременности, не требующий провоспалительной активности организма, достоверно более низкая продукция IL-8 представляется логичной. Более низкое соотношение IL-8/IL-18 у беременных вполне согласуется с приведенными выше данными. Обращает внимание также факт отсутствия высоких значений вышеуказанного показателя у беременных. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами в целом, значения > 3 соотношения IL-8/IL-18 в группе беременных практически не встречаются (1/17 vs 18/45, $p = 0,0145$). Учитывая то, что оба цитокина относятся к провоспалительным [11], остается неясным, у женщин на поздних сроках реализуется другая активность IL-18 или он уходит из-под супрессивных механизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нормально протекающая беременность в третьем триместре характеризуется уменьшением продукции IL-4,-8,-10. При этом супрессия синтеза IL-4 выражена больше, чем IL-10, что, вероятно, обусловлено потребностью в последнем для поддержания ИТ. Роль IL-18 остается при этом неясной, можно предположить его самостоятельное участие в поддержании ИТ, как одного из механизмов вынашивания беременности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ткаченко Л.В., Линченко Н.А., Андреева М.В., Шевцова Е.П. Особенности комплексной прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности

инфекционного генеза. *Вестник волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(1):129–132.

2. Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P.M. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:575197. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197.

3. Тибирькова Е.В., Белан Э.Б., Желтова А.А., Садчикова Т.Л. Роль иммунологической толерантности в поддержании гомеостаза. *Астраханский медицинский журнал*. 2022;4:31–41.

4. Löb S., Ochmann B., Ma Z., Vilsmaier T. The role of Interleukin-18 in recurrent early pregnancy loss. *Journal of Reproductive Immunology*. 2021;148(1):103432. doi: 10.1016/j.jri.2021.103432/

5. Feifei Zhao, Fang Ai, Jie Wu, Xudong Dong. Changes and clinical significance of serum inflammatory factors in the treatment of pregnancy hypertension syndrome with magnesium sulfate combined with nifedipine. *Experimental and therapeutic medicine*. 2020:1796–1802. doi: 10.3892/etm.2020.8863.

6. Raghupathy R. Cytokines and pregnancy complications: modulation for prevention and treatment. *Exploration of Immunology*. 2022;2:414–427. doi: 10.37349/ei.2022.00059.

7. Башкина О.А., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др. Патогенетическая роль инфекционного компонента при лимфаденопатиях у детей в современных условиях. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2004;7:47–51.

8. Белан Э.Б., Гавриков Л.К., Касьянова А.С. и др. Атопический дерматит у детей: перинатальные факторы риска. *Российский аллергологический журнал*. 2012;2:19–22.

9. Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:253. doi: 10.3389/fimmu.2014.00253

10. Mitchell R.E., Hassan M., Burton B.R. et al. IL-4 enhances IL-10 production Th1 cells: implications for Th1 a Th2 regulation. *Scientific Reports*. 2017;7:11315. doi: 10.1038/s41598-017-11803-y.

11. Spence T., Allsopp Ph.J., Yeates A.J. et al. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *Journal of Pregnancy*. 2021. Article ID 6649608. doi: 10.1155/2021/6649608.

12. Ihim S.A., Abubakar S.D., Zian Z. et al. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:919973. doi: 10.3389/fimmu.2022.919973.

13. Mosimann B., Wagner M., Poon L.C.Y. et al. Maternal serum cytokines at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*. 2013;33:823–830.

14. Harrison O.J., Srinivasan N., Pott J. et al. Epithelial-derived IL-18 regulates Th17 cell differentiation and Foxp3⁺ Treg cell function in the intestine. *Mucosal Immunology*. 2015;8(6):1226–1236.

REFERENCES

1. Tkachenko L.V., Linchenko N.A., Andreeva M.V., Shevtsova E.P. Features of the complex pre-gravidary training

of women with the usual miscarriage of infectious genesis. *Vestnik volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = Journal of Volgograd State Medical University. 2022;19(1):129–132. (In Russ.).

2. Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P.M. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:575197. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197.

3. Tibirkova E.V., Belan E.B., Zheltova AA, Sadchikova T.L. The role of immunological tolerance in maintaining homeostasis. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal* = Astrakhan Medical Journal. 2022;4:31–41. (In Russ.).

4. Löb S., Ochmann B., Ma Z., Vilsmaier T. The role of Interleukin-18 in recurrent early pregnancy loss. *Journal of Reproductive Immunology*. 2021;148(1):103432. doi: 10.1016/j.jri.2021.103432.

5. Feifei Zhao, Fang Ai, Jie Wu, Xudong Dong. Changes and clinical significance of serum inflammatory factors in the treatment of pregnancy hypertension syndrome with magnesium sulfate combined with nifedipine. *Experimental and therapeutic medicine*. 2020:1796–1802. doi: 10.3892/etm.2020.8863.

6. Raghupathy R. Cytokines and pregnancy complications: modulation for prevention and treatment. *Exploration of Immunology*. 2022;2:414–427. doi: 10.37349/ei.2022.00059.

7. Bashkina O.A., Aleshkin V.A., Afanasyev S.S. et al. Pathogenetic role of the infectious component in pediatric lymphadenopathies in current settings. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* = Annals of the Russian academy of medical sciences. 2004;7:47–51. (In Russ.).

8. Belan E.B., Gavrikov L.K., Kasyanova A.S. et al. Atopic dermatitis in children: perinatal risk factors. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal* = Russian Journal of Allergy. 2012; 2:19–22. (In Russ.).

9. Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:253. doi: 10.3389/fimmu.2014.00253

10. Mitchell R.E., Hassan M., Burton B.R. et al. IL-4 enhances IL-10 production Th1 cells: implications for Th1 a Th2 regulation. *Scientific Reports*. 2017;7:11315. doi: 10.1038/s41598-017-11803-y.

11. Spence T., Allsopp Ph.J., Yeates A.J. et al. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *Journal of Pregnancy*. 2021. Article ID 6649608. doi: 10.1155/2021/6649608.

12. Ihim S.A., Abubakar S.D., Zian Z. et al. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:919973. doi: 10.3389/fimmu.2022.919973.

13. Mosimann B., Wagner M., Poon L.C.Y. et al. Maternal serum cytokines at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*. 2013;33:823–830.

14. Harrison O.J., Srinivasan N., Pott J. et al. Epithelial-derived IL-18 regulates Th17 cell differentiation and Foxp3⁺ Treg cell function in the intestine. *Mucosal Immunology*. 2015;8(6):1226–1236.

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

Информация об авторах

Анастасия Владимировна Неклюдова – заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; anekludova13@gmail.com

Элеонора Борисовна Белан – профессор, заведующая кафедрой иммунологии и аллергологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; belan.eleonora@yandex.ru.

Маргарита Викторовна Андреева – профессор кафедры акушерства и гинекологии, доктор медицинских наук, профессор специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология», Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vaa1947@yandex.ru

Светлана Викторовна Копань – доцент кафедры акушерства и гинекологии, кандидат медицинских наук специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология», Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sv.kopan@icloud.com

Статья поступила в редакцию 15.02.2023; одобрена после рецензирования 20.03.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Anastasia V. Neklyudova – Correspondence Postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; anekludova13@gmail.com

Eleonora B. Belan – Professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; belan.eleonora@yandex.ru

Margarita V. Andreeva – Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Doctor of Medical Sciences, Professor of specialty 3.1.4. Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vaa1947@yandex.ru

Svetlana V. Kopan – Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Candidate of Medical Sciences, specialty 3.1.4. Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sv.kopan@icloud.com

The article was submitted 15.02.2023; approved after reviewing 20.03.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Влияние нового соединения, проявляющего гипогликемическую активность, на процессы репродукции крыс-самок

Л.И. Бугаева^{1,2}, Т.Д. Денисова^{1,2}✉, И.Н. Тюренков¹, В.И. Петров¹, Н.С. Мелихова¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. В экспериментах, на крысах самках, новое вещество дипиарон с гипогликемической активностью при внутрижелудочном введении в дозах 0,5 и 100 мг/кг с 6-й по 16-й дни беременности не оказывало повреждающего действия на процессы органо- и фетогенеза и не способствовало возникновению уродств и аномалий развития плодов, регистрируемых в антенатальном и постнатальном периоде их развития. При внутрижелудочном введении дипиарона крысам-самкам в дозе 100 мг/кг с 6-го дня беременности и до родов показано, что формирование физического развития потомств крыс в постнатальном периоде соответствует показателям контроля, при этом у них отмечалось повышение темпов прироста массы тела, опережение сроков формирования сенсорно-двигательных рефлексов, активизация двигательного и эмоционального поведения.

Ключевые слова: доклинические исследования, гипогликемическое действие, репродуктивная токсичность, крысы-самки, антенатальный и постнатальный период, органогенез

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-78-82>

Aspects of effect of novel compound exhibiting hypoglycemic activity on female rat reproduction processes

L.I. Bugaeva^{1,2}, T.D. Denisova^{1,2}✉, I.N. Tyurenkov¹, V.I. Petrov¹, N.S. Melikhova¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. In experiments, in female rats, the novel substance dipiarone with hypoglycemic activity when administered intragastrically at doses of 0.5 mg/kg and 100 mg/kg from 6 to 16 days of gestation did not have a damaging effect on the processes of organo- and fetogenesis and did not contribute to the occurrence of deformities and abnormalities in the development of fetuses recorded in the antenatal and postnatal period of their development. Intragastric administration of dipiarone to rats at a dose of 100 mg/kg from 6 days of pregnancy until delivery showed that the formation of physical development of rat offspring in the postnatal period corresponds to the control parameters, while they had an increase in the rate of body weight gain, ahead of the time of formation of sensory-motor reflexes, activation of motor and emotional behavior.

Keywords: preclinical studies, hypoglycemic action, reproductive toxicity, female rats, antenatal and postnatal period, organogenesis

Доклинические исследования новых фармакологических веществ, проявляющих гипогликемическую активность на процессы репродукции, представляют большой интерес и являются актуальными. Новое соединение дипиарон синтезировано ЗАО «ИИХР» Московская обл., г. Химки, Россия. Ранее проведенные исследования [1, 2, 3], показали наличие у него высокой гипогликемической активности и низкой токсичности [4]. При этом было установлено, что терапевтическая эффективность соединения проявляется в дозе 0,5 мг/кг, что составляет 1/800 от ЛД₅₀ [4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать влияние дипиарона на процессы пре- и постнатального развития плодов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 100 конвенциональных белых крысах самках 4-месячного возраста, закупленных в питомнике ГУП НИИГТиП МЗ РФ (г. Волгоград) и прошедших двухнедельный карантин до начала исследования. Содержание животных и проводимых манипуляций проводилось с учетом методических рекомендаций «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» 2012 г. [5] и Межгосударственного стандарта ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Для проведения исследования крысы самки были подразделены на 5 групп по 20 особей в каждой. На первом этапе исследования дипиарон вводили внутрижелудочно крысам самкам с 6-го по 16-й дни беременности в дозах 0,5 мг/кг (опытная 1-я группа) и 100 мг/кг

(опытная 2-я группа). На втором этапе это соединение в дозе 100 мг/кг вводили внутривенно крысам самкам с 6-го дня беременности и до родов (опытная 3-я группа). Крысам самкам контрольных групп (соответственно 1 и 2) в эти же сроки вводили внутривенно дистиллированную воду, которую использовали в качестве растворителя исследуемого соединения.

Первым днем беременности у крыс самок, накануне спаренных с интактными самцами, считали день обнаружения сперматозоидов в вагинальном мазке [5]. Забеременевших самок размещали по одной особи в пластиковые клетки на подстилке из мелких древесных стружек на весь период наблюдений. У этих крыс самок оценивали общее состояние и прирост массы тела. Измерение массы тела у них проводили на первый, шестой, шестнадцатый и двадцатый дни беременности. Вес тела выражали в г, а прирост относительно первого дня – в процентах. На 20-й день беременности крыс самок 1-й и 2-й опытных групп подвергали эктаназии (метод дислокации шейных позвонков) и некропсии, а самок 3-й опытной группы оставляли до родов. При некропсии у беременных крыс самок 1-й и 2-й опытных групп выделяли яичники и рога матки, в которых подсчитывали количество желтых тел беременности, живых и резорбированных плодов, мест имплантаций. На основании полученных результатов рассчитывали эмбриональную гибель. После макроскопического обследования выделенных плодов проводили их взвешивание, измерение краниокаудального размера и определение пола. Затем часть плодов фиксировали

в жидкости Буэна по методу Вильсона для изучения состояния внутренних органов, другую – фиксировали в этаноле 96°, с последующим окрашиванием скелета ализарином, по методу Доусона для изучения состояния скелета [5]. За беременными крысами самками 3-й опытной группы продолжали проводить наблюдения до родоразрешения, а в последующем наблюдения вели за потомством крысят до достижения ими двухмесячного возраста. У развивающихся крысят отмечали: общее состояние, прирост массы тела, параметры формирования физического развития и сенсорно-двигательных рефлексов, а также двигательное и эмоциональное поведение (тест «открытое поле»), способность к обучению и запоминанию (тест «УРПИ») [5].

Полученные данные подвергали статистической обработке в программе Microsoft Excel, с использованием *t* критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам наблюдений первого этапа исследований у крыс самок в 1-й и 2-й опытных группах относительно 1-й контрольной группы не обнаруживалось изменений в общем состоянии и поведении на протяжении всего периода беременности. Прирост массы тела у крыс самок в 1-й опытной группе был положительным и практически соответствовал контрольным показателям. У крыс самок 2-й опытной группы прирост массы тела статистически незначимо снижался в среднем на 22,5 Δ% по сравнению с контролем (табл. 1).

Таблица 1

Влияние дипиарона (внутрижелудочно, 6–16-й дни беременности) на прирост массы тела беременных крыс, г, $M \pm m$ (%)

Периоды измерений, дни	Контрольная группа 1 дистиллированная вода	Опытная группа 1 дипиарон, 0,5 мг/кг	Опытная группа 2 дипиарон, 100 мг/кг
Исход	229,00 ± 6,79	228,6 ± 4,4	227,10 ± 4,76
6	250,90 ± 5,57	249,40 ± 5,68	251,10 ± 6,82
16	290,10 ± 6,99 (26,7)	283,10 ± 5,58 (23,8)	274,20 ± 6,71 (20,7)
20	305,00 ± 7,83	302,80 ± 6,75	294,60 ± 9,13

По результатам проведения некропсии у крыс самок в 1-й опытной группе не обнаружено достоверных изменений, но отмечена тенденция снижения послеимплантационной гибели плодов в 2,3 раза ($p > 0,05$) и числа резорбций относительно контрольных значений (табл. 2). У крыс самок во 2-й опытной группе прослеживалась тенденция увеличения доимплантационной гибели плодов в 3,3 раза ($p < 0,05$), но снижения плодовитости на 34,9 % ($p < 0,05$) и отсутствие послеимплантационной гибели плодов. Наряду с этим необходимо отметить, что у выделенных плодов от самок этих опытных групп относительно контроля прослеживалась тенденция дозозависимого повышения массы тела на 4,8 % ($p > 0,05$) и 9,5 % ($p > 0,05$) соответственно и краниокаудальных

размеров. Также при визуальном обследовании плодов в этих опытных группах не отмечено уродств, аномалий развития и подкожных геморрагий.

Оценивая процессы оксификации скелета у плодов в 1-й и 2-й опытных группах, обнаружили дозозависимую тенденцию увеличения числа оксифицированных точек в области грудины на 6,2 % ($p > 0,05$) и 12,5 % ($p < 0,05$) соответственно и пястных на 3,7 % ($p > 0,05$) и 11,1 % ($p < 0,05$) соответственно по отношению к 1-й контрольной группе. На послойных срезах у этих плодов в опытных группах не зарегистрировано дефектов развития и кровоизлияний во внутренние органы, что может свидетельствовать об отсутствии повреждающего влияния дипиарона на качество антенатального развития плодов.

Таблица 2

**Влияние дипиарона (внутрижелудочно, 6–16-й дни беременности)
на процессы эмбрионального развития плодов, $M \pm t$**

Параметры на одну самку	Контрольная группа 1 дистиллированная вода	Опытная группа 1 дипиарон, 0,5 мг/кг	Опытная группа 2, дипиарон, 100 мг/кг
Желтые тела, абс.	12,60 ± 0,79	12,6 ± 0,6	11,30 ± 0,65
Места имплантаций, абс.	11,20 ± 0,76	10,30 ± 0,52	7,3 ± 0,4*
Резорбции, абс.	0,30 ± 0,15	0,1 ± 0,1	0,20 ± 0,13
Плоды, абс.	10,90 ± 0,62	10,20 ± 0,51	7,10 ± 0,31*
Доимплантационная гибель, %	10,6 ± 3,5	17,60 ± 3,85	35,30 ± 1,07*
Послеимплантационная гибель, %	2,10 ± 1,07	0,90 ± 0,91	2,20 ± 1,48
Размеры, см	3,10 ± 0,02	3,20 ± 0,07	3,20 ± 0,05
Масса, г	2,10 ± 0,12	2,20 ± 0,06	2,30 ± 0,11

* $p < 0,05$ – результаты статистически значимы относительно контрольной группы

Таким образом, из результатов, проведенных на первом этапе исследований, можно предположить, что дипиарон в дозах 0,5 мг/кг и 100 мг/кг при внутрижелудочном введении крысам самкам с 6-й по 16-й дни беременности не оказывает повреждающего влияния на качество пренатального развития плодов, не вызывает у них уродств и аномалий развития.

Учитывая то, что дипиарон, вводимый крысам самкам с 6-го по 16-й дни беременности в дозе 100 мг/кг не оказывает эмбрио- и фетотоксического действия, при этом несколько снижает плодовитость, но способствует повышению массы тела плодов и процессов оссификации скелета, сочли целесообразным на втором этапе исследований это соединение вводить крысам самкам с 6-го дня беременности и до родов в дозе 100 мг/кг.

При проведении второго этапа исследований установлено, что в период молочного вскармливания потомства прирост массы тела крыс самок 3-й опытной группы был практически сопоставим контрольным значениям. При этом различий по особенностям периода гнездования крыс самок перед родами и отношения их к появившемуся потомству не выявлялось. Случаев отказа от вскармливания крысой матерью новорожденных крысят не наблюдалось.

В физическом развитии потомств крыс 3-й опытной группы была отмечена достоверная тенденция большего прироста их массы тела относительно контроля на протяжении всего периода 2-месячных наблюдений (табл. 3).

Наряду с этим у крысят в опытной группе относительно контроля достоверно опережались сроки прорезывания резцов (1,5 дня, $p < 0,05$), открытия глаз (1,7 дня, $p < 0,05$), вагины у самок (7,2 дня, $p < 0,05$), а также сроки формирования зрачкового рефлекса (1,7 дня, $p < 0,05$), избегания обрыва, вы-

званного визуальным стимулом (1,7 дня, $p < 0,05$), рефлекса переворачивания на плоскости (0,3 дня, $p < 0,05$) и в свободном падении (0,7 дня, $p < 0,05$), избегание обрыва (0,1 дня, $p < 0,05$), мышечная сила (1,0 дня, $p < 0,05$), но запаздывали сроки опускания семенников у самцов (0,5 дня, $p < 0,05$) и рефлекса «отрицательный геотаксис» (0,5 дня, $p < 0,05$), тогда как по другим параметрам достоверных различий не обнаружено (табл. 4).

Таблица 3

Масса тела крысят (крысам-матерям дипиарон вводили внутрижелудочно, с 6-го дня беременности по день родов) в постнатальный период развития, $M \pm t$, г

Периоды измерений, дни	Контрольная группа 2 дистиллированная вода	Опытная группа 3 дипиарон, 100 мг/кг
<i>Самцы</i>		
4	8,30 ± 0,18	8,50 ± 0,29
7	10,3 ± 0,2	11,70 ± 0,52*
14	15,10 ± 0,35	22,80 ± 0,42*
21	20,90 ± 0,59	31,50 ± 0,57*
30	30,30 ± 0,55	54,60 ± 0,58*
60	113,80 ± 0,76	152,50 ± 0,66*
<i>Самки</i>		
4	8,40 ± 0,22	8,10 ± 0,27
7	10,40 ± 0,46	11,80 ± 0,30*
14	15,70 ± 0,65	22,90 ± 0,43*
21	21,00 ± 0,57	31,80 ± 0,51*
30	30,10 ± 0,85	53,10 ± 0,43*
60	115,60 ± 0,67	153,1 ± 0,6*

* $p < 0,05$ – результаты статистически значимы относительно контрольной группы.

Таблица 4

Физическое развитие крысят (крысам матерям дипиарон вводили внутрижелудочно, с 6-го дня беременности по день родов) в постнатальный период, $M \pm m$

Параметры, дни	Контрольная группа 2 дистиллированная вода	Опытная группа 3 дипиарон, 100 мг/кг
Отлипание ушной раковины	3,70 ± 0,12	3,60 ± 0,11
Появление волосяного покрова	4,70 ± 0,06	4,60 ± 0,09
Прорезывание резцов	8,50 ± 0,13	7,00 ± 0,09*
Открытие глаз	17,40 ± 0,16	15,70 ± 0,22*
Опускание семенников	26,10 ± 0,05	26,60 ± 0,23*
Открытие вагины	57,60 ± 0,86	50,40 ± 0,88*
Перевоорачивание на плоскости	4,70 ± 0,06	4,40 ± 0,10
Отрицательный геотаксис	6,40 ± 0,06	6,90 ± 0,19*
Избегание обрыва	8,60 ± 0,14	8,50 ± 0,23*
Зрачковый рефлекс	17,40 ± 0,16	15,70 ± 0,21
Избегание обрыва, вызванное визуальным стимулом	17,40 ± 0,16	15,70 ± 0,21
Мышечная сила	19,60 ± 0,14	18,60 ± 0,15
Перевоорачивание в свободном падении	20,10 ± 0,10	19,40 ± 0,13

* $p < 0,05$ – результаты статистически значимы относительно контрольной группы.

В поведенческой активности потомств опытной группы крысят на 20- и 45-дневного возраста (тест «открытое поле»), относительно контроля, установлено увеличение локомоторной (число горизонтальных передвижений, вертикальных стоек) и эмоциональной активностей (акты груминга и дефекаций), но снижение исследовательской активности (заглядывания в напольные отверстия). При изучении формирования памятного следа (тест «УРПИ») у крысят опытной и контрольной групп достоверных различий процессов обучаемости не обнаружено.

Таким образом, из полученных результатов исследований второго этапа можно предположить, что дипиарон при внутрижелудочном введении беременным крысам самкам в дозе 100 мг/кг с 6-го дня беременности и до родов не оказывает повреждающего действия на процессы постнатального развития крысят. При этом у потомств крысят указанное соединение способствует большему приросту массы тела, формированию сенсорно-двигательных рефлексов, активации двигательной и эмоциональной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дипиарон при внутрижелудочном введении беременным крысам в дозах 0,5 и 100 мг/кг в период органогенеза не влияет на их общее состояние и не оказывает эмбрио- и фетотоксического действия, регистрируемого в антенатальный период развития.

Дипиарон в дозах 0,5 и 100 мг/кг, вводимый крысам самкам в период органогенеза не повреждает процессы формирования закладки внутренних органов, не вызывает уродств и аномалий развития, способ-

ствует активизации массы тела плодов и процессов ossификации скелета.

У потомств крыс от самок, получавших дипиарон в дозе 100 мг/кг в период с 6-го дня и до родов, повышается прирост массы тела, ускоряются процессы физического развития и сенсорно-двигательных рефлексов, активизируется двигательное и эмоциональное поведение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Куркин Д.В., Логвинова Е.О., Бакулин Д.А. и др. Эндотелиопротекторные свойства нового агониста рецептора *gpr119* (дипиарон) у животных с хроническим нарушением мозгового кровообращения и экспериментальным сахарным диабетом. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;4:235. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27935>.

2. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В. и др. Агонисты *GPR119* рецепторов: характеристика, физиологическая роль и перспективы использования в терапии сахарного диабета 2 и метаболического синдрома. *Успехи физиологических наук*. 2015;4:28–37.

3. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А. и др. Гипогликемическая активность новых агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;2(83):27–33. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-2-27-33.

4. Бугаева Л.И., Кузубова Е.А., Мальцев М.В. и др. Влияние агониста рецепторов *GPR-119* (соединения *ZB-16*) на сперматогенез и оплодотворяющую функцию крыс-самцов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;3:103–106. doi: 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-103-106.

5. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. 1 ч. М., 2012.

REFERENCES

1. Kurkin D.V., Logvinova E.O., Bakulin D.A. et al. Endothelioprotective properties of a novel gpr119 receptor agonist (dipiarone) in animals with chronic cerebrovascular accident and experimental diabetes mellitus. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2018;4:235. (In Russ.). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27935>.

2. Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Kurkin D.V. et al. GPR119 receptor agonists: characterization, physiological role and prospects for use in the therapy of diabetes mellitus 2 and meta-

bolic syndrome. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in physiological sciences*. 2015;4:28–37. (In Russ.).

3. Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Bakulin D.A. et al. Hypoglycemic activity of novel glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2020;2(83):27–33. (In Russ.). doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-2-27-33.

4. Bugaeva L.I., Kuzubova E.A., Maltsev M.V. et al. The influence of the agonist of receptors GPR-119 (compounds ZB-16) on spermatogenesis and fertilization function of male rats. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;3:103–106. (In Russ.). doi: 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-103-106.

5. Mironov A.N. Guidelines for Preclinical Studies of Medicinal Products. 1 part. Moscow, 2012. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Любовь Ивановна Бугаева – доктор биологических наук, заместитель директора, заведующая лабораторией токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет; Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; li_bugaeva@mail.ru

Татьяна Дмитриевна Денисова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет; Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; tanyadennisova@mail.ru

Иван Николаевич Тюренков – член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии и фармации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fibfuv@mail.ru

Владимир Иванович Петров – академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, директор, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; brain@sprintnet.ru

Наталья Сергеевна Мелихова – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; bugnatasha7@mail.ru

Статья поступила в редакцию 13.01.2023; одобрена после рецензирования 19.04.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Lyubov I. Bugaeva – Doctor of Biological Sciences, Deputy Director, Head of the Toxicology Laboratory, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University; Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; li_bugaeva@mail.ru

Tatiana D. Denisova – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Toxicology, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University; Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; tanyadennisova@mail.ru

Ivan N. Tyurenkov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fibfuv@mail.ru

Vladimir I. Petrov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; brain@sprintnet.ru

Natalia S. Melikhova – Junior Researcher at the Laboratory of Toxicology, Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; bugnatasha7@mail.ru

The article was submitted 13.01.2023; approved after reviewing 19.04.2023; accepted for publication 12.05.2023.

**Влияние стресса, вызванного хронической изоляцией,
на генеративную функцию крыс-самцов****Л.И. Бугаева¹, В.В. Багметова¹✉, М.В. Мальцев^{1,2}, А.В. Кузубов¹, Е.Б. Лаврова¹,
Е.А. Кузубова¹, М.Н. Багметов¹**¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия² Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В исследованиях на белых беспородных половозрелых крысах-самцах 3,5–4-месячного возраста показано, что стресс, вызванный хронической 2-месячной социальной изоляцией, оказывает негативное влияние на половое поведение и отдельные показатели сперматогенеза. Выявлено, что длительная социальная изоляция угнетает половое поведение крыс-самцов: статистически значимо увеличивается латентный период первого эмоционального подхода исследуемого самца к интактной самке, уменьшается суммарное время эмоциональных подходов, время аногенитального обнюхивания самки и количества актов аллогрумминга. При этом хронический изоляционный стресс не оказывает статистически значимого влияния на общее количество сперматозоидов в эякуляте крыс-самцов, но способствует увеличению неподвижных форм сперматозоидов, снижению времени подвижности сперматозоидов и их кислотной резистентности по сравнению с показателями интактных животных.

Ключевые слова: изоляционный стресс, хроническая изоляция, репродукция, половое поведение, сперматогенез, сперматозоиды, спермограмма, крысы-самцы

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках государственного задания «Влияние новых потенциальных психотропных препаратов с поливалентным типом действия на генеративную функцию крыс-самцов в условиях нормы и экспериментальной патологии» от 17.03.2021 № 121032400175-2.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-83-87>**Influence of stress caused by chronic isolation on the reproductive function of male rats****L.I. Bugaeva¹, V.V. Bagmetova¹✉, M.V. Maltsev^{1,2}, A.V. Kuzubov¹, E.B. Lavrova¹,
E.A. Kuzubova¹, M.N. Bagmetov¹**¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia² Volgograd State University, Volgograd, Russia

Abstract. Studies on white outbred 3.5–4-month-old male rats showed that stress caused by chronic 2-month social isolation has a negative impact on reproductive function. A negative effect of long-term social isolation on the sexual behavior of male rats was revealed: a statistically significant increase in the latent period until the first emotional approach to the female, a decrease in the total time of emotional approaches, the time of anogenital sniffing of the female partner, and the number of allogrooming acts. At the same time, chronic isolation stress does not have a statistically significant effect on the total number of spermatozoa in the ejaculate of male rats, but it contributes to an increase in immobile forms, a decrease in the time of spermatozoa motility and their acid resistance compared to intact animals.

Keywords: isolation stress, chronic isolation, reproduction, sexual behavior, spermatogenesis, spermatozoa, spermogram, male rats

Funding. The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of the state task "The effect of new potential psychotropic drugs with a polyvalent type of action on the generative function of male rats under normal and experimental pathology conditions" dated 03/17/2021 No. 121032400175-2.

Социальная изоляция, вызывающая сенсорную депривацию и ограничивающая возможность реализации врожденных и приобретенных паттернов социального поведения, является мощным стресс-фактором как для человека, так и для животных [1, 2, 3, 4]. В литературе встречается много работ, посвященных изучению различных нейрохимических, физиологи-

ческих, морфофункциональных и поведенческих нарушений, вызванных изоляционным стрессом, а также возможности их коррекции [2, 4, 5]. Тем не менее, многие аспекты остаются не в полной мере изученными, в частности влияние хронического изоляционного стресса на процессы репродукции. Нейрофизиологические нарушения, вызванные изоляционным стрессом,

затрагивают не только эмоциональную сферу [1, 2, 5, 6], но и такую сложную форму внутривидового социального поведения, как половое, которое во многом определяет способность к репродукции.

Исследование последствий длительной социальной изоляции имеет существенное прикладное значение. Применительно к человеку изоляционный стресс распространяется на категории лиц, которые находятся в условиях ограниченной социальной среды – в тюрьмах, специнтернатах, поселениях, работающих вахтовым методом на удаленных промышленных объектах и т. п. Применительно к животным, социальная изоляция отмечается у особей, содержащихся вне естественной среды обитания – зоопарках, домашних и других подобных условиях с отсутствием внутривидовых контактов [1, 2]. Кроме того, в клинической картине целого ряда психоневрологических заболеваний доминируют нарушения, а в ряде случаев и утрата межличностных контактов [5]. Актуальности данной проблеме придали пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, во время которой люди во всем мире были вынуждены находиться в условиях длительной социальной изоляции с целью предупреждения распространения данного заболевания [2, 3, 7]. В современных условиях с неуклонно возрастающим использованием дистанционных технологий, служб доставки, различных виртуальных сервисов, возможностей дистанционной работы и обучения социальная изоляция становится неотъемлемой частью социокультурной среды человека [3, 7]. Важно отметить, что контингент людей, попадающих в социальную изоляцию, включает все больше лиц молодого фертильного возраста. В связи с этим высока актуальность изучения особенностей влияния хронической социальной изоляции на процессы репродукции. Полученные данные могут стать основой для создания подходов к поиску и разработке средств коррекции последствий негативного влияния данного состояния на организм.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния стресса, вызванного хронической социальной изоляцией, на генеративную функцию крыс-самцов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в соответствии с ГОСТ Р 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», а также требованиями Директивы 2010/63/еу Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г по охране животных, используемых в научных целях. Эксперименты проводили на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 180–220 г, 3,5–4-месячного возраста, полученных из Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицин-

ских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая» (р.п. Столбовая, Московская обл., Россия).

Крысы были разделены на две группы ($n = 12$ в каждой): «животные интактные» и «животные + стресс». Интактные животные размещались в клетках по 5 особей. Животные группы «животные + стресс» содержались в индивидуальных клетках с полной изоляцией от контактов с другими особями в течение 2 месяцев, что соответствует одному полному циклу сперматогенеза [8].

По окончании двухмесячного периода социальной изоляции у крыс-самцов исследовали состояние сперматогенеза и половое поведение.

Для изучения полового поведения использовали установку SexPov (ООО «НПК Открытая Наука», Москва, Россия, изготовленную по заказу ВолгГМУ). Всех крыс-самцов за 1 сутки до эксперимента предварительно адаптировали к экспериментальной площадке в течение 15 мин. Перед началом наблюдений испытуемого самца помещали в установку на 5 мин. Затем в центр установки подсаживали крысу-самку. Предварительно у крысы-самки определялась фаза эстрального цикла. Для эксперимента использовались только эстрирующие самки. Наблюдения за животными вели в течение 1 ч в полной темноте при инфракрасном освещении, дистанционно при помощи инфракрасных камер наблюдения. В ходе наблюдений фиксировались следующие показатели: латентный период половой активности (время от подсадки самки до первого проявления самцом элементов «ухаживания» облизывания, обнюхивания, груминг); длительность половой активности (общий период времени, затраченное самцом на «ухаживание» за самкой и ее покрытий); число «эмоциональных» подходов самца к самке, а также количество покрытий самцом самку [9].

Для оценки сперматогенеза часть самцов (по 6 особей из каждой группы) подвергали эвтаназии методом декапитации с помощью гильотины (ООО «НПК Открытая Наука», Москва, Россия). На вскрытии выделяли семенники и эпидидимисы, которые макроскопически осматривали и взвешивали, определяли коэффициент массы органов. Из эпидидимисов извлекали семенную жидкость и подсчитывали следующие показатели спермограммы: общее количество сперматозоидов (10^6), а также содержание в них неподвижных форм в абсолютных числах и в процентах, также определяли время подвижности сперматозоидов (в минутах) и кислотную резистентность (pH) [9, 10].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007, (Microsoft, USA), Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., USA). Для проверки распределения на нормальность использовали критерий Шапиро – Уилка. Статистический анализ данных выполняли

с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми расценивались эффекты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований полового поведения крыс-самцов, подвергшихся социальной изоляции в течение 2 месяцев, представлены в табл. 1. Так, у крыс-самцов, подвергшихся хроническому изоляционному стрессу, отмечалось статистически значимое в сравнении с показателем интактных животных увеличение латентного периода до первого эмоционального подхода к самке, при этом суммарное время эмоциональных подходов статистически значимо уменьшалось. Количество эмоциональных подходов к самке у самцов, подвергшихся изоляционному стрессу, имело тенденцию к уменьшению по отношению к показателю группы интактных животных, однако различия не были статистически значимы. Аналогичным образом, у изолированных в течение 2 месяцев крыс-самцов прослеживалась тенденция к увеличению садок без интромиссии ($p > 0,05$) и полное отсутствие садок с интромиссией. Помимо этого, у самцов крыс, находившихся в течение 2 месяцев в условиях изоляционного стресса, отмечалось статистически значимое по отношению к показателю интактных самцов уменьшение времени аногенитального обнюхивания самки партнера и количество актов аллогруминга.

Таблица 1

Влияние стресса, вызванного хронической социальной изоляцией, на половое поведение крыс-самцов

Показатели	Животные интактные	Животные + стресс
Латентный период до первого эмоционального подхода к самке, с	22,67 ± 5,21	46,67 ± 1,08*
Время эмоционального подхода, с	406,7 ± 57,0	367,33 ± 17,45*
Количество эмоциональных подходов	33,67 ± 8,95	22,33 ± 11,19
Количество садок без интромиссии	4,33 ± 1,78	5,67 ± 1,47
Количество садок с интромиссией	2,33 ± 0,82	0 ± 0
Аногенитальное обнюхивание, с	21,33 ± 1,82	12,67 ± 1,71*
Аллогруминг, кол-во	8,33 ± 2,86	1,67 ± 1,08*

* Результаты статистически значимы относительно группы «животные интактные» при $p < 0,05$.

Результаты изучения влияния стресса, вызванного хронической 2-месячной социальной изоляцией, на сперматогенез крыс-самцов представлены в табл. 2. Коэффициенты массы гонад и эпидидимусов у стресси-

рованных крыс-самцов имели тенденцию к увеличению по сравнению с показателями интактных самцов, однако различия не были статистически значимы. Общее количество сперматозоидов у самцов крыс, подвергшихся социальной изоляции, практически не отличалось от показателя интактных животных, однако количество неподвижных форм было статистически значимо больше как в абсолютных, так и в относительных значениях. Кроме того, у длительно социально изолированных крыс-самцов регистрировалось статистически значимое по отношению к показателям интактных животных снижение времени подвижности сперматозоидов и их кислотной резистентности.

Таблица 2

Влияние стресса, вызванного хронической социальной изоляцией, на сперматогенез крыс-самцов

Показатели	Животные интактные	Животные + стресс
Коэффициент массы гонад	0,83 ± 0,12	0,95 ± 0,02
Коэффициент массы эпидидимисов	0,24 ± 0,05	0,32 ± 0,01
Общее количество сперматозоидов, 1×10^6	24,80 ± 1,14	21,83 ± 1,95
Общее количество неподвижных форм, 1×10^6	10,67 ± 0,89	19,00 ± 1,06*
Неподвижные формы, %	43,30 ± 5,68	73,70 ± 5,28*
Время подвижности, с	265,0 ± 24,9	203,0 ± 17,9*
Кислотная резистентность (pH)	5,60 ± 0,35	3,40 ± 0,33*

* Результаты статистически значимы относительно группы «животные интактные» при $p < 0,05$.

Таким образом, у самцов крыс, находившихся в условиях длительной социальной изоляции, снижалась активность полового поведения с самкой партнером, что коррелирует с данными о снижении коммуникативного поведения животных изолянтов [1]. Следует отметить, что в показателях спермограммы самцов, подвергшихся длительной социальной изоляции, общее количество сперматозоидов не имело статистически значимых отличий от показателя интактных самцов крыс, однако количество неподвижных форм статистически значимо возрастало, снижалось время их подвижности и кислотная резистентность, что свидетельствует о негативном влиянии стресса, вызванного хронической социальной изоляцией на генеративную функцию. Одним из доминирующих механизмов негативного влияния стресса на физиологические функции организма можно рассматривать активацию перекисного окисления липидов и снижение активности

антиоксидантных ферментов, что могло послужить причиной нарушений сперматогенеза, повреждения мембран сперматозоидов и угнетения их подвижности [5, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что стресс, вызванный хронической 2-месячной социальной изоляцией, оказывает негативное влияние на генеративную функцию крыс-самцов. Выявлено, что под действием длительной социальной изоляции в половом поведении крыс-самцов: статистически значимо увеличивается латентный период первого эмоционального подхода к самке, уменьшается суммарное время эмоциональных подходов, период времени аногенитального обнюхивания самки партнера и количества актов аллогрумминга. При этом хронический изоляционный стресс не оказывает статистически значимого влияния на общее количество сперматозоидов в эякуляте крыс-самцов, но способствует увеличению неподвижных форм, снижению времени подвижности сперматозоидов и их кислотной резистентности по сравнению с показателями интактных животных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Якушина Н.Д. и др. Влияние антагониста рецепторов кортиколиберина астрессина на агрессию и тревожно-фобические состояния у самцов крыс, выращенных в социальной изоляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(3):38–47.
2. Прохвятилов А.Ю. Воздействие относительной социальной изоляции на психическое состояние как социально-психологическая проблема. *Академический журнал*. 2007; 5:103–113.
3. Хасуев А.Э. Социальная изоляция и самоизоляция человека: социально-философский анализ. *Экономические и гуманитарные исследования регионов*. 2020;2:122–128.
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В., Стрельцов В.Ф. Поведенческие и нейрохимические последствия социальной изоляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2003;2(4):26–44.
5. Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х. «Социальный» стресс как модель оценки эффективности новых стресс-протекторов. *Астраханский медицинский журнал*. 2017; 12(2):23–35.
6. Ясенявская А.Л., Генатуллина Г.Н., Андреева Л.А. и др. Влияние глипролинов на интенсивность перекисного окисления липидов в иммунокомпетентных органах крыс-самцов в условиях информационного стресса. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(2):51–57.
7. Щербакова А.С., Босов М.С., Борисова О.В. Социально-психологические последствия социальной изоляции населения в период пандемии (COVID-19). *Социальная интеграция и развитие этнокультур в евразийском пространстве*. 2020;3(9):262–265.

8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

9. Бугаева Л.И., Кузубова Е.А., Мальцев М.В. и др. Влияние нового производного глутаминовой кислоты (нейроглутам) с антидепрессивной активностью на генеративную функцию крыс-самцов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(3):10–13.

10. Бугаева Л.И., Кузубова Е.А., Мальцев М.В. и др. Влияние агониста рецепторов GPR-119 (соединения ZB-16) на сперматогенез и оплодотворяющую функцию крыс-самцов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;3(75):103–106. doi: 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-103-106.

REFERENCES

1. Lebedev A.A., Pshenichnaya A.G., Yakushina N.D. et al. Effect of corticoliberin a stressin receptor antagonist on aggression and anxiety-phobic states in male rats raised in social isolation. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii = Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2017;15(3):38–47. (In Russ.).
2. Prokhvatilov A.Yu. The impact of relative social isolation on the mental state as a socio-psychological problem. *Akademicheskii zhurnal = Academic Journal*. 2007;5:103–113. (In Russ.).
3. Khasuev A.E. Social isolation and self-isolation of a person: socio-philosophical analysis. *Ekonomicheskie i humanitarnye issledovaniya regionov = Economic and humanitarian studies of the regions*. 2020;2:122–128. (In Russ.).
4. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Rusanovsky V.V., Streltsov V.F. Behavioral and neurochemical consequences of social isolation. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii = Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2003;2(4):26–44. (In Russ.).
5. Ysenyavskaya A.L., Murtaliev V.H. “Social” stress as a model for assessing the effectiveness of new stress protectors. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017;12(2):23–35. (In Russ.).
6. Ysenyavskaya A.L., Genatullina G.N., Andreeva L.A. et al. Effect of gliprolines on the intensity of lipid peroxidation in immunocompetent organs of male rats under informational stress. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):51–57. (In Russ.).
7. Shcherbakova A.S., Bosov M.S., Borisova O.V. Socio-psychological consequences of social isolation of the population during a pandemic (COVID-19). *Sotsial'naya integratsiya i razvitie etnokul'tur v evraziiskom prostranstve = Social integration and development of ethnocultures in the Eurasian space*. 2020;3(9):262–265. (In Russ.).
8. Nonclinical Drug Study Guidelines. PART 1. Moscow, Grif and K Publ., 2012. 944 p. (In Russ.).
9. Bugaeva L.I., Kuzubova E.A., Maltsev M.V. et al. Effect of a novel glutamic acid derivative (neuroglutam) with

antidepressant activity on the generative function of male rats. *Экспериментальная и клиническая фармакология = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017;80(3):10–13. (In Russ.).

10. Bugaeva L.I., Kuzubova E.A., Maltsev M.V. et al. The influence of the agonist of receptors GPR-119 (com-

pounds ZB-16) on spermatogenesis and fertilization function of male rats. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;3:103–106. (In Russ.). doi: 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-103-106.

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

Информация об авторах

Любовь Ивановна Бугаева – доктор биологических наук, старший научный сотрудник по специальности «токсикология», заведующая лабораторией токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; li_bugaeva@mail.ru

Виктория Владимировна Багметова – доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории синтеза инновационных лекарственных средств отдела синтеза и фармтехнологий, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4861-0217>, vvbagmetova@gmail.com

Михаил Васильевич Мальцев – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; m_maltsev_biolog@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3205-6493>

Александр Васильевич Кузубов – прикрепленный для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ аспирантуры лаборатории токсикологии отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; akuzubov@yandex.ru

Елена Борисовна Лаврова – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; elena.lavrova34@mail.ru

Багметов Мирослав Николаевич – кандидат медицинских наук, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; miros1@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 26.02.2023; одобрена после рецензирования 20.04.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Lyubov I. Bugaeva – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher in the specialty "Toxicology", Head of the Laboratory of Toxicology, Scientific Center for Innovative Medicinal Products with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; li_bugaeva@mail.ru

Victoria V. Bagmetova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Synthesis of Innovative Medicines of the Department of Synthesis and Pharmaceutical Technologies, Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vvbagmetova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4861-0217>

Mikhail V. Maltsev – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Toxicology of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; m_maltsev_biolog@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3205-6493>

Kuzubov A. Vasilyevich – attached to prepare a dissertation for the degree of Candidate of Sciences without mastering postgraduate programs of the Laboratory of Toxicology of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; akuzubov@yandex.ru

Elena B. Lavrova – Junior Researcher at the Laboratory of Toxicology of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; elena.lavrova34@mail.ru

Miroslav N. Bagmetov – Candidate of Medical Sciences, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; miros1@rambler.ru

The article was submitted 26.02.2023; approved after reviewing 20.04.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Экспрессия VEGFR-3 в лимфатических сосудах собственной пластинки десны человека с учетом возраста и воспаления

Е.М. Сперанская^{1✉}, Н.Н. Голубцова¹, С.П. Деревянченко², Л.Н. Денисенко²

¹Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

²Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Активация фактора роста эндотелия сосудов VEGFR-3 приводит к пролиферации, дифференцировке и миграции лимфатических эндотелиальных клеток. Роль данного фактора в тканях пародонта в норме и при воспалении требует более подробного изучения. Цель данного исследования: изучить распределение и экспрессию VEGFR-3 в лимфатических сосудах собственной пластинки десны при воспалении и применении диодного лазера у людей молодого и зрелого возраста. Срезы биопсийного материала десны человека изучали иммуногистохимическим методом. В результате исследования было установлено, что у пациентов с условно здоровым пародонтом число лимфатических сосудов зависит от возраста и отличается у молодых пациентов по сравнению с пациентами зрелого возраста в 1,2 раза. Одновременно было установлено, что в контрольных группах подавляющее большинство сосудов не содержит VEGFR-3 или имеет слабую экспрессию рецептора независимо от возраста. Тенденция к VEGFR-3-опосредованному увеличению числа лимфатических сосудов при воспалении наблюдается только в возрасте от 41 до 60 лет, однако интенсивность экспрессии рецептора VEGF 3-го типа при хроническом воспалении десны смещается в сторону увеличения доли сосудов со средней и сильной экспрессией VEGFR-3 в обеих группах. В результате исследования сделаны выводы, что тенденция к изменению числа VEGFR-3-положительных сосудов наблюдается только в воспаленной ткани десны у пациентов после 41 года. Диодный лазер оказывает стимулирующее влияние на VEGFR-3-опосредованную сосудистую циркуляцию у пациентов молодого возраста, в то время как у пациентов зрелого возраста терапия диодным лазером приводит к увеличению доли лимфатических сосудов со средней и сильной экспрессией изученного рецептора, но практически не влияет на число выявляемых сосудов.

Ключевые слова: лимфатические сосуды, VEGFR-3, эндотелий, диодный лазер, пародонтит

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-88-91>

Expression of VEGFR-3 in the lymphatic vessels of the human gum lamina proper within the age and inflammation

Е.М. Speranskaya^{1✉}, N.N. Golubtsova¹, S.P. Derevyanchenko², L.N. Denisenko²

¹Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Activation of vascular endothelial growth factor VEGFR-3 leads to proliferation, differentiation and migration of lymphatic endothelial cells. The role of this factor in periodontal tissues in normal and inflammatory conditions requires extensive study. The purpose of this study: to study the distribution and expression of VEGFR-3 in the lymphatic vessels of the gum lamina proper during inflammation and the use of a diode laser in young and mature people. Slices of human gum biopsy material were studied by immunohistochemical method. As a result of the research, it was found that in the patients with conditionally healthy periodontal tissues, the number of lymphatic vessels depends on the age and differs in young patients compared to mature patients by 1.2 times. Simultaneously, it was found that in the control groups, the majority of vessels do not contain VEGFR-3 or have weak receptor expression regardless of age. The tendency to VEGFR-3-mediated increasing of the number of lymphatic vessels during the inflammation is observed only at the age of 41 to 60, however, the intensity of the expression of the VEGF type 3 receptor in chronic gingival inflammation shifts towards the increasing of the vessels with medium and strong VEGFR-3 expression in both groups. As a result of the study, it was found that the tendency to change the number of VEGFR-3-positive vessels is observed only in inflamed gum tissue in patients after 41. Diode laser has a stimulating effect on VEGFR-3-mediated vascular circulation in young patients, while in mature patients, diode laser therapy leads to increase the part of lymphatic vessels with medium and strong expression of the studied receptor, but practically does not affect on the number of detected vessels.

Keywords: lymphatic vessels, VEGFR-3, endothelium, diode laser, periodontitis

Лимфатическая сосудистая сеть имеет решающее значение в регуляции любой воспалительной реакции. Она влияет на дренирование внесосудистой жидкости,

количество медиаторов воспаления и лейкоцитов [1, 2]. В регуляции нормальных и патологических ангиогенных процессов задействовано семейство VEGF.

Считается, что VEGFR-1 и VEGFR-2 экспрессируются преимущественно на эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, а VEGFR-3 преимущественно на лимфатических эндотелиальных клетках [3]. Также известно, что VEGFR-3 может выявляться в эндотелии кровеносных сосудов, преимущественно в фенестрированном эндотелии. Есть мнение, что около 30 % капилляров десны относится к фенестрированным [3, 4]. Активация VEGFR-3 приводит к пролиферации, дифференцировке и миграции лимфатических эндотелиоцитов [4]. Однако роль данного фактора в тканях пародонта в норме и при воспалении до конца не изучена [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить распределение и экспрессию VEGFR-3 в лимфатических сосудах собственной пластинки десны при воспалении и применении диодного лазера у людей молодого и зрелого возраста.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования служил биопсийный материал десны человека $0,3 \times 0,3$ см, полученный по пародонтологическим, хирургическим, ортопедическим и ортодонтическим показаниям. Пациенты были распределены на 2 группы.

В группу I (группа молодого возраста) были включены пациенты 20–40 лет. Данная группа, в свою очередь, была разделена на следующие подгруппы: контрольная группа 1 – пациенты с клинически здоровым пародонтом; группа с воспалением пародонта 1 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой/средней степени тяжести; группа после лазеротерапии 1 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом после терапии диодным лазером.

Во II группу (группа среднего возраста) были включены пациенты от 41 до 60 лет и также разделены на подгруппы: контрольная группа 2 – пациенты с клинически здоровым пародонтом; группа с воспалением пародонта 2 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой/средней степени тяжести; группа после лазеротерапии 2 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом после терапии диодным лазером.

Для обнаружения VEGFR-3 – положительных эндотелиоцитов в качестве первых антител использовали кроличьи антитела против антигена VEGFR-3 (Thermo Scientific, США). Продукт реакции окрашивался в коричневый цвет. Срезы докрашивали гематоксилином.

Количественную оценку результатов исследования проводили с использованием светового микроскопа Nikon Eclipse E200 с цифровой камерой Nikon DS-Fi3, персонального компьютера с операционной системой Windows 10 и программы SigmaScanPro 5.0 (SPSS Inc., США) [6]. В полученных снимках вычисляли площадь сфотографированных участков

и подсчитывали число иммунопозитивных сосудов на 1 мм^2 . Также оценивали интенсивность экспрессии VEGFR-3 в эндотелиоцитах по следующей шкале: 0 – без окрашивания, 1 – слабое окрашивание (светло-коричневый цвет), 2 – средняя интенсивность окрашивания (коричневый цвет), 3 – сильное окрашивание (темно-коричневый цвет) [7].

Ввод данных и описательный анализ выполняли с использованием статистической программы Statistical10 и Microsoft Excel 2010. В каждой группе рассчитывали средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m). Достоверность влияния возраста, воспаления и лазера на исследуемые параметры десны оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA-тест), метода линейной регрессии, непараметрического рангового корреляционного анализа Спирмена [8].

Проведение исследования одобрено этическим комитетом медицинского факультета Чувашского государственного университета имени И. Н. Ульянова (протокол № 20/06 от 16.06.2020 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфатические сосуды были выявлены в собственной пластинке десны во всех исследуемых группах. VEGFR-3-положительно окрашенные эндотелиоциты имели коричневый цвет, но отличались интенсивностью окрашивания.

В контрольной группе 1 (20–40 лет) и контрольной группе 2 (41–60 лет) без признаков воспаления выявлялось (2091 ± 230) и $(1809,15 \pm 125,55)$ лимфатических сосудов на 1 мм^2 ткани собственной пластинки десны с положительным окрашиванием на VEGFR-3 соответственно. При этом большинство сосудов характеризовались слабой интенсивностью экспрессии VEGFR-3 независимо от возраста (рис.).

Образцы десны пациентов из группы с воспалением пародонта 1 (20–40 лет) не отличались по параметру содержания VEGFR-3-положительных сосудов от контрольной группы 1 (20–40 лет) без воспаления. Можно отметить, что сосуды были распределены равномерно по собственной пластинке, но имели разный диаметр. При этом уменьшалось число сосудов с неокрашенным эндотелием и увеличивалось число лимфатических сосудов со средней экспрессией VEGFR-3 (рис.).

В группе после лазеротерапии 1 было выявлено $(2800,66 \pm 329,51)$ лимфатических сосудов на 1 мм^2 ткани десны положительно окрашенных на VEGFR-3, что в 1,4 раза больше, чем в группе с воспалением пародонта 1 (20–40 лет). Таким образом, мы наблюдали уменьшение числа VEGFR-3-положительных сосудов после терапии диодным лазером.

В группе с воспалением пародонта 2 (41–60 лет) число сосудов с положительным окрашиванием на

VEGFR-3 в 1,2 раза превышало значения контрольной группы 2 (41–60 лет). Однако, по сравнению с молодыми пациентами, в срезах десны в равной степени были представлены лимфатические сосуды со слабой, средней и сильной интенсивностью экспрессии VEGFR-3 (рис.).

В образцах десны пациентов группы после лазеротерапии 2 наблюдалось уменьшение количества лимфатических сосудов в собственной пластинке. При подсчете было выявлено ($1901,5 \pm 156,83$) лимфатических сосудов на 1 мм^2 соединительнотканного слоя десны. Таким образом, эффект от воздействия диодного лазера на ткани десны отличался у пациентов молодого и зрелого возраста.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA-тест) методом парных сравнений внутри I группы пациентов молодого возраста выявлено статистически значимое ($p = 0,018$) различие между имеющимися подгруппами. Так, группа после лазеротерапии 1 отличалась от контрольной группы 1 на 34 %. Различие между группой с воспалением пародонта 1 и контрольной группой 1 составила 3,6 %.

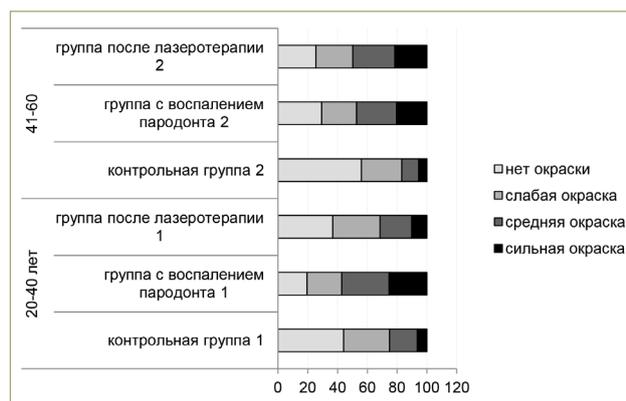


Рис. Интенсивность экспрессии VEGFR-3 в эндотелиоцитах лимфатических сосудов собственной пластинки десны человека у пациентов в возрасте от 20 до 40 лет и пациентов в возрасте от 41 до 60 лет; $p < 0,05$ – дисперсионный анализ. По оси абсцисс – интенсивность экспрессии VEGFR-3 в усл.ед., по оси ординат – распределение лимфатических сосудов в соответствии с интенсивностью экспрессии VEGFR-3

Во II исследуемой группе (40–60 лет) при проведении однофакторного дисперсионного анализа статистически достоверных различий не выявлено ($p = 2,47$), но при графическом изображении совокупности переменных исследуемых подгрупп определяется увеличение числа лимфатических сосудов при хроническом пародонтите на уровне тенденции.

Корреляционный анализ выявил умеренную положительную взаимосвязь между увеличением доли лимфатических сосудов с сильной экспрессией VEGFR-3

после лазеротерапии по сравнению с воспаленным пародонтом в группе пациентов молодого возраста (группа I) ($r = +0,4$; $p < 0,05$). Также установлена слабая положительная взаимосвязь между возрастом и увеличением доли лимфатических сосудов с сильной экспрессией VEGFR-3 ($r = +0,19$; $p < 0,05$) между группой с воспалением пародонта 1 (20–40 лет) и группой с воспалением пародонта 2 (41–60 лет). Во II группе исследования (41–60 лет) установлена слабая корреляционная взаимосвязь между увеличением доли лимфатических сосудов с сильной экспрессией VEGFR-3 после лазеротерапии (группа после лазеротерапии 2) по сравнению с группой с воспаленным пародонтом 2 ($r = +0,14$; $p < 0,05$). Таким образом, по результатам исследования все параметры (возраст, хроническое воспаление пародонта, воздействие диодного лазерного излучения) оказывают влияние на интенсивность экспрессии VEGFR-3 в лимфатических сосудах собственной пластинки десны ($p < 0,05$).

Терапевтическое действие диодного лазера, подавляющего воспалительный процесс в тканях пародонта [9] коррелирует со статистически достоверным увеличением числа лимфатических сосудов у пациентов от 20 до 40 лет, что, учитывая благоприятные эффекты активации лимфатических сосудов при воспалении, является морфологической основой увеличения оттока тканевой жидкости и уменьшения отека [1]. Кроме того, VEGF способствует хемотаксису макрофагов и миграции фибробластов [10], которые необходимы для реализации местной иммуно-воспалительной реакции и инициации регенерации соединительнотканых структур пародонта, восстановления микроциркуляции, способствующего нормализации эпителиально-мезенхимального взаимодействия в десне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Содержание лимфатических сосудов с положительным окрашиванием на VEGFR-3 в соединительнотканном слое здоровой десны имеет отличия в возрастном аспекте. Тенденция к изменению числа VEGFR-3-положительных сосудов наблюдается только в воспаленной ткани десны у пациентов после 41 года. Диодный лазер оказывает стимулирующее влияние на VEGFR-3-опосредованную сосудистую циркуляцию у пациентов молодого возраста, в то время как у пациентов зрелого возраста терапия диодным лазером приводит к увеличению доли лимфатических сосудов со средней и сильной экспрессией изученного рецептора, но практически не влияет на число выявляемых сосудов.

REFERENCES

1. Chakraborty A., Scogin C.K., Rizwan K. et al. Characterizing Lymphangiogenesis and Concurrent Inflammation in Adipose Tissue in Response to VEGF-D. *Frontiers in physiology*. 2020;11:363. URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00363>

2. Schwager S., Detmar M. Inflammation and Lymphatic Function. *Frontiers in immunology*. 2019;10: 308. URL <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00308>.
3. Heinolainen K., Karaman S., D'Amico G. et al. VEGFR3 Modulates Vascular Permeability by Controlling VEGF/VEGFR2 Signaling. *Circulation research*. 2017;120(9): 1414–1425. URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310477>.
4. Dieterich L.C., Ducoli L., Shin J.W. et al. Distinct transcriptional responses of lymphatic endothelial cells to VEGFR-3 and VEGFR-2 stimulation. *Scientific data*. 2017;4: 170106. URL: <https://doi.org/10.1038/sdata.2017.106>.
5. Vasconcelos R.C., Costa A., Freitas R. et al. Immunoexpression of HIF-1 α and VEGF in Periodontal Disease and Healthy Gingival Tissues. *Brazilian dental journal*. 2016; 27(2):117–122.
6. Gunin A.G., Petrov V.V., Golubtzova N.N. et al. Age-related changes in angiogenesis in human dermis. *Experimental gerontology*. 2014;55:143–151. URL: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.04.010>.
7. Jalayer Naderi N., Semyari H., Hemmati R. The Effect of Smoking on Mast Cells Density and Angiogenesis in Chronic Periodontitis. *Iranian journal of pathology*. 2017;12(4):384–391.
8. Emecen-Huja P., Eubank T. D., Shapiro V., et al. Peri-implant versus periodontal wound healing. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(8):816–824. URL: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12127>.
9. Choung H.W., Lee S.H., Ham A.R. et al. Effectiveness of Low-Level Laser Therapy with a 915 Nm Wavelength Diode Laser on the Healing of Intraoral Mucosal Wound: An Animal Study and a Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Medicina (Kaunas)*. 2019;24;55(8):405. doi: 10.3390/medicina55080405.
10. Pitzurra L., Jansen D.C., de Vries T.J. et al. Effects of L-PRF and A-PRF+ on periodontal fibroblasts in in vitro wound healing experiments. *Journal of periodontal research*. 2020;55(2):287–295.

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

Информация об авторах

Екатерина Михайловна Сперанская – старший преподаватель кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия; katerina_dumspirospero@mail.ru

Наталья Николаевна Голубцова – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия; golubnata@list.ru

Светлана Павловна Деревянченко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; svetka62@yandex.ru

Лариса Николаевна Денисенко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; larimari@list.ru

Статья поступила в редакцию 11.03.2023; одобрена после рецензирования 14.04.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Ekaterina M. Speranskaya – Senior Lecturer of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia; katerina_dumspirospero@mail.ru

Natalia N. Golubtsova – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia; golubnata@list.ru

Svetlana P. Derevyanchenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; svetka62@yandex.ru

Larisa N. Denisenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; larimari@list.ru

The article was submitted 11.03.2023; approved after reviewing 14.04.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Влияние периимплантных мягких тканей на стабильность крестальной кости в области дентальных имплантатов

Елена Николаевна Ярыгина, Василий Сергеевич Попков, Андрей Евгеньевич Кривенцев 

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Достижение стабильности костной ткани в области дентальных имплантатов по-прежнему является наиболее актуальной и до конца нерешенной проблемой в имплантологической практике. Современные представления о биологических принципах строения и функционирования тканей периимплантной зоны являются одними из наиболее значимых факторов обеспечения стабильности крестальной костной ткани. Мягкотканый компонент, составляющий основу биологического комплекса на границе раздела имплантат – супраструктура, играет ключевую роль в защите платформы имплантата от процессов резорбции нефизиологического характера.

Ключевые слова: дентальные имплантаты, мягкотканная аугментация, периимплантные мягкие ткани, хирургический протокол

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-92-95>

The effect of peri-implant soft tissues on the stability of the sacral bone in the area of dental implants

Elena N. Yarygina, Vasily S. Popkov, Andrey E. Kriventsev 

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Achieving the stability of bone tissue in the field of dental implants is still the most urgent and completely unsolved problem in implantological practice. Modern ideas about the biological principles of the structure and functioning of the tissues of the periimplant zone are one of the most significant factors in ensuring the stability of the crestal bone tissue. The soft-tissue component that forms the basis of the biological complex at the implant-suprastructure interface plays a key role in protecting the implant platform from non-physiological resorption processes.

Keywords: dental implants, soft tissue augmentation, peri-implant soft tissues, surgical protocol

Как и в области зубов, эпителий борозды вокруг имплантатов не является кератинизированным, но переходит в кератинизированный эпителий на поверхности гребня в области десневого края. Эпителий борозды считается первой линией защиты подлежащих тканей от микробной инвазии. Эпителий фиксируется на поверхности имплантата и абатмента посредством гемидесмосом, формируя прикрепление от дна борозды до границы с соединительной тканью. Такой эпителий называется прикрепленным, или эпителием прикрепления. Толщина слоя прикрепленного эпителия на поверхности имплантата составляет лишь 0,04 мм, и в своей апикальной части он представлен всего несколькими слоями клеток (базальным и зернистым). Кнаружи и апикальнее от прикрепленного эпителия находится соединительная ткань с содержащимися в ней кровеносными сосудами. Нужно отметить, что соединительная ткань в области имплантатов характеризуется меньшей клеточной составляющей и относительно бедным

кровоснабжением, но она богаче коллагеновыми волокнами и фибробластами по сравнению с соединительной тканью в области зубов [1].

Сведения о толщине соединительнотканного слоя в области имплантатов у разных авторов отличаются, но в среднем говорят о 1–1,5 мм, что примерно соответствует этому показателю в области зубов.

В ответ на микробную инвазию воспалительные клетки мигрируют в направлении прикрепленного эпителия, что подтверждает участие структур биологической ширины в защите подлежащих тканей.

Иными словами, толщина мягких тканей по краю гребня является субстратом, формирующим биологическую ширину и обеспечивающим защиту подлежащей кости.

Таким образом, чем толще мягкие ткани по краю гребня, тем выше вероятность образования широкого прикрепления, а чем шире прикрепление, тем лучше прогноз имплантата [2].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние периимплантных мягких тканей для обеспечения стабильности крестальной костной ткани. Произвести анализ клинического случая, с целью установления наиболее оптимального варианта хирургического протокола процедур мягкотканной аугментации, а также определения ее роли в имплантологической практике.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании метода описательной статистики произведен ручной поиск, а также анализ баз данных (PubMed, ScienceResearch, OpenDoar, Elsevier) отечественных и иностранных рецензируемых публикаций, имеющих отношение к вопросу обзора. В обзор включались про- и ретроспективные исследования, связанные с изучением роли мягких тканей периимплантной зоны в обеспечении стабильности крестальной костной ткани в области дентальных имплантатов, а также феномена физиологической резорбции с целью формирования тканей биологической ширины. Глубина поиска – 20 лет. На базе стоматологической поликлиники ВолгГМУ произведены наблюдение и анализ клинического случая установки одиночного дентального имплантата в области зуба 3.6, одновременно с процедурой мягкотканной аугментации, для компенсации мягкотканного коллапса периимплантной зоны.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, при описании феномена резорбции костной ткани в области платформы дентального имплантата, происходящей с наибольшей активностью в течение первого года после присоединения супраструктуры, чаще всего встречается классическое представление, выдвинутое Альбрехтссоном, – потеря кости до 1,5 мм в течение года после протезирования, с последующей утратой 0,2 мм в год считается нормальной. Расширение понимания роли биологических закономерностей тканей околоимплантной зоны, а также современные конструктивные особенности имплантатов и протетических компонентов позволяют опровергнуть данное утверждение. Множественные технологические исследования, проведенные за десятки лет существования имплантологической концепции лечения, выявляют отсутствие возможности обеспечения герметичности соединения протетических компонентов с платформой дентального имплантата. Наличие микрозазора является одним из основных конструктивных факторов, инициирующих процессы резорбтивно-дегенеративного характера в крестальной костной ткани. Такое влияние обусловлено тем, что микрозазор служит триггерным фактором микробной контаминации зоны соединения, а также обуславливает микроподвижность абатмента, реализующего травматиче-

ское воздействие на костную ткань. По данным Капо и соавт., горизонтальная погрешность между имплантатом и абатментом варьирует в пределах 75–103 мкм, в то время как вертикальное несоответствие составляет 0–11 мкм. Экспериментальные исследования показали, что наличие данного зазора может провоцировать микробную контаминацию зоны соединения, с последующим формированием микробной биопленки, обеспечивающей каскад патологических изменений периимплантных тканей. Для компенсации существующей проблемы был разработан принцип переключения платформ, действующий как в горизонтальном, так и вертикальном направлениях. Многочисленные исследования подтверждают значимость данного технологического решения в обеспечении стабильности костной ткани. В проспективном исследовании Canullo и соавт. разница ремоделиции костной ткани в контрольной группе с испытуемой составляла ($0,67 \pm 0,18$) мм. Кроме того, была отмечена строгая корреляция в выраженности эффекта оптимизации костной резорбции с диаметром используемой платформы имплантата и супраструктуры [1, 3, 4].

Ключевыми биологическими принципами, играющими значимую роль в обеспечении стабильности тканей в области дентальных имплантатов, являются количественные и качественные характеристики физиологически обусловленного периимплантного мягкотканного комплекса. Согласно данным литературы, биологическая ширина представляет собой феномен физиологической резорбции, обусловленный процессами, происходящими после присоединения супраструктуры. Listgarden и соавт. выделяют три типа тканей, формирующих комплекс мягкотканной площади контакта в области дентальных имплантатов: эпителий борозды, эпителий прикрепления и соединительная ткань. Согласно данным Berglundh и соавт. средний срок формирования данного комплекса составляет 6 недель. Множественные исследования *in vivo* позволили определить биологическую роль каждого компонента тканей биологической ширины. Исследования Linkevicius и Puisys позволили установить наличие адгезионно-подобной связи барьерного эпителия площади прикрепления с поверхностью супраструктуры, подобное соединение, выявляемое как *in vivo*, так и *in vitro*, позволяет периимплантным мягким тканям противодействовать процессам микробной контаминации из области десневой борозды и локализовать явления лейкоцитарной воспалительной инфильтрации от участков костной ткани. Кроме того, по данным морфометрических исследований, состав соединительно-тканного кольца в области платформы имплантатов аналогичный рубцовой ткани обеспечивает механическую стабильность тканей периимплантной зоны [2].

Большинство авторов сходятся во мнениях, что перечисленные бионические принципы всегда характерны

для околоимплантных тканей. Linkevicius и соавт. установили, что исходный дефицит вертикального объема десны сопровождался неконтролируемой резорбцией костной ткани, в силу формирования тканей биологической ширины. Авторами было установлено, что, если исходная толщина тканей составляет 2 мм или менее, может произойти потеря костной ткани до 1,45 мм. Таким образом для соблюдения биологических закономерностей, обеспечивающих защитно-адаптационные механизмы периимплантной зоны, наиболее оптимальным протоколом является размещение имплантатов со смещением платформы субкостально, с целью рационального формирования биологической ширины и уменьшения предельной потери кости [3, 5].

На базе стоматологической поликлиники ВолгГМУ было реализовано оперативное лечение и последующее наблюдение и анализ клинического случая по замещению включенного дефекта зубного ряда с использованием конструкции с опорой на дентальный имплантат. За 4 месяца до планируемой имплантации пациенту М., 25 лет, было произведено атравматичное удаление зуба 3.6, ввиду пе-

риапикального деструктивного процесса, потери ферулла твердых тканей маргинальной зоны. В области лунки был помещен коллагеновый матрикс Parasorb, использованы наводящие Z-образные швы Гликолон 5.0. Перед установкой дентального имплантата было визуализировано проявление дефицита и коллапса мягких тканей в участке адентии при удовлетворительных костных условиях для проведения имплантации (рис. 1).

В ходе операции был реализован комбинированный лоскут, с расщепленной частью в апроксимальных и апикальных участках, с целью создания оптимальных условий для кератинизации, реваскуляризации и созревания используемого соединительно-тканного трансплантата. Платформа дентального имплантата (Osstem 4,5/10) спозиционирована субкостально на 3 мм с целью компенсации вертикального дефицита мягких тканей для формирования биологической ширины (рис. 2).

Процедура мягкотканной аугментации была произведена с использованием деспителизированного соединительно-тканного трансплантата с области нёба (рис. 3).



Рис. 1. Дефицит и коллапс мягких тканей в области отсутствующего 3.6 зуба



Рис. 2. Субкостальное позиционирование платформы дентального имплантата

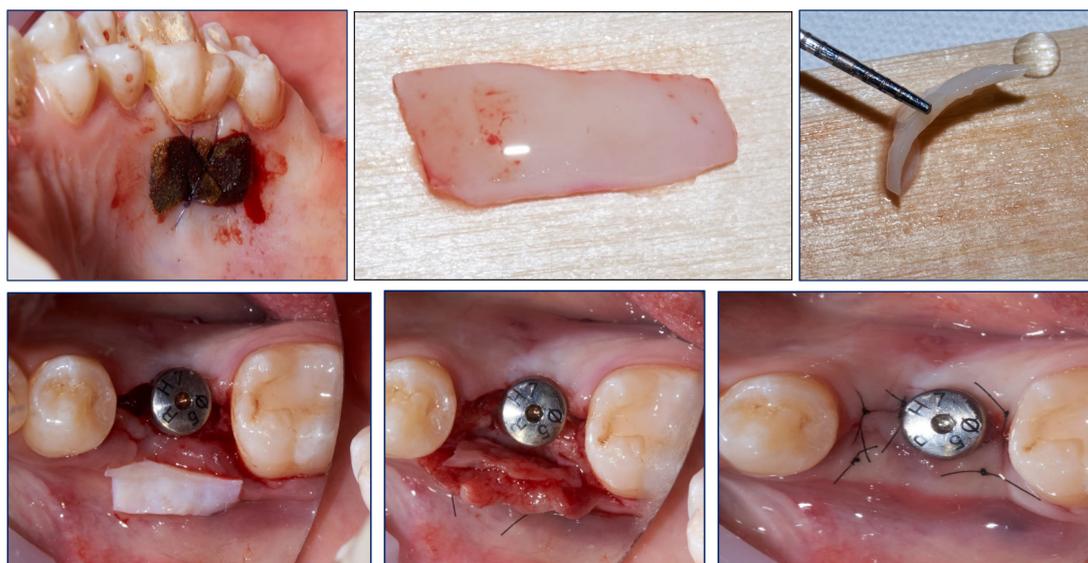


Рис. 3. Мягкотканная аугментация с использованием ДСДТ с нёба

Послеоперационный период протекал без осложнений. На контрольном осмотре через 2 месяца отмечалось оптимальное формирование костного контура без резорбции кристалльной костной ткани. Увеличение объема горизонтальных мягких тканей составило 2,5 мм, что позволило сформировать на ортопедическом этапе природоподобный профиль прорезывания будущей коронки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Толщина мягких тканей над гребнем влияет на стабильность уровня кости. Этот показатель следует определять перед установкой имплантатов.

2. Для образования биологической ширины в области имплантатов толщина мягких тканей должна быть не меньше 3 мм.

3. Одной из причин потери кристалльной костной ткани является биологически опосредованное ремоделирование с целью формирования мягких тканей периимплантной зоны.

4. Рациональное, биологически опосредованное позиционирование и правильный подбор дентального имплантата являются наиболее значимыми факторами предупреждения костной резорбции.

5. Процедура мягкотканной аугментации является значимым хирургическим фактором по предотвращению резорбции кристалльной кости.

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

Информация об авторах

Е.Н. Ярыгина – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград Россия; elyarygina@yandex.ru

В.С. Попков – ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vasilypopkov442@gmail.com

А.Е. Кривенцев – клинический ординатор кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kriventsev17@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.09.2022; одобрена после рецензирования 15.02.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

E.N. Yarygina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; elyarygina@yandex.ru

V.S. Popkov – Assistant of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vasilypopkov442@gmail.com

A.E. Kriventsev – Clinical Resident of the Department of Dentistry of the NMFO Institute, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kriventsev17@yandex.ru

The article was submitted 14.09.2022; approved after reviewing 15.02.2023; accepted for publication 12.05.2023.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Ketabi M., Deporter D. The effects of laser microgrooves on hard and soft tissue attachment to implant collar surfaces: A literature review and interpretation. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2013;33(6):e145–e152. doi: 10.11607/prd.1629.

2. Linkevicius T., Apse P., Grybauskas S., Puisys A. The influence of soft tissue thickness on crestal bone changes around implants: a 1-year prospective controlled clinical trial. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2009;24(4):712–719.

3. Nevins M., Kim D.M., Jun S.H. et al. Histologic evidence of a connective tissue attachment to laser microgrooved abutments: A canine study. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2010;30(3):245–255.

4. Fetner M., Fetner A., Koutouzis T. The effects of subcrestal implant placement on crestal bone levels and bone-to-abutment contact: A microcomputed tomographic and histologic study in dogs. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2015;30(5):1068–1075.

5. Abrahamsson I., Berglundh T., Wennstrom J., Lindhe J. The peri-implant hard and soft tissue at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clinical oral implants research*. 1996;7(3):212–219.

УДК 616.31

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-96-99>

Результаты диагностики и лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с аномалиями прикуса

Диана Алексеевна Макурдумян, Алексей Павлович Матвеев,
Екатерина Николаевна Подгорнова 

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Аннотация. Дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) у пациентов с аномалиями прикуса – довольно распространенная проблема в современной стоматологии. В ходе исследования производилось: выявление пациентов с признаками дисфункции и аномалиями прикуса с помощью предварительного отбора; диагностика дисфункций в основной группе пациентов; составление и осуществление плана лечения при помощи сплент-терапии и кинезиотерапии; оценка степени эффективности данных методов лечения. У большинства исследуемых наблюдалось снижение тонуса жевательных мышц, болевой чувствительности в жевательных мышцах и области ВНЧС. Сплент-терапия, а также кинезиотерапия являются оптимальным вариантом выбора в лечении данных пациентов.

Ключевые слова: дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, аномалии прикуса, сплент-терапия, кинезиотерапия, Гамбургский тест

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-96-99>

Results of diagnosis and treatment of temporomandibular joint dysfunction in patients with malocclusion

Diana A. Makurdumyan, Alexey P. Matveev, Ekaterina N. Podgornova 

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract. Temporomandibular joint dysfunction in patients with malocclusion is quite a widespread problem in modern dentistry. The study included: identification of patients with signs of TMJ dysfunction and malocclusion by pre-selection; diagnosis of dysfunctions in the main group of patients; preparation of the treatment plan using splint therapy and kinesiotherapy; assessment of the effectiveness of these treatment methods. Most of the subjects had a decrease in the tone of the masticatory muscles, pain sensitivity in the masticatory muscles and the TMJ area. Splint therapy, as well as kinesiotherapy, is the best choice in the treatment of these patients.

Keywords: temporomandibular joint dysfunction, malocclusion, splint therapy, physical therapy, Hamburg test

У пациентов с аномалиями прикуса довольно часто встречаются дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), что требует рассмотрения определенных методов диагностики и лечения данного заболевания. Доказана связь между признаками дисфункции ВНЧС и аномалиями прикуса [1]: в 80 % случаев пациенты с нарушениями прикуса отмечают щелкающие звуки в области ВНЧС, усталость жевательных мышц или боль при жевании [2]. Сплент-терапия более чем в 65 % случаев позволила получить положительные результаты [3], что позволяет рассмотреть данную терапию как основную для лечения данных пациентов [4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение эффективности диагностики и лечения дисфункций ВНЧС у пациентов с аномалиями прикуса.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Предварительный отбор пациентов с целью выявления признаков дисфункций ВНЧС был проведен с применением анкетирования, в нем участвовали 84 человека в возрасте от 18 до 50 лет (76 женщин, 8 мужчин). Далее производился осмотр, оценивали следующие критерии: наличие аномалий прикуса; гипертонус, боль при пальпации жевательных мышц и их оценка соответственно критериям Гамбургского теста [5]; щелчки в зоне ВНЧС; девиация и дефлексия нижней челюсти; данные Rom-диагностики [6], отмечалось наличие системных заболеваний. На основании предварительного отбора была отобрана основная группа, включающая 32 человека. Критерии включения в исследование: аномалии прикуса – дистальная окклюзия, мезиальная окклюзия, дизокклюзия, скученность зубов, положительный Гамбургский тест [5],

данные Rom-диагностики [6]. Критерии невключения: ортодонтическое лечение в анамнезе; аномалии: расщелина губы и неба; системные заболевания: ревматический артрит и ревматоидный артрит; молочные или отсутствующие зубы (исключение – третьи моляры); перелом или другие патологии в области ВНЧС: аномалии, опухоли, анкилоз или дегенеративные изменения [7]. Алгоритм исследования включал: фотометрический анализ, Гамбургский тест, пальпацию жевательных мышц и зоны ВНЧС, кондилографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, составление и осуществление индивидуального плана лечения. На основании объективного обследования пациенты были разделены на 2 группы: группа А – пациенты с дислокацией суставного диска, группа Б – без изменения положения суставного диска и преобладания мышечных признаков. Всем пациентам в качестве лечения была проведена сплнтер-терапия [6]: группе А изготавливали индивидуальные репозиционные шины, группе Б – релаксационные шины. Каждая группа в свою очередь была разделена на 2 подгруппы: А1 и А2, Б1 и Б2, по 8 человек в каждой подгруппе соответственно. В подгруппах А1 и Б1 была предложена кинезиотерапия – совокупность упражнений, нацеленных на снижение гипертонуса и боли в жевательных мышцах [6], в подгруппах А2 и Б2 кинезиотерапия не проводилась. Оценка степени эффективности лечения проводилась через 2,5 месяца согласно следующим критериям: гипертонус и боль при пальпации жевательных мышц, боль и щелчки в зоне ВНЧС, девиация/дефлексия нижней челюсти.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У основной группы пациентов с аномалиями прикуса (32 человека) были выявлены: гипертонус жевательных мышц у 90,6 % исследуемых, боль при пальпации жевательных мышц у 59,4 % и зоны ВНЧС у 59,4 %, щелканье в области ВНЧС у 43,75% исследуемых, девиация/дефлексия при открывании рта у 37,5% пациентов. В подгруппе А1 (8 человек) исходный осмотр показал: гипертонус жевательных мышц выявлен у 100 % исследуемых, боль при пальпации жевательных мышц – у 62,5 % и зоны ВНЧС – у 62,5% пациентов, щелканье в области ВНЧС – у 87,5 % исследуемых, девиация/дефлексия при открывании рта – у 75 % пациентов (рис. 1), а в подгруппе Б1 (8 человек): гипертонус жевательных мышц выявлялся у 87,5% исследуемых, боль при пальпации жевательных мышц – у 62,5 % и зоны ВНЧС – у 62,5 % пациентов (рис. 2). При осмотре через 2,5 месяца в подгруппе А1 (8 человек) отмечено: гипертонус жевательных мышц наблюдался лишь у 25 % пациентов, боль при пальпации жевательных мышц – у 12,5 % и боль в зоне ВНЧС – у 12,5 %, щелчки в области ВНЧС – у 25 %, девиация/

дефлексия – у 12,5 % исследуемых в этой подгруппе (рис. 1); в то время как в подгруппе Б1 (8 человек) плановый осмотр через 2,5 месяца показал следующие результаты: гипертонус жевательных мышц выявлялся у 12,5 % исследуемых, боль при пальпации жевательных мышц – у 12,5 %; боли при пальпации зоны ВНЧС наблюдались у 25 % пациентов (рис. 2).

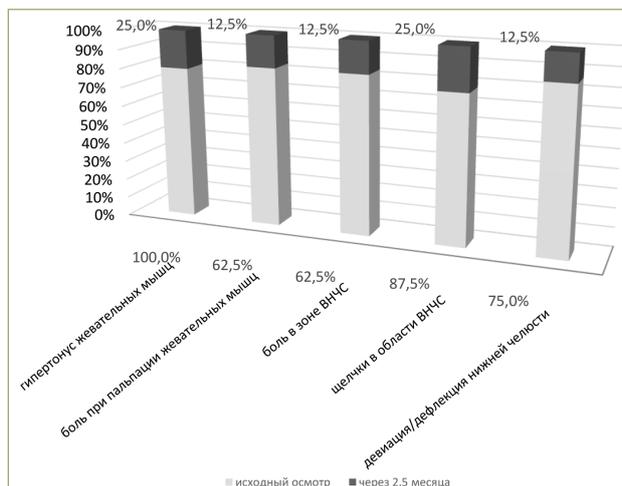


Рис. 1. Результаты лечения пациентов подгруппы А1 (с дислокацией суставного диска) с применением кинезиотерапии

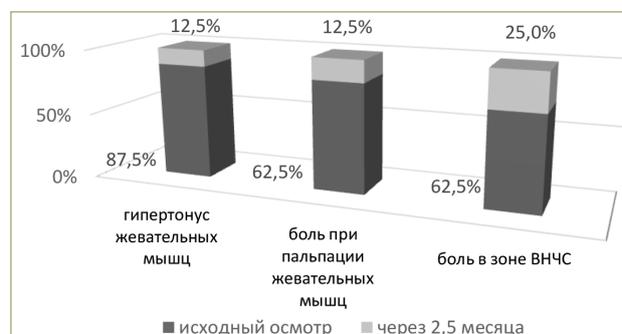


Рис. 2. Результаты лечения пациентов подгруппы Б1 (с преобладанием мышечных признаков) с применением кинезиотерапии

Результаты исходного осмотра в подгруппе А2 (8 человек): гипертонус жевательных мышц был выявлен у 87,5 % исследуемых, боль при пальпации жевательных мышц – у 62,5 % и зоны ВНЧС – у 62,5 %; щелканье в ВНЧС – у 87,5 %, девиация/дефлексия при открывании рта – у 75 % пациентов (рис. 3); в подгруппе Б2 (8 человек) были выявлены следующие признаки: гипертонус жевательных мышц – у 87,5 %, боль при пальпации жевательных мышц – у 50 % и зоны ВНЧС – у 50 % исследуемых (рис. 4). При осмотре через 2,5 месяца в подгруппе А2 (8 человек) было отмечено: гипертонус жевательных мышц наблюдался лишь у 37,5 % пациентов, боль при пальпации жевательных мышц – у 25 %, девиация/

зоны ВНЧС – у 25 % исследуемых; щелчки в области ВНЧС – у 37,5 % пациентов, девиация/дефлексия выявлялась лишь у 25 % исследуемых в этой подгруппе (рис. 3); в подгруппе Б2 (8 человек): гипертонус жевательных мышц наблюдался у 25 % пациентов, боль при пальпации жевательных мышц отмечалась лишь у 12,5 % и зоны ВНЧС – у 37,5 % исследуемых (рис. 4).

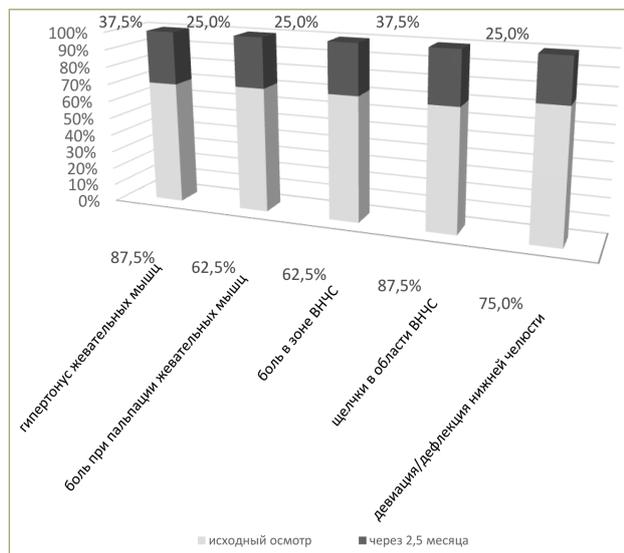


Рис. 3. Результаты лечения пациентов подгруппы А2 (с дислокацией суставного диска) без применения кинезиотерапии

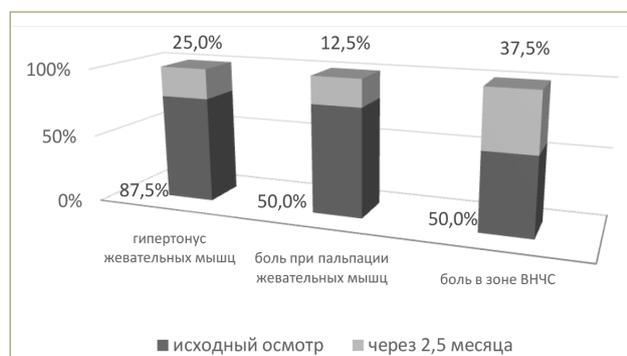


Рис. 4. Результаты лечения пациентов подгруппы Б2 (с преобладанием мышечных признаков) без применения кинезиотерапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сплинт-терапия является достаточно эффективным методом при лечении дисфункций ВНЧС у пациентов с аномалиями прикуса: репозиционные шины позволили нормализовать положение нижней челюсти в нейромышечной позиции и способствовали устранению нарушения траектории движения нижней челюсти у большинства исследуемых с дислокацией суставного диска, релаксационные шины способствовали снижению гипертонуса жевательных мышц,

позволили восстановить физиологические параметры лица у пациентов с преобладанием мышечных признаков. Кинезиотерапия как дополнительный, доступный и безопасный метод лечения оправдала свою эффективность.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kamal A.T., Fida M., Sukhia R.H. Dental characteristics of patients suffering from temporomandibular disorders. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2020;32(4):492–496.
2. De Lourdes Sá de Lira A., Vasconcelos Fontenele M.K. Relationship between Pathological Occlusal Changes and the Signs and Symptoms of Temporomandibular Dysfunction. *Turkish journal of orthodontics*. 2020;33(4):210–215.
3. Мягкова Н.В., Стяжкин Н.В., Результаты применения окклюзионных шин у пациентов с синдромом болевой дисфункции ВНЧС по данным кинезиографии. *Проблемы стоматологии*. 2020;16(1):114–120.
4. Тихонов В.Э., Гуськов А.В., Олейников А.А. и др. Сплинт-терапия как отдельный подход в рамках комплексного лечения дисфункции височно-нижне-челюстного сустава с точки зрения физиологических понятий. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(3):447–456.
5. Рождественский Д.А., Стафеев А.А., Соловьёв С.И. и др. Оценка структурных дисбалансов тела у пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. *Российский остеопатический журнал*. 2020;1–2:48–49.
6. Ордокова Э. Р., Макурдумян Д. А., Диагностика и лечение дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с аномалиями прикуса. *Смоленский медицинский альманах*. 2018;2:55–57.
7. Fan X. C., Ma L. S., Chen L. et al. Temporomandibular Joint Osseous Morphology of Class I and Class II Malocclusions in the Normal Skeletal Pattern: A Cone-Beam Computed Tomography Study. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2021;11(3):541.

REFERENCES

1. Kamal A.T., Fida M., Sukhia R.H. Dental characteristics of patients suffering from temporomandibular disorders. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2020; 32(4):492–496.
2. De Lourdes Sá de Lira A., Vasconcelos Fontenele M.K. Relationship between Pathological Occlusal Changes and the Signs and Symptoms of Temporomandibular Dysfunction. *Turkish journal of orthodontics*. 2020;33(4):210–215.
3. Myagkova N.V., Styazhkin N.V. The results of the use of occlusive splints in patients with TMJ pain dysfunction syndrome according to kinesiography. *Problemy stomatologii = Actual problems in dentistry*. 2020;16(1):114–120. (In Russ.).
4. Tikhonov V.E., Guskov A.V., Oleynikov A.A. et al. Splint therapy as a separate approach in the framework of complex treatment of temporomandibular joint dysfunction from

the point of view of physiological concepts. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) = Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(3):447–456. (In Russ.).

5. Rozhdestvensky D.A., Stafeev A.A., Soloviev S.I. et al. Assessment of structural body imbalances in patients with temporomandibular joint dysfunction. *Rossiiskij osteopati-cheskij zhurnal = Russian Osteopathic Journal*. 2020;1–2: 49–57. (In Russ.).

6. Ordokova E.R., Makurdumyan D.A. Diagnosis and treatment of temporomandibular joint dysfunction in patients with malocclusion. *Smolenskij medicinskij al'manah = Smolensk Medical Almanac*. 2018;2:55–57. (In Russ.).

7. Fan X.C., Ma L.S., Chen L. et al. Temporomandibular Joint Osseous Morphology of Class I and Class II Malocclusions in the Normal Skeletal Pattern: A Cone-Beam Computed Tomography Study. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2021;11(3):541.

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

Информация об авторах

Д.А. Макурдумян – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии и протетики, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия; tiflida@mail.ru

А.П. Матвеев – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии и протетики, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия; amatveev@yandex.ru

Е.Н. Подгорнова – студентка 4-го курса стоматологического факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия; ek.egorova2010@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15.10.2022; одобрена после рецензирования 14.01.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

D.A. Makurdumyan – candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry and Prosthetics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; tiflida@mail.ru

A.P. Matveev – candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry and Prosthetics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; amatveev@yandex.ru

E.N. Podgornova – 4th year student of the Faculty of Dentistry, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; ek.egorova2010@yandex.ru

The article was submitted 15.10.2022; approved after reviewing 14.01.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Особенности дифференциальной диагностики одонтогенных кист у детей

И.В. Фоменко , В.А. Сидорук, А.Л. Касаткина, А.В. Сидорук, И.Е. Тимаков

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Актуальность. Одонтогенные кисты челюстей воспалительного генеза у детей представляют собой полостное образование в костной ткани с преимущественно бессимптомным течением. Данная клинично-рентгенологическая картина может быть характерна для ряда различных патологий, что ставит перед клиницистом задачу проведения тщательной дифференциальной диагностики. **Цель исследования:** выполнить ретроспективный анализ протоколов гистологического исследования операционного материала пациентов, прооперированных по поводу кист челюсти. **Материалы и методы.** Выполнен анализ протоколов патогистологического исследования операционного материала пациентов, прооперированных по поводу кист челюсти за период 2018–2022 гг. в детской стоматологической поликлинике № 2 г. Волгограда. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики. **Результаты.** Было изучено 89 протоколов гистологических исследований, большинство составили радикулярные кисты, ассоциированные с временными зубами – 58 (70,7 %). Далее следовали фолликулярные кисты – 16 (19,5 %), затем радикулярные кисты, ассоциированные с постоянными зубами – 7 (8,5 %), и в 1 (1,2 %) случае диагностирована резидуальная киста. В 6 (6,7 %) случаях наблюдалось расхождение клинического и патогистологического диагнозов. **Вывод:** патогистологическое исследование оболочки кисты является обязательным для установления заключительного диагноза, однако для дифференциальной диагностики радикулярной кисты от временного зуба и фолликулярной кисты необходима корреляция клинично-рентгенологических и патогистологических признаков.

Ключевые слова: одонтогенная киста челюсти, гистологическое исследование, временные зубы, дети

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-100-104>

Features of differential diagnosis of odontogenic cysts in children

I.V. Fomenko , V.A. Sidoruk, A.L. Kasatkina, A.V. Sidoruk, I.E. Timakov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Relevance: Odontogenic jaw cysts of inflammatory genesis in children are a cavity formation in the bone tissue with a predominantly asymptomatic course. This clinical and radiological picture may be characteristic of a number of different pathologies, which poses the clinician with the task of conducting a thorough differential diagnosis. **The purpose of the study:** To perform a retrospective analysis of histological examination protocols of surgical material of patients operated on for jaw cysts. **Materials and methods:** The analysis of protocols of pathohistological examination of surgical material of patients operated on for jaw cysts for the period 2018–2022 in the children's dental polyclinic No. 2 of Volgograd was performed. The data obtained were processed by methods of variational statistics. **Results:** 89 histological examination protocols were studied, the majority were radicular cysts associated with temporary teeth-58 (70.7 %), followed by follicular cysts-16 (19.5 %), then radicular cysts associated with permanent teeth - 7 (8.5 %), and in 1 (1.2 %) case a residual cyst was diagnosed. In 6 (6.7 %) cases, there was a discrepancy between clinical and pathohistological diagnoses. **Conclusion:** A pathohistological examination of the cyst shell is mandatory to establish a final diagnosis, however, for the differential diagnosis of a radicular cyst from a temporary tooth and a follicular cyst, a correlation of clinical, radiological and pathohistological signs is necessary.

Keywords: odontogenic cyst of the jaw, histological examination, temporary teeth, children

Особенностью радикулярных кист, ассоциированных с временными зубами, является быстрое вовлечение в процесс зачатков постоянных зубов, что приводит к сложности дифференциальной диагностики фолликулярной и радикулярной кисты. В связи с этим некоторые отечественные и зарубежные авторы выделяют 2 типа кист со сходной клинично-рентгенологической картиной: 1-я группа – «радикулярная», «воспалительная зубосодержащая»; 2-я группа – «фолликулярная», эволюционная «зубосодержащая» фолликулярная киста. Этиопатогенез 1-го типа кист

связан с распространением периапикального воспаления от временного зуба на фолликул расположенного рядом постоянного зуба. Происхождение 2-го типа – дизонтогенетическое, эволюционное и связано с нарушением развития эмалевого органа [1, 2].

Говоря о различиях гистологического строения оболочки радикулярной и фолликулярных кист, авторы указывают на сложность дифференциальной диагностики [3]. Фолликулярная киста представлена типичной гистологией стенки из рыхлой волокнистой ткани, выстланной тонким правильным эпителием,

развивающимся из остатков редуцированного эпителия эмали вокруг коронки непрорезавшегося зуба. При исследовании оболочки радикулярной кисты часто наблюдается плоский эпителий с псевдоэпителиоматозной гиперплазией, с преобладанием более толстого эпителия, наличием острого и хронического воспалительного инфильтрата [4].

Многие авторы указывают на такой этиологический фактор, как временный зуб, леченный ампутированным методом с применением формальдегида и его производных. Сообщается, что в 56–83 % причиной развития радикулярной кисты являлись зубы, ранее леченные резорцин-формалиновым методом [5, 6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Ретроспективный анализ протоколов гистологического исследования операционного материала пациентов, прооперированных по поводу кист челюсти.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен анализ протоколов патогистологического исследования операционного материала пациентов, прооперированных по поводу кист челюсти за период 2018–2022 гг. в детской стоматологической поликлинике № 2 г. Волгограда. Были изучены пол и возраст пациента, локализация процесса, результаты патогистологического исследования.

Данные исследования обработаны с использованием методов описательной статистики. 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

Всего было изучено 89 протоколов гистологических исследований. Случаев с диагнозом направления «радикулярная киста от временного зуба» было 61, из них подтверждено гистологически 58 (95,1 %) диагнозов. В препаратах при этом определялся фрагмент фиброзной ткани с лимфо-лейкоцитарной воспа-

лительной инфильтрацией, покрытый многослойным плоским неороговевающим эпителием, участками грануляционной ткани, очаговыми кровоизлияниями. В 2 (3,3 %) случаев операционный материал был представлен фиброзной тканью без эпителиальной выстилки с очаговой хронической воспалительной инфильтрацией, патогистологическая картина соответствовала диагнозу «хронический периодонтит».

Протоколов с диагнозом направления «радикулярная киста челюсти от постоянного зуба» было 11, из них диагноз подтвердился гистологически в 7 (63,6 %) случаях, операционный материал был представлен фиброзной стромой с диффузной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией, покрытый многослойным плоским эпителием. В 2 случаях (18,2 %) отсутствовала эпителиальная выстилка, патогистологическая картина соответствовала хроническому периодонтиту. В 1 (9,1 %) случае в препарате была обнаружена ткань опухоли, состоящая из мелких одноядерных клеток остеобластов, между которыми рассеяны многоядерные клетки-гиганты типа остеокластов с центральным плотным кольцом, окружающие остеоидные балочки. Данная гистологическая картина соответствовала остеобластокластому. В 1 (9,1 %) случае на микропрепарате визуализировался участок соединительной ткани, покрытый многослойным плоским эпителием, со значительным разрастанием кровеносных сосудов, с полостями по типу капиллярной гемангиомы, патогистологическое заключение – ангиоматозный эпюлис.

В 16 случаях клинический диагноз направления был «фолликулярная киста», что в 100 % было подтверждено гистологически. Однако, при изучении протоколов в 4 (25 %) случаях в стенке кисты присутствовала полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация. Согласно некоторым литературным данным, воспалительная инфильтрация более характерна для радикулярной кисты [4].

В 1 протоколе диагнозом направления была резидуальная киста, гистологическое заключение в данном случае соответствовало радикулярной кисте (табл. 1).

Таблица 1

Соответствие клинического и гистологического диагнозов, абс. (%)

Диагноз направления, $n = 89$	Диагноз соответственно результату патогистологического исследования, n				
	радикулярная киста	фолликулярная киста	хронический периодонтит	остеобластокластома	эпюлис
Радикулярная киста челюсти от временного зуба, $n = 61$	58 (95,1)	–	2 (3,3)	–	–
Радикулярная киста от постоянного зуба, $n = 11$	7 (63,6)	–	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (9,1)
Фолликулярная киста, $n = 16$	–	16 (100)	–	–	–
Остаточная киста, $n = 1$	1	–	–	–	–

Анализ литературных источников показывает ряд случаев несовпадения клинического и патогистологического диагнозов. Салеев Р.А., Абдрашитова А.Б. описывают случай подростка с диагнозом «одонтогенная радикулярная киста нижней челюсти справа», при гистологическом исследовании микропрепарата у которого выявлена редкая форма фиброзной дисплазии с кистозной трансформацией клеточных элементов [7].

Oh, Hyun & Shin сообщают о 12 случаях первичной внутрикостной карциномы у детей и подростков, у семи из которых первоначально была диагностирована одонтогенная киста. Первичная внутрикостная карцинома – редкая злокачественная одонтогенная опухоль, которая может быть ошибочно диагностирована как одонтогенная киста, поскольку иногда на рентгенографии она имеет четко очерченную границу [8]. А.Ю. Кугушев с соавт. указывают на сложность дифференциальной диагностики одонтогенной кисты, охватывающей зачатки зубов от сосудистой мальформации нижней челюсти [9].

Таким образом, с учетом подтвержденных диагнозов, большинство составили радикулярные кисты, ассоциированные с временными зубами, – 58 (70,7 %) из 82. Далее следовали фолликулярные кисты – 16 (19,5 %), затем радикулярные кисты, ассоциированные с постоянными зубами, – 7 (8,5 %), и в 1 (1,2 %) случае диагностирована резидуальная киста (рис.). Это противоречит данным V. Serra с соавт., согласно которым преобладающим гистопатологическим типом является фолликулярная киста (56,7 %), затем периапикальная киста (20 %), киста прорезывания (6,7 %) и одонтогенная кератокиста (3,3 %) [10].



Рис. Структура кист у детей на амбулаторном приеме стоматолога-хирурга

Статистически значимых гендерных различий во всех наблюдаемых группах кист выявлено не было, количество девочек и мальчиков было примерно одинаковым, 39 (47,6 %) и 43 (52,4 %) соответственно ($p > 0.05$). Возраст детей с кистами составлял от 8 до 17 лет, средний возраст ($10,96 \pm 0,23$) года. Радикулярная киста от временного зуба была диагностирована у детей

от 8 до 15 лет, на момент постановки диагноза наибольшее количество пациентов были в возрасте 9, 10 и 11 лет. Возраст детей, находившихся на лечении по поводу радикулярной кисты челюсти от постоянного зуба, составлял от 9 до 17 лет. Фолликулярная киста была обнаружена у детей 8–17 лет, наибольшее количество пациентов было в возрасте 10 лет.

Кисты у детей встречались чаще на нижней челюсти, чем на верхней, соответственно в 60 (73,2 %) и 22 (26,8 %) случаях, $p < 0,0001$. Однако были различия по преимущественной локализации между различными кистами. Для радикулярных кист от временных зубов была характерна локализация на нижней челюсти в 53 (91,4 %) случаях ($p < 0,0001$).

Таблица 2

Локализация кист у детей, абс. (%)

Киста	Верхняя челюсть	Нижняя челюсть
Радикулярная, ассоциированная с временным зубом, 58	5 (8,6)	53 (91,4)
Радикулярная, ассоциированная с постоянным зубом, 7	3 (42,8)	4 (57,1)
Фолликулярная, 16	14 (87,5)	2 (12,5)
Резидуальная, 1	–	1
Общее количество, 82	22 (26,8)	60 (73,2)

Напротив, фолликулярные кисты чаще встречались на верхней челюсти – в 14 (87,5 %) случаях, $p < 0.0001$. Для радикулярных кист от постоянных зубов статистически значимой разницы по локализации на нижней (в 4 случаях, 57,1 %) или верхней (в 3 случаях, 42,8 %) челюсти выявлено не было (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре одонтогенных кист у детей, находившихся на амбулаторном лечении стоматолога-хирурга, преобладали радикулярные кисты, ассоциированные с временными зубами, и фолликулярные кисты. С учетом сложности дифференциальной диагностики при патогистологическом исследовании операционного материала радикулярной кисты от временного зуба и фолликулярной кисты необходима корреляция клинико-рентгенологических и патогистологических признаков. Результаты данного исследования подчеркивают значимость патогистологического исследования операционного материала, особенно в аспекте онкологической настороженности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Годованец О.И., Мурынюк Т.И. Лечение фолликулярной кисты у детей путем декомпрессии (клинический случай). *Вестник Академии наук Молдовы. Медицина*. 2021; 2(70):118–122.

2. Padmawar N., Mopagar V., Vadvadgi V. et al. 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

3. Austin R.P., Nelson B.L.. Sine Qua Non: Dentigerous Cyst. *Head and Neck Pathology*. 2021;15(4):1261–1264. doi: 10.1007/s12105-021-01327-3.

4. Huang G., Moore L., Logan R.M., Gue S. Histological analysis of 41 dentigerous cysts in a paediatric population. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2019;48:74–78.

5. Talukdar M., Kumar A., Goenka Sh. et al. Management of radicular cyst in deciduous molar. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;9(2):1222–1225. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_1147_19.

6. Kajjari S., Gowtham A., Meharwade P. et al. Infected radicular cyst of deciduous second molar mimicking dentigerous cyst of second premolar in a young child: a rare entity. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2021;14(3):434–437.

7. Салеев Р.А., Абдрашитова А.Б. Фиброзная дисплазия с кистозной трансформацией в области нижней челюсти справа (очаговая форма) К10.83. *Клиническая стоматология*. 2018;1(85):50–53.

8. Hyun Oh, Dong Shin, Hye-Jung Yoon et al. Primary intraosseous carcinoma in the pediatric and adolescent mandible. *World Journal of Surgical Oncology*. 2022;20:25.

9. Кугушев А.Ю., Лопатин А.В., Грачев Н.С. и др. Сосудистые мальформации нижней челюсти у детей, трудности диагностики и лечения. *Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи»*. 2020;8(4):67–76.

10. Serra V.M., Marques D., Freitas R. et al. Odontogenic cysts in children and adolescents: A 21-year retrospective study. *Brazilian Journal of Oral Sciences*. 2012;11:81–83.

REFERENCES

1. Godovanets O.I., Murynyuk T.I. Treatment of follicular cysts in children by decompression (case report). *Vestnik Akademii nauk Moldovy. Meditsina = Bulletin of the Academy*

of Sciences of Moldova. Medical Sciences. 2021; 2(70): 118–122. (In Russ.).

2. Padmawar N., Mopagar V., Vadvadgi V. et al. 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

3. Austin R.P., Nelson B.L.. Sine Qua Non: Dentigerous Cyst. *Head and Neck Pathology*. 2021;15(4):1261–1264. doi: 10.1007/s12105-021-01327-3.

4. Huang G., Moore L., Logan R.M., Gue S. Histological analysis of 41 dentigerous cysts in a paediatric population. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2019;48:74–78.

5. Talukdar M., Kumar A., Goenka Sh. et al. Management of radicular cyst in deciduous molar. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;9(2):1222–1225. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_1147_19.

6. Kajjari S., Gowtham A., Meharwade P. et al. Infected radicular cyst of deciduous second molar mimicking dentigerous cyst of second premolar in a young child: a rare entity. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2021;14(3):434–437.

7. Saleev R. A. Abdrashitova A. B. Fibrous dysplasia with cystic transformation in the lower jaw area on the right (focal form) K10.83. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical dentistry*. 2018;1(85):50–53. (In Russ.).

8. Hyun Oh, Dong Shin, Hye-Jung Yoon et al. Primary intraosseous carcinoma in the pediatric and adolescent mandible. *World Journal of Surgical Oncology*. 2022;20:25.

9. Kugushev A.Yu., Lopatin A.V., Grachev N.S. et al. Vascular malformations of the mandible in children, difficulties in diagnosis and treatment. *Head and Neck/Golova i sheya. Rossiiskoe izdanie. Zhurnal Obshcherossiiskoi obshchestvennoy organizatsii "Federatsiya spetsialistov po lecheniyu zabolovaniy golovy i shei" = Head and Neck/Head and neck. Russian edition. Journal of the All-Russian Public Organization Federation of Specialists in the treatment of head and neck diseases*. 2020;8(4):67–76. (In Russ.).

10. Serra V.M., Marques D., Freitas R. et al. Odontogenic cysts in children and adolescents: A 21-year retrospective study. *Brazilian Journal of Oral Sciences*. 2012;11:81–83.

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

Информация об авторах

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

Виктория Александровна Сидорук – аспирант кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vik-sid08@yandex.ru

Анжелла Левоновна Касаткина – доцент кафедры стоматологии детского возраста, кандидат медицинских наук, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; anjella-volgograd@yandex.ru

Анатолий Васильевич Сидорук – ассистент кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, кандидат медицинских наук, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sid.anatol65@yandex.ru

Илья Евгеньевич Тимаков – доцент кафедры стоматологии детского возраста, кандидат медицинских наук, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; timakov.ilia@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.03.2023; одобрена после рецензирования 04.05.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

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

Victoria A. Sidoruk – Postgraduate Student of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vik-sid08@yandex.ru

Anzhella L. Kasatkina – Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Candidate of Medical Sciences, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; anjella-volgograd@yandex.ru

Anatoly V. Sidoruk – Assistant of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Candidate of Medical Sciences, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sid.anatol65@yandex.ru

Ilya E. Timakov – Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Candidate of Medical Sciences, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; timakov.ilia@mail.ru

The article was submitted 20.03.2023; approved after reviewing 04.05.2023; accepted for publication 12.05.2023

Морфогенез тиреопатий по данным экспрессии Oct3/4, PNH3, CK8, CK18 при хронической эндогенной интоксикации

Людмила Викторовна Полякова¹✉, Светлана Александровна Калашникова¹,
Андрей Владимирович Фогель²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск, Россия

Аннотация. Восстановление внутренних органов в условиях негативного воздействия окружающей среды, а также адаптация к изменяющимся условиям внутреннего гомеостаза в условиях болезни являются актуальными проблемами регенеративной медицины. Ключевые звенья регуляции гомеостаза – нейро-иммунно-эндокринные взаимоотношения, где основная роль в регуляции метаболизма отводится щитовидной железе. Морфологические изменения тиреоидной паренхимы в условиях измененного гомеостаза при хронической эндогенной интоксикации (ХЭИ) могут приводить к формированию недиагностированных тиреопатий и не учитываются в развитии танатогенеза. Нами было проведено ИГХ-исследование с целью определения основных закономерностей развития восстановительных и адаптационных процессов тироцитов в условиях ХЭИ на основании экспрессии факторов пролиферации тироцитов (PNH3), стволовых клеток (Oct3/4), а также определения риска развития злокачественных новообразований (CK8, CK18). Было установлено, что при формировании узловых новообразований при выраженной экспрессии PNH3 с митотическим индексом более 25 % необходимо проводить ИГХ-исследование с определением экспрессии CK8, CK18 для выявления риска развития новообразований щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, иммуногистохимия, пролиферация, тироциты, хроническая интоксикация

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Morphogenesis of thyropathies according to expression Oct3/4, PNH3, CK8, CK18 in chronic endogenous intoxication

Lyudmila V. Polyakova¹✉, Svetlana A. Kalashnikova¹, Andrey V. Vogel²

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russia

Abstract. Regeneration of internal organs under conditions of negative environmental impact, as well as adaptation to changing conditions of internal homeostasis in conditions of illness, is an urgent problem in regenerative medicine. The key links in the regulation of homeostasis are neuro-immune-endocrine relationships, where the main role in the regulation of metabolism is assigned to the thyroid gland. Morphological changes in the thyroid parenchyma under conditions of altered homeostasis in chronic endogenous intoxication (CEI) can lead to the formation of undiagnosed thyroid disorders and are not taken into the development of thanatogenesis. We conducted an IHC study to determine the main patterns of development of regenerative and adaptive processes of thyrocytes in conditions of CEI based on the expression of thyrocyte proliferation factors (PNH3), stem cells (Oct3/4), as well as to determine the risk of developing malignant neoplasms (CK8, CK18). It was found that in the formation of nodular neoplasms with a pronounced expression of PNH3 with a mitotic index of more than 25 %, it is necessary to conduct an IHC study to determine the expression of CK8, CK18 to identify the risk of developing thyroid neoplasms.

Keywords: thyroid gland, immunohistochemistry, proliferation, thyrocytes, chronic intoxication

Современные клеточные технологии в настоящее время позволили выявить стволовые клетки в различных эмбриональных тканях, а также установить их наличие в органах взрослого организма [1]. Особое значение придается плюрипотентным стволовым клеткам, которые способны дифференцироваться в различные клеточные популяции [2]. Для определения в тканях стволовых клеток в настоящее время

используются различные антитела с помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода исследования, где одним из маркеров является ядерный транскрипционный фактор Oct3/4 [3]. Доказано наличие иммунопозитивных клеток против Oct3/4 в тканях взрослого человека, однако роль и участие в канцерогенезе до настоящего времени остаются дискуссионными. Особое значение Oct3/4 придается при наличии

пролиферации эпителиальных клеток в поисках таргетной терапии злокачественных новообразований не только эмбрионального происхождения, но и зрелых тканей. Учитывая этот факт, актуальным представляется определение Oct3/4 в ткани щитовидной железы (ЩЖ) в сопоставлении с маркерами пролиферативной активности PNH3, а также маркерами злокачественных новообразований цитокератинами 8 и 18 (СК8, СК18).

Известно, что большое представительство эпителиальных клеток в ЩЖ приводит к их активному делению в ответ на изменяющиеся условия как внешней, так и внутренней среды организма. Развитие адаптивно-приспособительных процессов в ЩЖ приводит к ее морфофункциональной перестройке и, соответственно, нередко к возникновению очагов пролиферации тироцитов с формированием узловых образований [4]. Имеются данные, что пролиферация клеток происходит как за счет фолликулярного эпителия с образованием дочерних фолликулов, так и за счет экстрафолликулярного эпителия. Однако оценить направленность данных процессов и предрасположенность к развитию тиреопатий до настоящего времени не представлялось возможным. Нередко узловых образования ЩЖ являются случайной находкой при вскрытии (исследование ЩЖ входит в стандарт патологоанатомического исследования), однако им не придается должного значения и вовлечения ЩЖ в танатогенез; хотя, очевидно, что изменение уровня тиреоидных гормонов приводит к морфофункциональным изменениям во всех органах. Таким образом, развитие тиреопатий на фоне хронической эндогенной интоксикации (ХЭИ) при различных соматических заболеваниях является актуальной проблемой современной медицины.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить закономерности экспрессии Oct3/4, PNH3, СК8, СК18 тироцитов на фоне хронической эндогенной интоксикации.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами был исследован архивный материал, полученный от 50 лиц мужского пола среднего возраста, имеющих в анамнезе цирроз печени с развитием хронической печеночной недостаточности, а также от лиц с заболеваниями почек, сопровождающихся развитием хронической почечной недостаточности на основании данных ретроспективного анализа истории болезни. Критериями включения в данную группу также являлось отсутствие в анамнезе эндокринных и системных заболеваний. После проведения стандартного гистологического исследования нами были отобраны парафиновые блоки для ИГХ-исследования с определением экспрессии Oct3/4, PNH3, СК8,18 непрямым иммунопероксидазным методом.

Известно, что Oct3/4 относится к семейству белковых факторов POU5F1, в частности, кодируемых геном OTF3, который отвечает за обновление и дифференцировку клеток.

Универсальным маркером пролиферативной активности во всех эукариотических клетках, в том числе в ядрах железистого эпителия ЩЖ, является экспрессия фосфорилированных гистоновых белков – PNH3, которые входят в состав ядерного хроматина. Иммунопозитивное окрашивание дают клетки, где происходит фосфорилирование концевых фрагментов по серину 10 и 28. В отличие от Ki-67, PNH3 не дает ложноположительных результатов при возникновении механизмов запрограммированной клеточной гибели (апоптоза), где митотические фигуры выявляются совместно с дефрагментацией ядра при кариорексисе в процессе апоптоза.

Также нами было проведено ИГХ-исследование с выявлением экспрессии онкомаркеров, направленных на определение атипичных эпителиальных клеток. Установлено, что при развитии аденокарцином иммунопозитивное окрашивание дают клетки с наличием мембранного цитоплазматического антигена против членов семейства цитокератинов (СК), подсемейства В: цитокератин 8-го типа (СК8) и цитокератин 18-го типа (СК18), клон SP102. Было установлено, что изменение экспрессии СК8, СК18 к белкам промежуточных филаментов цитоскелета свидетельствует о трансформации эпителиальных клеток.

Статистический анализ включал подсчет иммунопозитивных клеток в полях зрения с последующим анализом данных в программе Graph Pad Prism 8.0.1.244. Митотический индекс (МИ) вычисляли по отношению иммунопозитивных клеток к общему числу клеток (%).

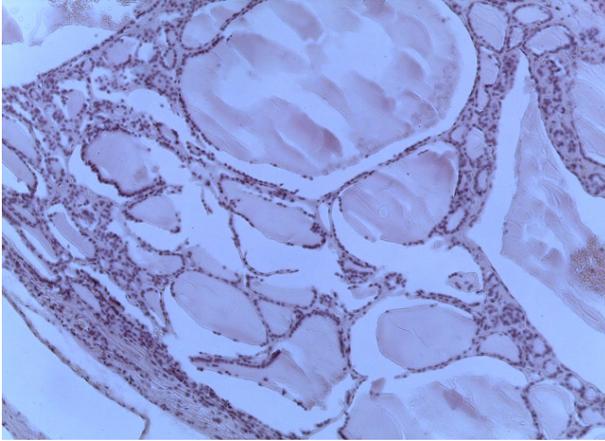
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ИГХ-анализе узловых образований, выявленных при стандартном гистологическом исследовании, было установлено, что они имели смешанный тип строения и не давали иммунопозитивного окрашивания к СК18 (рис. А) в отличие от одного случая, где был выявлен фолликулярный рак в аденоме ЩЖ (рис. Б). При сопоставлении экспрессии СК8 и СК18 установлено, что при фолликулярном раке наблюдалась выраженная цитоплазматическая экспрессия данных маркеров, что может использоваться в ИГХ линейке маркеров для узловых образований ЩЖ.

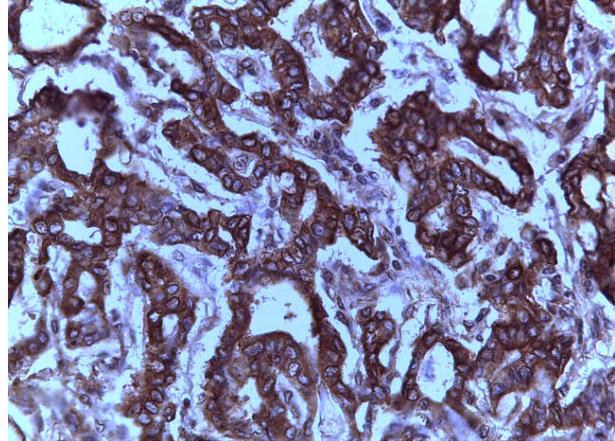
Мы посчитали, что нецелесообразно использовать маркеры Oct3/4 и PNH3 при наличии злокачественных образований, так как это подразумевает высокий митотический индекс (МИ) тироцитов. Напротив, для определения пролиферативной активности клеток в узловых образованиях, где МИ будет

иметь высокие значения, следует проводить исследование на экспрессию СК8, СК18 для исключения злокачественных новообразований. Наряду с этим в

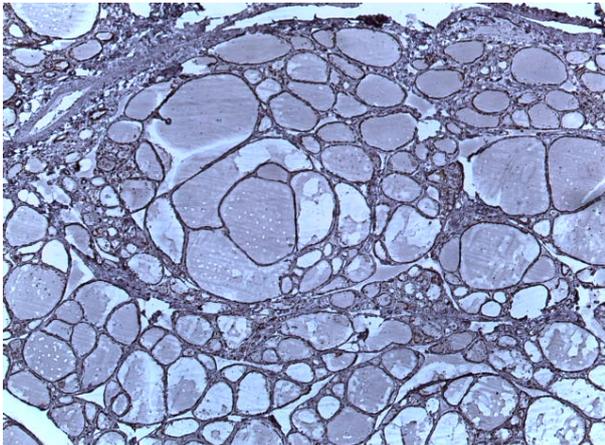
узловых образованиях экспрессия СК8 была слабо выраженной (менее 25 % клеток) или отсутствовала совсем (рис. В, Г).



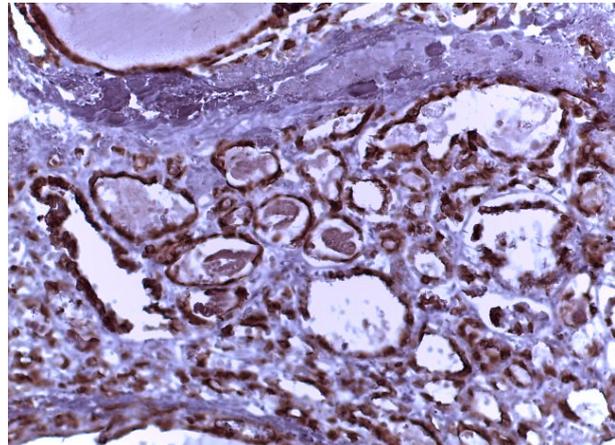
А



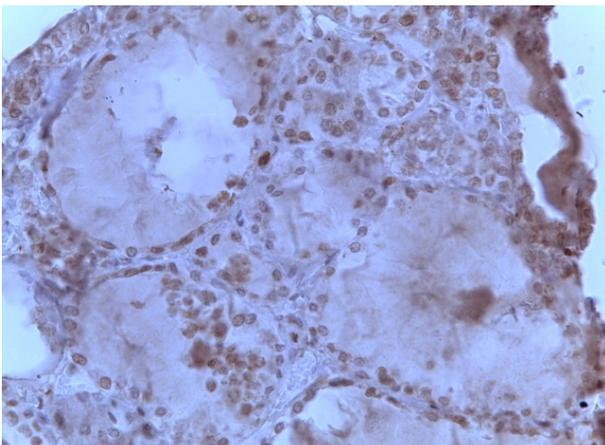
Б



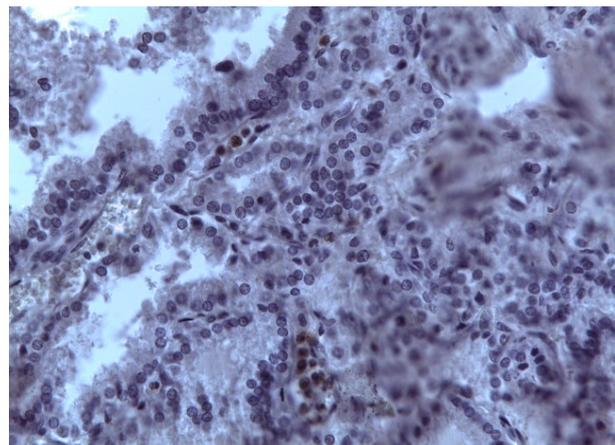
В



Г



Д



Е

Рис. Узловые образования щитовидной железы:

А – иммунонегативное окрашивание узловых образований ЩЖ к СК18. Ув. $\times 100$; Б – обилие иммунопозитивных тироцитов к СК18 при фолликулярном раке ЩЖ. Ув. $\times 200$; В – иммунонегативное окрашивание узловых образований ЩЖ к СК8. Ув. $\times 400$; Г – обилие иммунопозитивных клеток к СК8 в узловом образовании ЩЖ. Ув. $\times 200$; Д – единичные иммунопозитивные клетки к Oct3/4 (стрелка). Ув. $\times 400$; Е – островки иммунопозитивных клеток к PNH3. Ув. $\times 400$

Так, где МИ тироцитов составлял более 25 %, преимущественно в нижней доле ЩЖ, было выявлено иммунопозитивное окрашивание к СК8 (50–75 % клеток) наряду с СК18, где иммунопозитивное окрашивание давало до 50 % клеток. Данный факт вызывает онко-настороженность, так как при наличии 50 % и более иммунопозитивных клеток при сочетанном использовании СК8 и СК18 может свидетельствовать об изменении цитоскелета тироцитов, что является предпосылкой к изменению фенотипа клеток и развитию злокачественных новообразований.

При оценке экспрессии Oct3/4 для определения плюрипотентных стволовых клеток выявило единичные иммунопозитивные клетки, которые, вероятно, служат для обновления тироидной паренхимы, а не для пролиферации тироцитов в условиях ХЭИ (рис. Д).

Наряду с этим, экспрессия РННЗ показала, что определяются островки иммунопозитивных клеток среди фолликулов, где источником служит экстрафолликулярный эпителий (рис. Е).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ структурных изменений ЩЖ выявил, что при формировании узловых образований, которые локализуются преимущественно в нижней части долей ЩЖ, происходит экспрессия иммунопозитивных клеток к РННЗ и в меньшей степени к Oct3/4, где последние являются единичными и, возможно, играют роль в случаях регенерации тироидной паренхимы при тотальном/субтотальном удалении ЩЖ. В то время

экспрессия РННЗ позволяет вычислить МИ, где значимыми показателями являются данные выше 25 %. В целом МИ в долях ЩЖ распределялся от 0 до 100 %, где в последнем случае было выявлено злокачественное новообразование. При показателях МИ более 25 % рекомендуется дополнительно использовать ИГХ-исследование к СК8 и СК18 для оценки риска возникновения новообразований ЩЖ. Таким образом, при наличии синдрома ХЭИ рекомендуется скрининговое обследование ЩЖ для исключения развития тиреопатий, где одним из морфологических компонентов является формирование узловых образований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Suman S., Domingues A., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. Potential Clinical Applications of Stem Cells in Regenerative Medicine. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019; 1201:1–22. doi: 10.1007/978-3-030-31206-0_1.
2. Yamanaka S. Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapy-Promise and Challenges. *Cell Stem Cell*. 2020;27(4):523–531. doi: 10.1016/j.stem.2020.09.014.
3. Clemente-Periván S.I., Gómez-Gómez Ya., Leyva-Vázquez M.A. et al. Role of Oct3/4 in cervical cancer tumorigenesis. *Frontiers in oncology*. 2020;10:247. doi: 10.3389/fonc.2020.00247.
4. Grani G., Sponziello M., Pecce V. et al. contemporary thyroid nodule evaluation and management. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(9):2869–2883. doi: 10.1210/clinem/dgaa322.

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

Информация об авторах

Людмила Викторовна Полякова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; lvpolyakova7@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5349-1435>

Светлана Александровна Калашникова – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kalashnikova-sa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7688-9366>

Андрей Владимирович Фогель – кандидат биологических наук, и.о.зав.кафедрой морфологии Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск, Россия; andru-fogel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7412-9155>

Статья поступила в редакцию 02.12.2023; одобрена после рецензирования 15.02.2023; принята к публикации 16.03.2023.

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

Information about the authors

Ludmila V. Polyakova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; lvpolyakova7@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5349-1435>,

Svetlana A. Kalashnikova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department for Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kalashnikova-sa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7688-9366>

Andrey V. Fogel – Candidate of Biological Sciences, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, Head of the Department for Morphology, Pyatigorsk, Russia; andru-fogel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7412-9155>

The article was submitted 02.12.2023; approved after reviewing 15.02.2023; accepted for publication 16.03.2023.

Морфоиммуногистохимические изменения коронарных артерий в ранние сроки после стентирования

С.С. Тодоров ✉, С.С. Тодоров (мл.), В.Ю. Дерibas, А.А. Казьмин

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

Аннотация. Введение. Современные методы хирургического лечения при ишемической болезни сердца включают стентирующие и шунтирующие операции. В этой связи морфоиммуногистохимическое изучение состояния коронарных артерий в ранние сроки после стентирования позволит прогнозировать послеоперационные осложнения. **Материалы и методы.** Изучены протоколы вскрытий 20 умерших (10 мужчин, средний возраст – 64,7 лет, 10 женщин, средний возраст – 76,9 года). В 85 % отмечен прогрессирующий стенозирующий атеросклероз устья левой коронарной артерии (КА) и передней межжелудочковой ветви. С учетом развития осложнений после стентирования были выделены три хронологические группы: 1) до 3 суток; 2) 3–7 суток; 3) 7–15 суток. Использовалась компьютерная программа ImageJ (US National Institutes of Health, США) для морфометрии КА. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли на персональном компьютере с применением статистических инструментов программы Statistica 10. **Результаты.** Было показано, что в течение первых 3 дней после стентирования КА в их стенках наблюдаются острые повреждения клеток эндотелия в виде десквамации, дистрофических и некробиотических процессов, внутрстеночные геморрагии в зонах локализации атером. Через 3–7 суток и позднее, спустя 7–15 суток после стентирования КА, в просветах КА отмечаются пристеночные смешанные (фибриново-лейкоцитарные), фибриновые тромбы с признаками организации, что сочетается с явлениями неоангиогенеза стенки артерии. **Выводы.** Повреждение клеток эндотелия и связанные с ними нарушения реологических свойств крови за счет экспрессии фактора Виллебранда могут инициировать эндотелиальную дисфункцию с развитием тромбозов, тромбоэмболий мелких ветвей КА, которые могут служить причиной перфузионных расстройств миокарда с развитием острого инфаркта.

Ключевые слова: морфология, иммуногистохимия, коронарные артерии, стентирование, ранние послеоперационные сроки

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-109-115>

Morphoimmunohistochemical changes in the coronary arteries early after stenting

S.S. Todorov ✉, S.S. Todorov (Jr.), V.Yu. Deribas, A.A. Kazmin

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

Abstract. Introduction: Modern methods of surgical treatment for coronary heart disease include stenting and bypass surgery. In this regard, a morphoimmunohistochemical study of the state of the coronary arteries in the early stages after stenting will make it possible to predict postoperative complications. **Materials and methods:** The protocols of autopsies of 20 deceased were studied (10 men, mean age – 64.7 years, 10 women, mean age – 76.9 years). In 85 %, progressive stenosing atherosclerosis of the mouth of the left coronary artery (CA) and the anterior interventricular branch was noted. Taking into account the development of complications after stenting, three chronological groups were identified: 1) up to 3 days; 2) 3–7 days; 3) 7–15 days. The computer program ImageJ (US National Institutes of Health, USA) was used for CA morphometry. Statistical processing of the obtained results was carried out on a personal computer using the statistical tools of the Statistica 10 program. **Result :** It was shown that during the first 3 days after stenting of coronary arteries, acute damage to endothelial cells in the form of desquamation, dystrophic and necrobiotic processes, intramural hemorrhages in the areas of atheromas localization are observed in their walls. After 3–7 days and later, 7–15 days after stenting of the coronary artery, parietal mixed (fibrin-leukocytic), fibrin thrombi with signs of organization are observed in the lumens of the coronary artery, which is combined with the phenomena of neoangiogenesis of the artery wall. **Conclusions:** Damage to endothelial cells and related disturbances in the rheological properties of blood due to the expression of von Willebrand factor can initiate endothelial dysfunction with the development of thrombosis, thromboembolism of small coronary branches, which can cause myocardial perfusion disorders with the development of acute infarction.

Keywords: morphology, immunohistochemistry, coronary arteries, stenting, early postoperative periods

В настоящее время хирургическое лечение ишемической болезни сердца (ИБС) представлено стентирующими и шунтирующими операциями. Достигнуты определенные успехи в лечении таких больных.

Однако при выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) могут возникать как ранние, так и поздние осложнения. К их числу относятся тромбозы стентов, рестенозы сосудов в области установки

стенцов, неатеросклероз [1, 2, 3, 4, 5]. Морфологическое изучение состояния коронарных артерий после имплантации стентов, в основном, посвящено поздним осложнениям ЧКВ, в то время как ранние изменения, возникающие в первые несколько дней после операций в коронарных артериях, мало описаны [3].

Известно, что непосредственно после имплантации стента в стенке коронарной артерии (КА) развивается воспалительная реакция и тромбоз в ответ на повреждение клеток эндотелия. В основном ЧКВ выполняются при прогрессирующем атеросклерозе коронарных артерий сердца, что характеризуется наличием атером с разрывом или надрывом фиброзной атеросклеротической бляшки [3, 6].

По мнению некоторых исследователей, в местах стентирования коронарных артерий последовательно возникают изменения, связанные с формированием тромба и воспалительной реакции в местах повреждения интимы. В последующем в участках альтерации эндотелиоцитов стенок КА возникает пролиферация, миграция гладкомышечных клеток, формирование внеклеточного матрикса [3].

Считают, что повреждение клеток эндотелия и тромбоцитарный тромб в просвете стента являются важными факторами для активации полиморфно-ядерных лейкоцитов (нейтрофилов), что запускает каскад воспалительной реакции. В воспалительный ответ включаются С3а, С5а, Th1, Th2, моноциты, нейтрофилы, которые секретируют фактор некроза опухоли (ФНО-а), компоненты комплемента, интерлейкины 1, 3, 33 [7, 8, 9].

По мнению некоторых авторов, при этом может наблюдаться высокий уровень экспрессии лейкоцитарного интегрина MAC-1, что усиливает вторичную адгезию лейкоцитов к поврежденной сосудистой стенке, поддерживая тем самым в ней воспалительную реакцию [4, 9]. Несомненно, эти процессы затрудняют репарацию стенки артерии с дальнейшим развитием рестеноза. Кроме того, в литературе имеются противоречивые данные о роли некоторых факторов эндотелиальной дисфункции – CD31, фактор Виллебранда (ФВ) – в инициации тромбообразования в ранние сроки после стентирования КА.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить морфоиммуногистохимические изменения коронарных артерий в ранние сроки после стентирования.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено морфологическое исследование КА, полученных во время выполнения аутопсий 20 умерших после проведения стентирования. Среди умерших было 10 мужчин и 10 женщин, средний возраст женщин составил 76,9 лет, средний возраст мужчин 64,7 года.

Из истории болезни умерших было известно, что больные поступали в кардиологическое отделение клиники РостГМУ с признаками острого инфаркта миокарда. Во всех случаях пациентам выполнялась коронарография с последующим выполнением стентирования инфаркт-зависимой артерии. В 85 % наблюдений наблюдался стенозирующий резковыраженный атеросклероз устья левой КА и передней межжелудочковой ветви, в остальных 15 % – стенозирующий атеросклероз правой КА. Анализ историй болезни умерших пациентов с ИБС позволил выявить наличие коморбидной патологии: сахарный диабет (35 %), артериальная гипертензия (58 %), ожирение (7 %).

При вскрытии коронарных артерий обращали внимание на топографию атеросклеротического поражения, топику стентов, их проходимость. Вскрытие коронарных артерий, содержащих стенты, осуществлялось в соответствии с запатентованной методикой [10].

Для гистологического исследования вырезали участок КА в области установки стента и после фиксировали в забуференном 10%-м растворе формалина. Проводка проходила в микроволновом гистопроцессоре закрытого типа Milestone Logos (Италия), с использованием в качестве реагентов спирта изопропилового абсолютированного 99,8 %, орто-ксилола и последующей заливкой в парафиновую смесь «Гистомикс». Гистологические срезы выполняли на автоматизированном ротационном микротоме фирмы Leica (Германия) с предустановленной толщиной срезов 3 мкм. Микропрепараты окрашивали гематоксилином-эозином, заключали под покровное стекло с использованием монтирующей среды «Витрогель». Микроскопия и микрофотографирование осуществлялись на микроскопе Leica DM 1000 (Германия) со встроенной фотокамерой.

Иммуногистохимическое исследование КА проводилось с использованием антител к CD31, фактору Виллебранда (vWF) (табл.).

Непосредственной причиной смерти больных после стентирования коронарных артерий были: отек легких (65 %), тромбоз стента с развитием острого инфаркта миокарда (15 %), нарушение ритма сердца (20 %).

Таблица антител

Название антитела	Производитель (фирма)	Клон	Происхождение антитела	Разведение
CD31	Cell Marque	клон JC70	mouse monoclonal antibody	rtu
Фактор Виллебранда	Cell Marque	factor VIII-R Ag	rabbit polyclonal antibody	rtu

С учетом клинической картины развития осложнений после стентирования КА при ИБС, мы разделили умерших пациентов на следующие хронологические группы: 1) до 3 суток; 2) 3–7 суток; 3) 7–15 суток. Для определения степени поражений КА сердца оценивали состояние просвета, выраженное в процентах.

Проводился морфометрический анализ состояния КА с использованием компьютерной программы ImageJ (US National Institutes of Health, США), морфометрии и фотографии препаратов с увеличением объекта $\times 20$ или $\times 40$.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли на персональном компьютере с применением статистических инструментов программы Statistica 10. Значения всех выборок подвергли проверке на характер распределения с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Нулевую гипотезу отвергли при пороговом значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Патоморфологическое исследование стенок КА в ранние сроки после стентирования выявило характерные особенности. В течение первых 3 дней после стентирования в стенке КА имелась атерома с признаками геморрагий. Эндотелий был на большем протяжении разрушен, с признаками десквамации, с окружающей очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Вокруг атеромы, со стороны меди и адвентициальной оболочки, отмечалась умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 1).

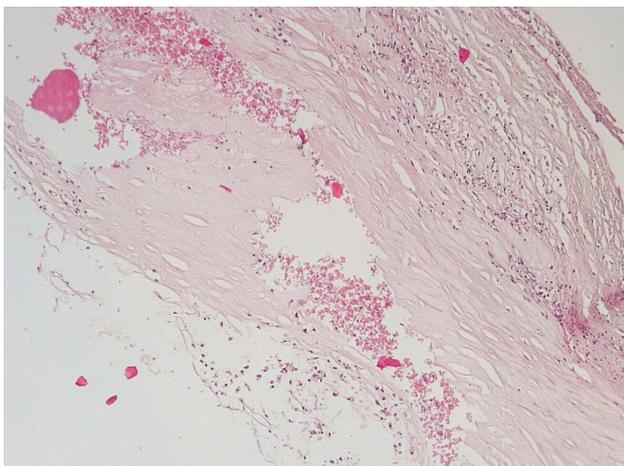


Рис. 1. В стенке атеромы КА – геморрагии, умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация меди и адвентиции. Десквамация эндотелия с очаговой лейкоцитарной инфильтрацией (1–3-и сутки). Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 100$

Обращало внимание, что в местах «оголенного» эндотелия КА отмечалась слабая экспрессия белка

CD31, что указывало на выраженные дистрофические и некробиотические изменения клеток (рис. 2). При этом экспрессия ФВ была яркой, выраженной на всем протяжении интимы КА (рис. 3).

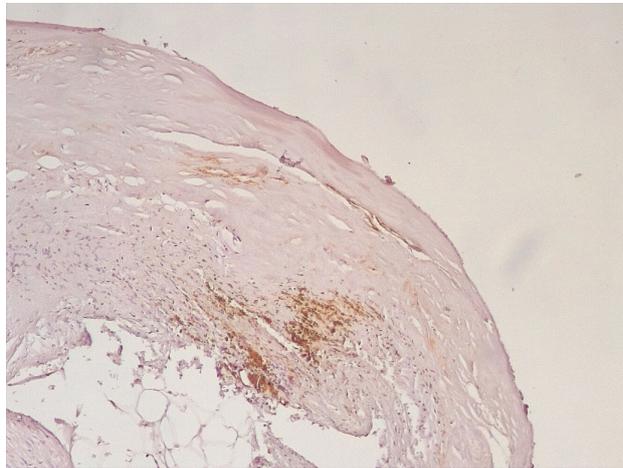


Рис. 2. Слабая экспрессия белка CD31+ в клетках эндотелия КА в зоне десквамированного эндотелия (1–3-и сутки). Иммуногистохимическая реакция к CD31. Ув. $\times 200$

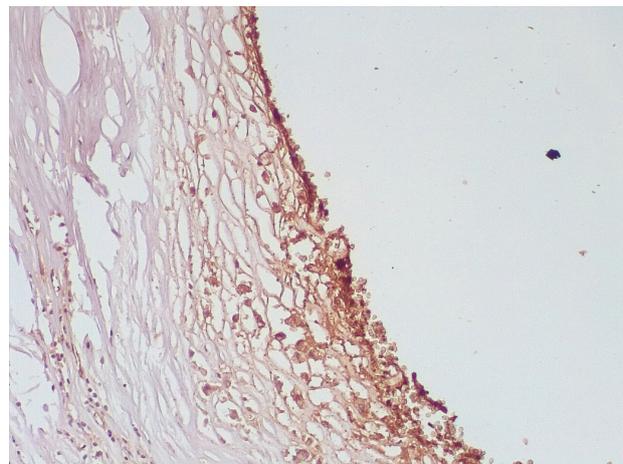


Рис. 3. Гиперэкспрессия ФВ в клетках эндотелия КА (1–3-и сутки). Иммуногистохимическое исследование с антителами к vWF. Ув. $\times 200$

Позднее, спустя 3–7 суток после стентирования КА в просветах имелись пристеночные смешанные фибриново-лейкоцитарные тромбы, которые могли служить источником развития тромбоэмболических осложнений мелких дистальных ветвей коронарного кровотока и развитием острого инфаркта миокарда (рис. 4).

Маркер эндотелиальной дисфункции – фактор Виллебранда (ФВ) ярко экспрессировался в клетках эндотелия КА и субинтимально, что могло свидетельствовать о выраженной дисрегуляции коагуляционных свойств крови (рис. 5). В то же время экспрессия

белка CD31 в указанные сроки после стентирования была слабовыраженной, что могло указывать на выраженные дистрофические изменения эндотелиальных клеток КА.

В течение 7–15 суток после стентирования КА наряду с формированием пристеночных фибриновых

тромбов с признаками организации в стенках атером наблюдались репаративные процессы, связанные с неоангиогенезом в виде образования мелких тонкостенных кровеносных сосудов капиллярного типа, окруженных мелкими лимфоцитарными, гистиоцитарными клеточными инфильтратами (рис. 6, 7).

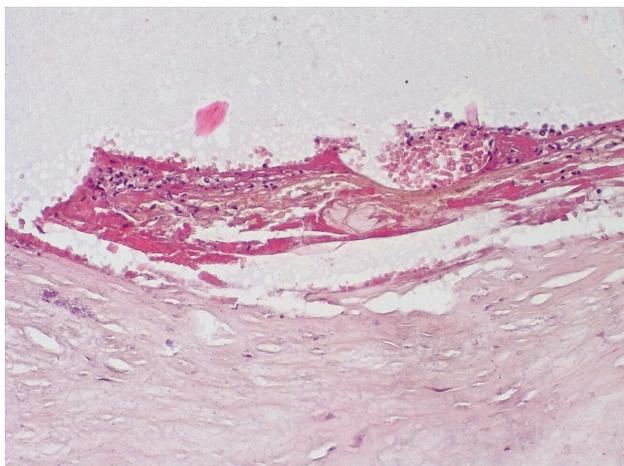


Рис. 4. Пристеночный смешанный (фибриново-лейкоцитарный) тромб в просвете КА (3–7-е сутки). Окраска гематоксилином-эозином. Ув. ×200

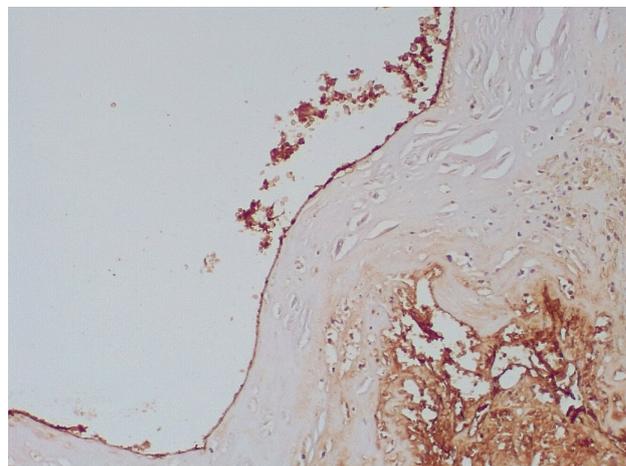


Рис. 5. Яркая экспрессия белка ФВ в клетках эндотелия, субинтимальных отделах КА (3–7-е сутки). Иммуногистохимическое исследование с антителами к vWF. Ув. ×200

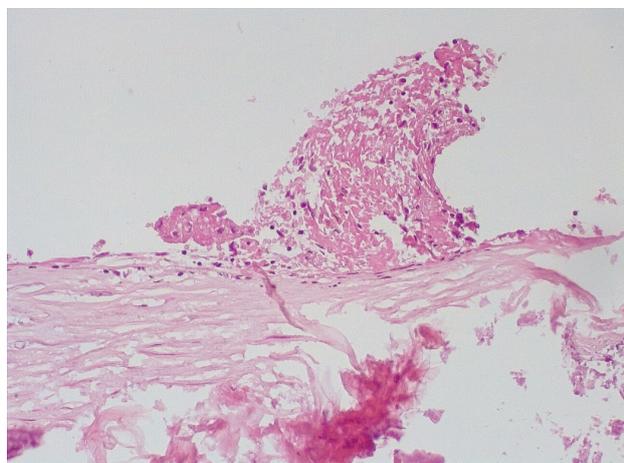


Рис. 6. Пристеночный фибриновый тромб в просвете КА с началом организации на фоне атеромы стенки (7–15-е сутки). Окраска гематоксилином-эозином. Ув. ×200

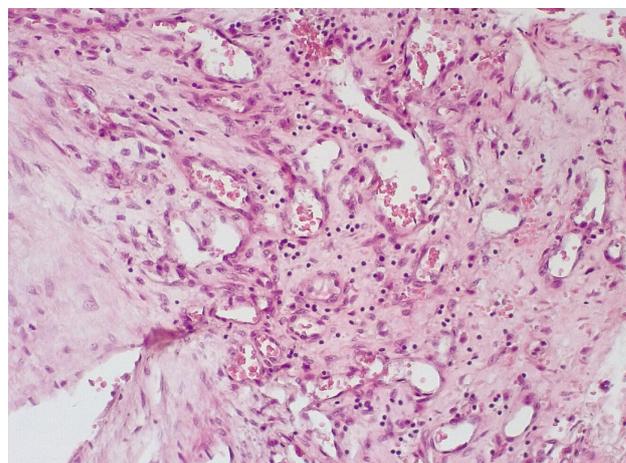


Рис. 7. Неоангиогенез в стенке КА в месте стентирования с окружающей умеренновыраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией (7–15-е сутки). Окраска гематоксилином-эозином. Ув. ×200

Сохранялась резковыраженная яркая экспрессия ФВ как со стороны интимы, так и субинтимально, в участках альтерации атером (рис. 8). В то же время экспрессия белка CD31 была негативной на всем протяжении стенок КА.

Проведенное морфоиммуногистохимическое исследование КА после стентирования в ранние

сроки показало определенные закономерности их поражения. Было показано, что в течение первых 3 дней после стентирования КА в их стенках наблюдаются острые повреждения клеток эндотелия в виде десквамации, дистрофических и некробиотических процессов, внутривенные геморрагии в зонах локализации атером.

Через 3–7 суток и позднее, спустя 7–15 суток после стентирования КА, в просветах КА отмечаются пристеночные смешанные (фибриново-лейкоцитарные), фибриновые тромбы с признаками организации, что сочетается с явлениями неоангиогенеза стенки артерии. Данный патологический процесс ремоделирования стенки КА после стентирования может отражать, с одной стороны, необратимые повреждения клеток эндотелия, ведущие к микротромбообразованию, а с другой – отражать репаративные процессы в исходе воспаления.

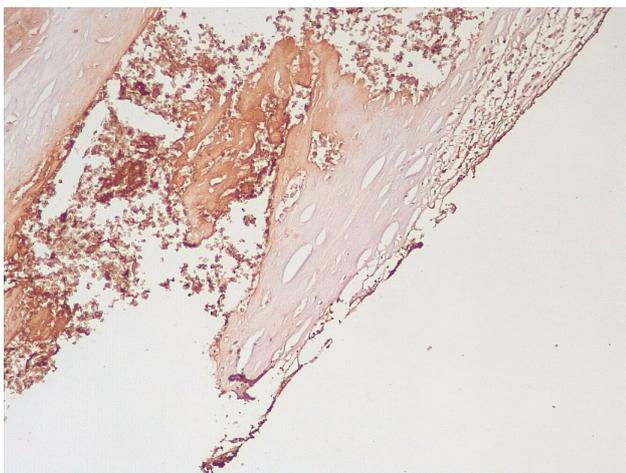


Рис. 8. Яркая экспрессия ФВ в интима и субинтимально в местах разрушения атером КА. Иммуногистохимическое исследование с антителами к vWF. Ув. ×200

Наиболее значимым маркером эндотелиальной дисфункции, отражающим нарушение коагуляционных свойств крови, является белок фактора Виллебранда, экспрессия которого была резко выраженной во всех группах умерших после стентирования КА.

Результаты компьютерной морфометрии и статистической обработки экспрессии CD31, ФВ представлены на рис. 9.

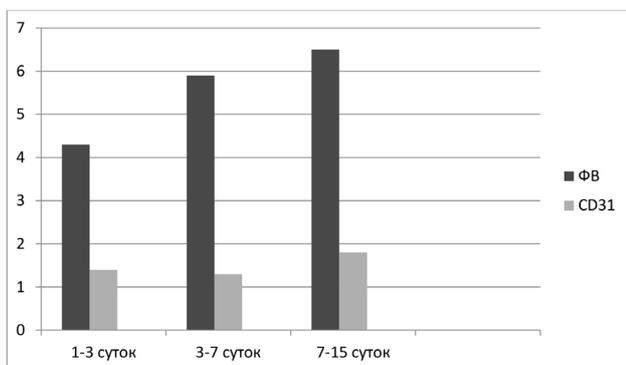


Рис. 9. Экспрессия белков ФВ, CD31 в ранние сроки после стентирования КА при ИБС

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфоиммуногистохимическое исследование КА после стентирования позволяет по-новому взглянуть на проблему ранних послеоперационных осложнений данных высокотехнологичных операций. Прежде всего, это касается оценки выраженности воспалительных, репаративных и тромботических процессов в течение первых дней после стентирования, так как данная проблема является крайне важной для оценки прогнозирования сосудистых рисков у больных с ИБС.

Проведенное исследование показало, что в большинстве случаев (85 %) в КА имелись признаки резковыраженного прогрессирующего стенозирующего атеросклероза, с преимущественным поражением устья левой КА и ее передней межжелудочковой ветви.

Показано, что после стентирования в течение первых 3 суток в стенках КА вокруг атером встречаются геморагии, мелкие лейкоцитарные инфильтраты, повреждение клеток эндотелия, что наряду с экспрессией фактора Виллебранда является предиктором для формирования пристеночных тромбов.

Позднее, спустя 3–7 суток, возникают пристеночные смешанные тромбы, которые через 7–15 суток имеют признаки организации, что сопровождается резкой яркой экспрессией белка фактора Виллебранда.

Мы считаем, что повреждение клеток эндотелия и связанные с ними нарушения реологических свойств крови могут инициировать эндотелиальную дисфункцию с развитием тромбозов, тромбоэмболий мелких ветвей КА, которые могут служить причиной перфузионных расстройств миокарда с развитием острого инфаркта [1].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Алимов Д.А., Жалалов Б.З., Ганиев У.Ш. Рестеноз стента с точки зрения эндотелиальной дисфункции. *Вестник экстренной медицины*. 2017;3:109-112.
2. Бузиашвили Ю.И., Асумбекова Э.У., Мацкеплишвили С.Т. и др. Кардиоинтервенционное лечение больных сахарным диабетом 2 типа с ИБС. *Сахарный диабет*. 2008; 11(1):35–39. URL: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5943>.
3. Столяров А.П., Федорова М.Г., Харитонов Е.А., Аверкин Н.С. Патологические и морфологические данные об изменениях стенок сосудов после операции стентирования. *Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2018;2:131–143.
4. Тодоров С.С., Дерibas В.Ю., Казьмин А.С., Тодоров С.С. (мл.) Морфологические и молекулярно-биологические изменения в коронарных артериях после стентирования. *Кардиология*. 2021;61(7):79–84. URL: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.7.n1211>.

5. Тодоров С.С., Сидоров Р.В., Березовский Д.П. и др. Патент № 2725858 С1 Российская Федерация, МПК А61В 16/00. Способ патологоанатомического вскрытия коронарных артерий после стентирования. № 2020106337. Заявл. 10.02.2020. Опубл. 06.07.2020.

6. Юдина В.А., Мельничникова О.С., Карпенко М.А. и др. Моделирование прогностических значений параметров теста генерации тромбина у больных, перенесших стентирование коронарных артерий. *Медицинский алфавит*. 2018; 1;4(341):22–27.

7. Finn A.V., Kolodgie F.D., Harnek J. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2005;112(2):270–278. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508937.

8. Li J.J., Ren Y., Chen K.J. et al. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Texas Heart Institute Journal*. 2010;37(1):49–57. PMID: 20200627. PMCID: PMC2829784.

9. Otsuka F., Byrne R.A., Yahagi K. et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *European Heart Journal*. 2015;36(32):2147–2159. doi: 10.1093/eurheartj/ehv205.

10. Simon D.I., Chen Z., Xu H. et al. Platelet glycoprotein Iba1 is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *Journal of Experimental Medicine*. 2004;192(2):193–200. doi: 10.1084/jem.192.2.193

REFERENCES

1. Alimov D.A., Zhalalov B.Z., Ganiev W.Sh. Stent restenosis in terms of endothelial dysfunction. *Vestnik ekstremnoj mediciny = The Bulletin of Emergency Medicine*. 2017;3: 109–112. (In Russ.).

2. Buziashvili Yu.I., Asumbekova E.U., Mackeplishvili S.T. et al. Cardiointerventional treatment of patients with type 2 diabetes mellitus with CHD. *Saharnyj diabet = Diabetes mellitus*. 2008;11(1):35–39. (In Russ.) URL: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5943>.

3. Stolyarov A.P., Fedorova M.G., Haritonov E.A., Averkin N.S. Pathophysiological and morphological data on changes in vascular walls after stenting surgery. *Izvestiya vuzov. Povolzhskij region. Medicinskie nauki = News of universities. Volga region. Medical sciences*. 2018;2:131–143. (In Russ.).

4. Todorov S.S., Deribas V.YU., Kaz'min A.S., Todorov (ml.) S.S. Morphological and molecular-biological changes in the coronary arteries after stenting. *Kardiologiya*. 2021;61(7): 79–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.7.n1211>

5. Todorov S.S., Sidorov R.V., Berезovskij D.P. et al. Patent No. 2725858 C1, Russian Federation, MPK A61B 16/00. Method of postmortem autopsy of coronary arteries after stenting. № 2020106337. Declared. 10.02.2020. Publ. 06.07.2020. (In Russ.).

6. Yudina V.A., Melnichnikova O.S., Karpenko M.A. et al. Modeling of prognostic values of thrombin generation test parameters in patients undergoing coronary artery stenting. *Meditsinskii alfavit = Medical alphabet*. 2018;1;4(341): 22–27. (In Russ.).

7. Finn A.V., Kolodgie F.D., Harnek J. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2005;112(2):270–278. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508937.

8. Li J.J., Ren Y., Chen K.J. et al. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Texas Heart Institute Journal*. 2010;37(1):49–57. PMID: 20200627. PMCID: PMC2829784.

9. Otsuka F., Byrne R.A., Yahagi K. et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *European Heart Journal*. 2015;36(32):2147–2159. doi: 10.1093/eurheartj/ehv205.

10. Simon D.I., Chen Z., Xu H. et al. Platelet glycoprotein Iba1 is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *Journal of Experimental Medicine*. 2004;192(2):193–200. doi: 10.1084/jem.192.2.193

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

Информация об авторах

Сергей Сергеевич Тодоров – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, руководитель морфологического отдела, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; sertodorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>

Сергей Сергеевич Тодоров (младший) – студент лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; todorov-00@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4787-4031>

Виктория Юрьевна Дерибас – заведующая патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории, ассистент кафедры патологической анатомии Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; deribas_vu@rostgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4541-6707>

Артем Андреевич Казьмин – студент лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; go.525.net@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6055-860X>

Статья поступила в редакцию 11.02.2023; одобрена после рецензирования 28.04.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Sergey S. Todorov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Anatomy, head of the Morphological Department, pathologist of the highest qualification category, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; sertodorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>

Sergey S. Todorov (Jr.) – is a student of the medical and preventive Faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; todorov-00@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4787-4031>

Victoria Yu. Deribas – Head of the pathology department, pathologist of the highest qualification category, assistant of the Department of Pathological Anatomy Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; deribas_vu@rostgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4541-6707>

Artem A. Kazmin – is a student of the medical and preventive Faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; go.525.net@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6055-860X>,

The article was submitted 11.02.2023; approved after reviewing 28.04.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Факторы риска развития жизнеугрожающих ишемических событий и летального исхода у больных инфарктом миокарда

Татьяна Васильевна Прокофьева[✉], Ольга Сергеевна Полунина, Екатерина Андреевна Полунина

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Разработка и реализация эффективных мер вторичной профилактики повторных ишемических событий и постгоспитальной летальности больных с перенесенным инфарктом миокарда сохраняет свою актуальность. Обследовано 130 больных с инфарктом миокарда I типа (89 мужчин и 41 женщина). На стационарном этапе лечения совокупность лабораторных данных, характеризующих синдром эндогенной интоксикации, подвергнута кластеризации. В результате сформировалось четыре кластера: «полимаркерно-ретенционный», «некротически-воспалительный», «гипоксически-воспалительный» и кластер с отсутствием синдрома эндогенной интоксикации. Повторный инфаркт, инсульт и летальность от кардиальных причин составили комбинированную конечную точку. Вероятность ее наступления в течение 1-го года после развития инфаркта миокарда составила 18,6 %. Предложена модель прогнозирования развития комбинированной конечной точки с учетом типа синдрома эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, инсульт, летальность, прогностическая модель

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-116-120>

Risk factors for life-threatening ischemic events and death in patients with myocardial infarction

Tatiana V. Prokofieva[✉], Olga S. Polunina, Ekaterina A. Polunina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The development and implementation of effective measures of secondary prevention of recurrent ischemic events and post-hospital mortality in patients with myocardial infarction remains relevant. A total of 130 patients (89 men and 41 women) with myocardial infarction of type I were examined. At the in-patient stage of treatment, a set of laboratory data characterizing endogenous intoxication syndrome was subjected to clustering. As a result, four clusters were formed: «polymarker-retentive», «necrotic-inflammatory», «hypoxic-inflammatory» and a cluster with no endogenous intoxication syndrome. Recurrent heart attack, stroke, and mortality from cardiac causes constituted the combined end point. The probability of its occurrence within 1 year after myocardial infarction development was 18.6 %. We proposed a model for predicting the development of the combined endpoint, taking into account the type of endogenous intoxication syndrome.

Keywords: myocardial infarction, stroke, mortality, prognostic model

Инфаркт миокарда (ИМ) продолжает лидировать среди причин смертности, инвалидизации и экономического ущерба как во всем мире, так и в Российской Федерации [1]. Опасность ИМ не ограничивается стационарным этапом. Многие исследователи отмечают высокий риск повторных ишемических событий и летального исхода у лиц с перенесенным ИМ, особенно в течение первого года после индексного события [2, 3]. Например, частота повторного ИМ по отношению ко всем инфарктам составляет 25–29 %, а летальность от повторных ИМ – в 3 раза выше, чем от первичных [4]. В этой связи разработка и реализация эффективных мер вторичной профилактики повторных ишемических событий и постгоспитальной летальности представляют собой актуальную научно-практическую задачу [2, 5]. На сегодняшний день

предложено и внедрено множество прогностических шкал. Однако имеются сведения о недостаточной их эффективности у отдельных категорий больных [3]. Поэтому совершенствование разработанных шкал и поиск «новых» параметров прогноза не теряет своей актуальности. Рассмотрение синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), развивающегося при ИМ [6, 7], в качестве предиктора развития неблагоприятных ишемических событий и летального исхода, представляется патогенетически обоснованным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать модель для индивидуального прогнозирования наступления жизнеугрожающих ишемических событий и летального исхода у больных инфарктом миокарда.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 130 больных с ИМ I типа, находившихся на лечении в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО АМОКБ г. Астрахани (2016–2019 гг.). Медиана возраста составила 54,6 (44; 65) лет. Среди больных 89 мужчин и 41 женщина.

Проведение данного исследования было одобрено региональным независимым Этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол № 12).

Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет, наличие значимой сопутствующей соматической патологии.

Больным проводились общеклинические и специальные методы обследования, направленные на определение маркеров СЭИ: вещества средней и низкой молекулярной массы и олигопептиды, маркеры оксидативного стресса, апоптоза.

Анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS, версия 26.0. Значения количественных показателей описывались в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Для выявления статистической значимости в 3 и более исследуемых группах использовался критерий Краскела – Уоллиса. Критический уровень значимости принимали равным 0,05. При сопоставлении групп по категориальному признаку использовался χ^2 Пирсона. Кластеризация больных осуществлялась посредством двухэтапного кластерного анализа. Для оценки вероятности наступления события применялся анализ Каплана – Майера, сравни-

тельная оценка полученных графиков проводилась с помощью Log-rank критерия Манталя – Кокса. Прогнозирование исходов ИМ осуществлялось методом регрессии Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе исследования нами были определены уровни маркеров СЭИ с последующей кластеризацией полученных данных. В результате сформировалось четыре кластера, которые были обозначены как «полимаркерно-ретенционный», «некротически-воспалительный», «гипоксически-воспалительный» и кластер с отсутствием СЭИ.

В процессе 12-месячного наблюдения 11 больных выбыло из исследования, в связи с чем нам удалось провести анализ течения ИБС в отношении 119 больных с перенесенным ИМ. Повторный ИМ развился у 7 (5,9%) человек, инсульт – у 2 (1,7%), летальность от кардиальных причин наблюдалась у 13 (10,9%) больных, летальность от причин, не связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, – у 4 (3,4%) больных.

Поскольку повторный ИМ, инсульт и летальность от кардиальных причин имеют этиопатогенетическую взаимосвязь, мы объединили их в комбинированную конечную точку (ККТ). Таким образом, в группе больных ИМ ККТ в течение 12-месячного наблюдения была достигнута у 22 человек (18,5%).

В табл. 1 отражена вероятность наступления ККТ у больных ИМ на протяжении 12-месячного наблюдения.

Таблица 1

Вероятность наступления комбинированной конечной точки у больных ИМ на протяжении 12-месячного наблюдения

Сроки наблюдения, мес.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Количество случаев наступления ККТ, абс.	9	4	2	1	1	2	1	0	1	0	0	1
Вероятность развития ККТ, %	7,0	10,1	11,7	12,6	13,4	15,0	15,9	15,9	16,8	16,8	16,8	18,6

Согласно полученным данным, вероятность наступления ККТ у больных ИМ в течение 1-го года после развития ИМ составила 18,6%.

На рис. 1 с помощью кривой Каплана – Майера представлена вероятность достижения ККТ у больных ИМ. В соответствии с проведенным анализом выживаемости, средний срок наступления ККТ у больных ИМ составил (10,7 ± 0,28) мес. (95%-й ДИ: 10,1–11,2 мес.). Медиана, характеризующая наступление события у 50% пациентов, за период наблюдения достигнута не была.

Мы оценили зависимость вероятности наступления ККТ от типа СЭИ с помощью лог-ранк критерия Манталя – Кокса. Данная зависимость была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 2).

Медиана срока достижения ККТ у больных ИМ при некротически-воспалительном фенотипе составила (9,0 ± 2,1) месяцев (95%-й ДИ 4,9–13,1), при остальных фенотипах – достигнута не была.

Средний срок достижения ККТ у больных ИМ при некротически-воспалительном типе СЭИ составил (8,1 ± 0,73) месяцев (95%-й ДИ 6,6–9,5 мес.), при гипоксически-воспалительном типе – (5,3 ± 2,0) месяцев (95%-й ДИ 1,4–9,3 мес.), а при отсутствии СЭИ – (11,9 ± 0,11) месяцев (95%-й ДИ 10,1–11,2 мес.). Различия были статистически значимы ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при гипоксически-воспалительном типе СЭИ развития ККТ следует ожидать быстрее, чем при некротически-воспалительном.

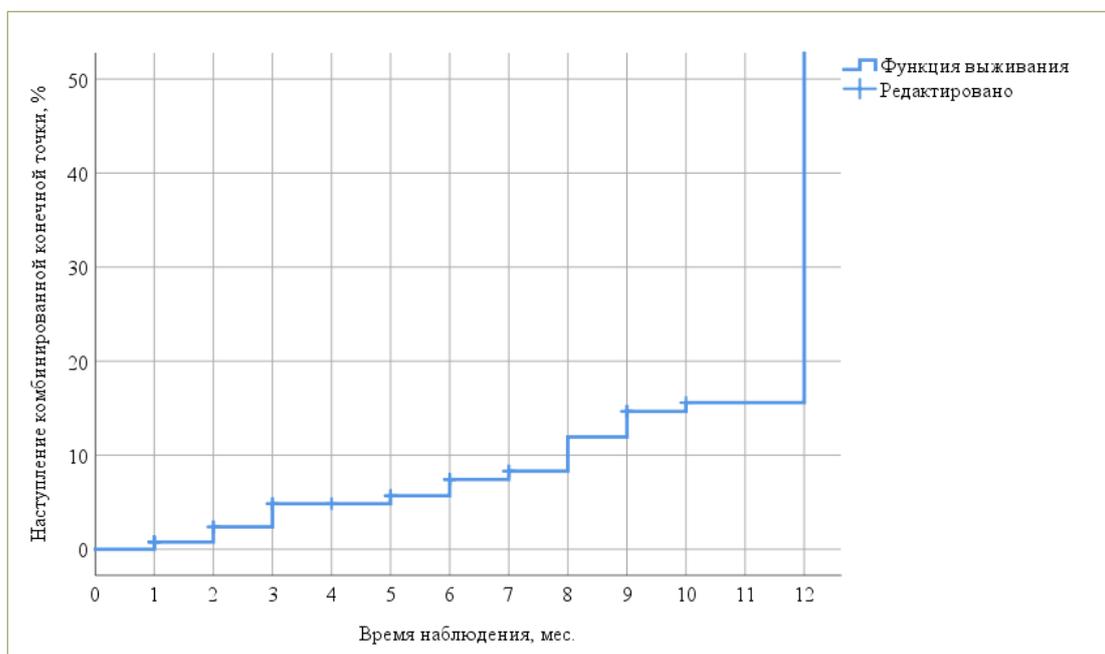


Рис. 1. Кривая Каплана – Майера, характеризующая вероятность достижения комбинированной конечной точки у больных ИМ на протяжении 12-месячного наблюдения (n = 130)

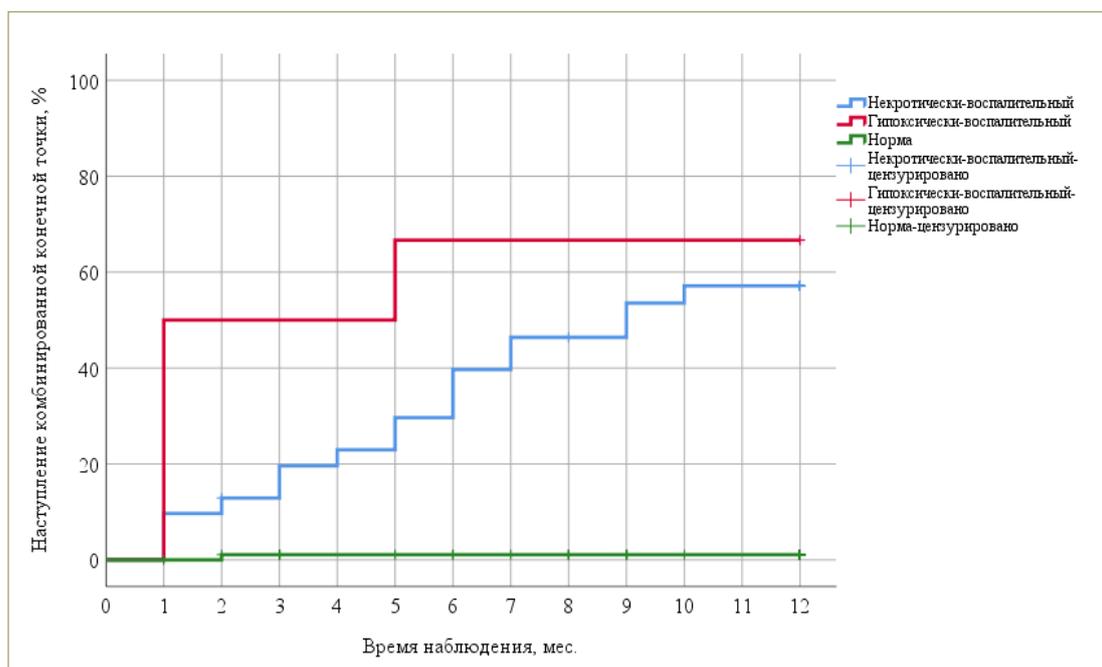


Рис. 2. Кривая Каплана – Майера, характеризующая вероятность достижения комбинированной конечной точки у больных ИМ на протяжении 12-месячного наблюдения в зависимости от типа синдрома эндогенной интоксикации (n = 130)

С помощью метода регрессии Кокса нами была разработана модель для индивидуального прогнозирования наступления ККТ у больных ИМ в зависимости от таких факторов, как тип СЭИ, возраст, наличие Q-образующего ИМ, множественное поражение КА, наличие осложнений острого периода ИМ.

В результате поэтапного исключения менее информативных предикторов методом Enter была получена следующая модель:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(3,928 \times X_{\text{ФНЕКР}} + 4,9 \times X_{\text{ФГИП}} + 1,143 \times X_{\text{Осл}}) \quad (1)$$

где $h_i(t)$ – риск наступления ККТ у i -го пациента (в %),
 $h_0(t)$ – базовый риск наступления ККТ при нулевом значении предикторов (в %),
 $X_{\text{ФНЕКР}}$ – некротически-воспалительный тип СЭИ (1 – наличие, 0 – отсутствие),
 $X_{\text{ФГИП}}$ – гипоксически-воспалительный тип СЭИ (1 – наличие, 0 – отсутствие),
 $X_{\text{Осл}}$ – наличие осложнений (1 – осложненное, 0 – неосложненное).

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Значения базового риска наступления ККТ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Значения базового риска наступления комбинированной конечной точки для построенной модели

Период наблюдения, мес.	Выживаемость без развития комбинированной конечной точки, %
1	0,001
2	0,002
3	0,002
4	0,003
5	0,004
6	0,005
7	0,006
8	0,007
9	0,007
10	0,007
11	0,007
12	0,007

Все факторы, вошедшие в модель, характеризовались прямым влиянием на риск развития ККТ. Характеристики предикторов модели представлены в табл. 3.

Таблица 3

Характеристики предикторов модели

Предиктор	HR; 95% ДИ	p
Некротически-воспалительный фенотип	5,79; 3,67–8,87	<0,001*
Гипоксически-воспалительный фенотип	13,33; 5,15–17,4	<0,001*
Наличие осложнений	3,14; 1,17–8,4	0,023

*Влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

Наличие некротически-воспалительного типа СЭИ увеличивает риск наступления ККТ в 5,79 раз по сравнению с больными с отсутствием СЭИ, наличие гипоксически-воспалительного типа СЭИ увеличивает данный риск в 13,33 раза. При наличии осложнений

острого периода ИМ риск наступления ККТ увеличивается в 3,14 раза по сравнению с пациентами с отсутствием СЭИ.

Из расчета на 1 000 пациенто-месяцев частота наступления комбинированной конечной точки составила 55 случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная модель позволяет осуществлять индивидуальное прогнозирование наступления жизнеугрожающих ишемических событий и летального исхода у больных инфарктом миокарда и у больных с перенесенным инфарктом миокарда с учетом наличия и типа синдрома эндогенной интоксикации. Данный подход соответствует принципам пациент-ориентированной вторичной профилактики ИБС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):4–12. doi: 10.17116/profmed20182144.
2. Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16(1):10–50. doi: 10.18087/rhj.2017.1.2280.
3. Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Черемных А.Б. Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста. *Доктор.Ру*. 2020;19(5):24–29. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-24-29.
4. Новикова Р.А., Алексейчик С.Е., Гончарик Т.А. и др. Повторный инфаркт миокарда, причины его развития, трудности диагностики и профилактика. *Экстренная медицина*. 2017;6(2):229–234. eLIBRARY ID: 29120607.
5. Чичкова М.А., Коваленко Н.А. Клинико-прогностические маркеры летального исхода острого инфаркта миокарда. *Астраханский медицинский журнал*. 2017;12(3):96–103.
6. Афанасьева А.Н., Демьянов С.В., Репин А.Н. и др. Лабораторная оценка эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2007;12(3):36–40.
7. Богданов М.В., Воронцова Н.Л., Матвеева В.Г. и др. Динамика показателей окислительного стресса и эндогенной интоксикации в венечном синусе и периферической крови у пациентов ИБС во время аортокоронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;4:65–70.

REFERENCES

1. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Boytsov S.A. Comparison of Russian regions by the level

of standardized mortality rates from all causes and diseases of the circulatory system in 2006–2016. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(4):4–12. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20182144.

2. Barbarash O.L., Sedykh D.Y., Gorbunova E.V. Main factors determining the risk of developing repeated myocardial infarction. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachei = Heart: A journal for medical practitioners*. 2017;16(1):10–50. (In Russ.) doi: 10.18087/rhj.2017.1.2280.

3. Shishkina E.A., Khlynova O.V., Cheremnykh A.B. Prediction of posthospital mortality in patients with young and middle-aged myocardial infarction. *Doctor.Ru*. 2020;19(5):24–29. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-24-29.

4. Novikova R.A., Alekseychik S.E., Goncharik T.A. et al. Repeated myocardial infarction, causes of its development, diagnostic difficulties and prevention. *Ekstremnaya meditsina =*

Emergency medicine. 2017;6(2):229–234. eLIBRARY ID: 29120607. (In Russ.).

5. Chichkova M.A., Kovalenko N.A. Clinical and prognostic markers of the fatal outcome of acute myocardial infarction. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017;12(3):96–103. (In Russ.).

6. Afanasyeva A.N., Demyanov S.V., Repin A.N. et al. Laboratory evaluation of endogenous intoxication in patients with myocardial infarction. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2007;12(3):36–40. (In Russ.).

7. Bogdanov M.V., Vorontsova N.L., Matveeva V.G. et al. Dynamics of oxidative stress and endogenous intoxication in the coronary sinus and peripheral blood in CHD patients during coronary artery bypass grafting. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;4:65–70. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Т.В. Прокофьева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; prokofeva-73@inbox.ru

О.С. Полунина – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; admed@yandex.ru

Е.А. Полунина – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; gilti2@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 11.11.2022; одобрена после рецензирования 15.01.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

T.V. Prokofieva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; prokofeva-73@inbox.ru

O.S. Polunina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases of the Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; admed@yandex.ru

E.A. Polunina – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases of the Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; gilti2@yandex.ru

The article was submitted 11.11.2022; approved after reviewing 15.01.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Морфофункциональная характеристика сократительных кардиомиоцитов у потомства крыс с экспериментальным сахарным диабетом I-го типа в ранний неонатальный период

Сергей Николаевич Завьялов ✉, Геннадий Васильевич Брюхин

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Аннотация. Целью настоящего исследования явился анализ особенностей морфофункционального состояния сократительных кардиомиоцитов левого желудочка потомства матерей с экспериментальным сахарным диабетом I-го типа в период новорожденности. Сахарный диабет моделировали у половозрелых крыс самок с помощью стрептозотоцина. На серийных гистологических срезах определяли удельную площадь стромы и паренхимы миокарда, количество кардиомиоцитов, их ядерно-цитоплазматическое отношение, число двуядерных клеток, а также содержание в кардиомиоцитах гликогена. Установлено, что у опытных животных имеет место уменьшение удельной площади сердечной мышечной ткани, увеличение площади цитоплазмы кардиомиоцитов и избыточное накопление в них гликогена. При этом содержание двуядерных кардиомиоцитов существенно уменьшается по сравнению с группой контроля. Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что экспериментальный сахарный диабет I-го типа матери оказывает негативное влияние на морфофункциональное становление сократительного аппарата сердца потомства.

Ключевые слова: сахарный диабет, потомство, сердце, сократительные кардиомиоциты

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Morphofunctional characteristics of working cardiomyocytes in offspring of mothers with experimental type I diabetes in the early neonatal period

Sergey N. Zavyalov ✉, Gennady V. Bryukhin

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Abstract. The aim of this research was to analyze the features of morphofunctional state of left ventricular contractile cardiomyocytes of the offspring of mothers with experimental type 1 diabetes mellitus during the neonatal period. Diabetes mellitus was modeled in sexually mature female rats using streptozotocin. Specific area of myocardial stroma and parenchyma, the number of cardiomyocytes, nuclear-cytoplasmic ratio, the content of binucleated cells, as well as the content of glycogen in cardiomyocytes were determined on serial histological sections. It has been established that in the experimental rats there is a decrease in the number of cardiac muscle tissue, an increase in the cytoplasmic area of cardiomyocytes and excessive accumulation of glycogen in them. At the same time, the content of bicore cardiomyocytes significantly decreases in comparison with the control group. The results obtained allow us to conclude that experimental maternal type 1 diabetes mellitus has a negative effect on the morphofunctional formation of the contractile apparatus of the offspring heart.

Keywords: diabetes mellitus, offspring, heart, contractile cardiomyocytes

Воспроизводство здорового потомства в условиях мощного демографического кризиса, несомненно, является одной из актуальных проблем современной медицины. Рождение здорового потомства во многом определяется состоянием здоровья материнского организма. В то же время в настоящее время показатель здоровья женщин фертильного возраста является далеко не оптимальным [1].

Среди многочисленных экстрагенитальных заболеваний женщин особое место в силу своей распространенности занимает сахарный диабет. Так, многочисленными клиническими наблюдениями установлено, что

сахарный диабет матери, как правило, обуславливает нарушения течения беременности и, как следствие, рождение детей с признаками физиологической незрелости, в том числе с наличием врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы [2, 3, 4]. В то же время в настоящее время существующие методы профилактики, диагностики и коррекции нарушений сердечно-сосудистой системы, обусловленных сахарным диабетом матери, нельзя считать оптимальными. Не вызывает сомнений, что для повышения эффективности существующих и разработки новых методов лечения данных осложнений необходимо знать тонкие

механизмы неблагоприятного влияния гипергликемии матери на становление сердечно-сосудистой системы потомства.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ особенностей морфофункционального состояния сократительных кардиомиоцитов левого желудочка новорожденного потомства матерей с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа с лабораторными животными проводилась в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целях» от 18.03.1986 г. Все исследуемые животные содержались в стандартных условиях экспериментально-биологической клиники (виварии) Южно-Уральского государственного медицинского университета. Эвтаназия животных проводилась методом декапитации под эфирным наркозом. Работа одобрена локальным этическим комитетом.

Исследования проведены на белых лабораторных крысах самках линии Wistar и их потомстве в ранний неонатальный период (период новорожденности). У взрослых половозрелых самок воспроизводили стрептозотоциновый сахарный диабет 1-го типа [5]. Препарат вводили до беременности трижды с интервалом 7 суток по 20–25 мг/кг массы. О развитии сахарного диабета свидетельствовал повышенный уровень содержания глюкозы в крови ($32,56 \pm 2,44$) ммоль/л, сохранявшийся в течение более чем 3 месяцев. Через 1 неделю после последней инъекции самок подсаживали к интактным самцам.

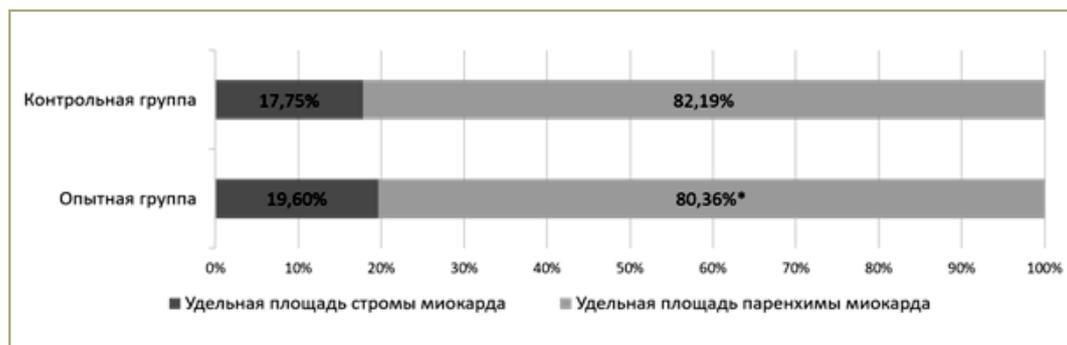
Объектом исследования выступило потомство самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа в 1-е сутки постнатальной жизни (опытная группа). Эту группу составили 20 крысят из 20 пометов, а группу сравнения (контрольная группа) составили 20 новорожденных крысят из 20 пометов интактных крыс.

На серийных гистологических срезах верхушки левого желудочка, окрашенных гематоксилином и эозином, проводили определение количества сократительных кардиомиоцитов в единице условной площади, площади их цитоплазмы и ядра, производили подсчет их ядерно-цитоплазматического отношения и числа двуядерных клеток. Для подсчета удельной площади соединительнотканного компонента миокарда левого желудочка производили окраску пикрофуксином по Ван-Гизону. Для оценки содержания в сократительных кардиомиоцитах гликогена гистологические срезы окрашивали PAS-реакцией.

Измерение морфометрических показателей проводили с использованием программно-аппаратного комплекса «Видео Тест Морфология 5.0». Статистическую обработку данных производили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23 (данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом). Учитывая небольшую выборку животных, достоверность полученных результатов определяли при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего, нами установлено, что опытная группа статистически значимо отличалась от группы контроля ($p = 0,008$) по количеству сократительных кардиомиоцитов в единице условной площади стенки левого желудочка. Так, если у интактных животных количество сократительных кардиомиоцитов составляет 53,6 (49,2; 57,2), то у опытных крысят данный показатель снижен до величины 48,6 (46,2; 52,3). Стоит отметить, что данный показатель коррелирует со значениями, полученными при подсчете удельной площади соединительной ткани и сердечной мышечной ткани в миокарде левого желудочка (рис.). На графике видно, что удельная площадь паренхимы миокарда у опытных животных на 1,83 % ниже таковой у интактной группы животных.



*Результаты статистически значимы по отношению к контролю ($p < 0,05$)

Рис. Удельная площадь соединительной ткани (стромы) и сердечной мышечной ткани (паренхимы) в миокарде левого желудочка контрольной и опытной группы животных

Однако, несмотря на общее снижение количества функциональной ткани миокарда левого желудочка, площадь рабочих кардиомиоцитов новорожденных крысят опытной группы имеет тенденцию к увеличению ($p = 0,072$). Так, если площадь сократительного кардиомиоцита у новорожденного контрольной группы составила 323,1 (297,9; 343,9) мкм², то в контроле этот показатель составил 342,7 (321,8; 355,9) мкм². При этом площадь цитоплазмы кардиомиоцитов потомства матерей с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа статистически значимо увеличивается ($p = 0,015$) до величины 324,6 (313,3; 334,7) мкм² по сравнению с контролем – 303,5 (281,0; 318,7) мкм². Обращает на себя внимание, что площадь ядра кардиомиоцитов при этом практически не изменяется. Так, если у интактных животных исследуемый показатель составил 20,4 (19,1; 22,6) мкм², то у опытных новорожденных крысят он оказался равным 19,0 (17,5; 21,6) мкм².

Гипертрофия цитоплазмы кардиомиоцитов опытных животных отразилась на ядерно-цитоплазматическом отношении этих клеток. Нами установлено, что у потомства матерей с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа данный показатель снижается до величины 0,062 (0,055; 0,065), в то время как у интактных животных этот показатель соответствует 0,067 (0,064; 0,075) ($p = 0,001$). Во-первых, это может быть связано с избыточным отложением гранул гликогена, являющегося одним из основных энергетических субстратов для кардиомиоцитов. Средний гистохимический коэффициент последнего у опытных животных оказался значительно выше по сравнению с контролем: 2,79 (2,71; 2,86) и 2,69 (2,59; 2,77) соответственно ($p = 0,014$). Во-вторых, на гистологических препаратах миокарда левого желудочка новорожденного потомства матерей с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа были выявлены признаки отека цитоплазмы кардиомиоцитов, проявляющиеся в виде диффузных участков разрыхления и просветления цитоплазмы клеток, что также может стать причиной изменения ядерно-цитоплазматического отношения.

Известно, что еще одним показателем, характеризующим функциональную активность миокарда, является содержание в нем двуядерных кардиомиоцитов. Общий процент содержания таких клеток у новорожденных крысят контрольной группы является небольшим и составляет 3,68 (3,16; 4,11) %. Животные опытной группы имеют статистически значимое снижение ($p = 0,003$) данного показателя до 3,01 (2,18; 3,86) %.

Выявленные нами изменения морфофункционального состояния сократительных кардиомиоцитов стенки левого желудочка потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа, вероятно, обусловлены повышенным содержанием глюкозы в крови матери. Именно этому фактору, соглас-

но данным литературы, отводится решающая роль в развитии осложнений сахарного диабета [6, 7]. При гипергликемии матери глюкоза в избытке попадает через плаценту в кровь плода, вызывает гиперплазию бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы развивающегося организма. Гиперплазия в свою очередь приводит к гиперинсулинемии, которая индуцирует гипогликемию у плода, являющуюся одним из наиболее серьезных осложнений антенатального периода. Кроме того, известно, что сахарный диабет сопровождается накоплением в организме матери кетоновых тел, которые также свободно проходят через гематоплацентарный барьер. Можно предположить, что именно гипогликемия и гиперкетонемия нарушают условия антенатального развития и могут явиться основными патогенетическими факторами нарушения процессов гистогенеза, в том числе пролиферации и дифференцировки тканевых элементов миокарда сердца у потомства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что экспериментальный сахарный диабет 1-го типа матери обуславливает нарушение эмбрионального гистогенеза миокарда левого желудочка, что находит свое отражение в изменении морфофункциональных характеристик сократительных кардиомиоцитов. В связи с этим представляется чрезвычайно перспективным проведение дальнейших исследований особенностей структурно-функционального становления сердечной мышцы потомства от матерей с сахарным диабетом в условиях клиники и эксперимента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Маркова Т.Н., Соловьева Я.А., Печенкина А.В., Горшкова А.В. Сахарный диабет и беременность: клинические случаи из практики врача-эндокринолога. *Лечащий врач*. 2020; 12:30–34. doi: 10.26295/OS.2020.96.34.006. EDN BSURTT.
2. Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет: взгляд на эпидемиологию, патогенетические механизмы, лечение. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016;4:122–127. EDN XHVYQD.
3. Мищенко О.И., Крюков П.М., Мозес К.Б. и др. Диабетическая фетопатия – патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2020;1(80):4–9. doi: 10.24411/2686-7338-2020-10002. EDN SQYDZI.
4. Самошкина Е.С., Мухина Л.Ю., Ярославцева А.В., Широкова А.А. Состояние здоровья новорожденных детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;4:94. doi: 10.17513/spno.31893. EDN XPFLAJ.

5. Закирьянов А.Р., Плахотный М.А., Онщенко Н.А. и др. Диабетические осложнения у крыс при длительных сроках моделирования сахарного диабета 1-го типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2007;4:21–25. EDN IIRQXH.

6. Бец О.Г. Макросомия, гипогликемия, физиологическая незрелость как проявление диабетической фетопатии у доношенных новорожденных. *Региональный вестник*. 2020;15(54):6–8. EDN NXNRUQ.

7. Капустин Р.В., Оноприйчук А.Р., Аржанова О.Н. и др. Патологическая физиология плаценты и плода при сахарном диабете. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(6):79–92. doi: 10.17816/JOWD67679-92. EDN YVNRPN.

REFERENCES

1. Markova T.N., Solovyova Y.A., Pechenkina A.V., Gorshkova A.V. Diabetes mellitus and pregnancy: clinical cases from the practice of an endocrinologist. *Lechaschi Vrach*. 2020;12:30–34. (In Russ.) doi: 10.26295/OS.2020.96.34.006.

2. Kozhevnikova S.A., Budnevskij A.V., Ovsyannikov E.S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a look at epidemiology, pathogenetic mechanisms, and treatment. *Patologicheskaya fiziologiya i*

eksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy. 2016;4(60):122–127. (In Russ.).

3. Mishchenko O.I., Kryukov P.M., Mozes K.B. et al. Diabetic fetopathy – pathogenesis, prognosis, perinatal and neonatal outcomes. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and child in Kuzbass*. 2020;1(80):4–9. (In Russ.) doi: 10.24411/2686-7338-2020-10002.

4. Samoshkina E.S., Muhina L.Y., Yaroslavceva A.V., Shirokova A.A. Health status of newborn children born to mothers with diabetes mellitus. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2022;4:94. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.31893.

5. Zakiryayov A.R., Plahotnij M.A., Onshchenko N.A. et al. Diabetic complications in rats during long-term simulation of type 1 diabetes mellitus. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya = Pathological physiology and experimental therapy*. 2007;4:21–25. (In Russ.).

6. Бец О.Г. Макросомия, гипогликемия, и физиологическая незрелость как проявления диабетической фетопатии у недоношенных новорожденных. *Региональный вестник*. 2020;15(54):6–8. (In Russ.).

7. Kapustin R.V., Onoprijchuk A.R., Arzhanova O.N., Polyakova V.O., Alekseenkova E.N. Pathophysiology of the placenta and fetus in diabetes mellitus. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej = Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;6(67):79–92. (In Russ.) doi: 10.17816/JOWD67679-92.

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

Информация об авторах

С.Н. Завьялов – ассистент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; chegresssss@mail.ru

Г.В. Брюхин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; bgenvas@mail.ru

Статья поступила в редакцию 30.01.2023; одобрена после рецензирования 28.03.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

S.N. Zavyalov – Assistant of the Department of Histology, Embryology and Cytology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; chegresssss@mail.ru

G.V. Bryukhin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; bgenvas@mail.ru

The article was submitted 30.01.2023; approved after reviewing 28.03.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Сравнительная морфологическая характеристика пролиферативной активности и содержания ДНК в ядрах клеток различных фенотипов злокачественных опухолей легкого

В.В. Ермилов, М.В. Букатин, М.С. Затямина, О.Н. Барканова, В.Б. Барканов, Н.А. Колобродова ✉, О.Ю. Кузнецова, Т.Н. Щербакова, А.В. Соколова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Выбор метода лечения рака легкого напрямую зависит от диагностики и верификации гистологического типа опухоли. Важными диагностическими критериями служат определение индекса накопления (ИН) ДНК и индекса пролиферации (ИП) Ki-67. Материалы и методы. ИН ДНК оценивали по 200 наблюдений рака легкого микроспектрофотометрическим методом. Подсчет ИП Ki-67 проводили на гистологическом материале иммуногистохимическим методом с использованием антител к Ki-67, Cytokeratin 5/6, TTF-1, Chromogranin A, Synaptophysin, Keratin.Pan, CD56. Результаты. По мере снижения степени дифференцировки опухоли увеличивается ИН ДНК и ИП Ki-67, что служит критериями агрессивного поведения опухоли. Выводы. Корреляционный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между ИН ДНК и ИП Ki-67 ($r = 0,987, p < 0,05$). Полученные данные могут быть полезны для диагностики и прогнозирования у больных раком легкого.

Ключевые слова: раковые клетки, рак легкого, пролиферативная активность клеток, индекс накопления ДНК, индекс пролиферации Ki-67

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Comparative morphological characteristics of the proliferative activity and DNA content in the nuclei of cells of different lung cancer phenotypes

V.V. Ermilov, M.V. Bukatin, M.S. Zatyamina, O.N. Barkanova, V.B. Barkanov, N.A. Kolobrodova ✉, O.Yu. Kuznetsova, T.N. Shcherbakova, A.V. Sokolova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The choice of lung cancer treatment method directly depends on the diagnostic and verification of the histological type of tumor. Important diagnostic criteria are DNA accumulation index and proliferation index of Ki-67. Materials and methods. DNA accumulation index was assessed in 200 cases of lung cancer using a microspectrophotometric method. Ki-67 proliferative index was calculated using immunohistochemical study in histological material with antibodies to Ki-67, Cytokeratin 5/6, TTF-1, Chromogranin A, Synaptophysin, Keratin.Pan, CD56. Results. As the degree of tumor differentiation decreases, DNA accumulation index and Ki-67 proliferative index increase, serving as criteria for the aggressive behavior of the tumor. Conclusions. Correlation analysis revealed a statistically significant relationship between DNA accumulation index and Ki-67 proliferative index ($r = 0.987, p < 0.05$). The obtained data may be useful for diagnosis and prognosis in patients with lung cancer.

Keywords: cancer cells, lung cancer, cell proliferative activity, DNA accumulation index, Ki-67 proliferative index

Рак легкого представляет собой актуальную проблему в современной онкологии. Вместе со злокачественными новообразованиями трахеи и бронхов он имеет высокий удельный вес в структуре заболеваемости и летальности населения Российской Федерации от онкологической патологии [1].

Обозначенное состояние вопроса требует правильного выбора метода лечения, который напрямую зависит от диагностики и достоверной верификации гистологического типа опухоли. Прямым доказатель-

ством этого является выход в свет новой гистологической классификации ВОЗ опухолей легких пятого пересмотра (The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors). В данной классификации произошли существенные изменения, которые связаны с широким спектром накопленных данных, касающихся иммунофенотипа различных опухолей легкого, в том числе, применения молекулярно-генетических методов для выявления генетических мутаций. Авторы классификации подчеркивают необходимость

© Ермилов В.В., Букатин М.В., Затямина М.С., Барканова О.Н., Барканов В.Б., Колобродова Н.А., Кузнецова О.Ю., Щербакова Т.Н., Соколова А.В., 2023

© Ermilov V.V., Bukatin M.V., Zatyamina M.S., Barkanova O.N., Barkanov V.B., Kolobrodova N.A., Kuznetsova O.Yu., Shcherbakova T.N., Sokolova A.V., 2023

расширения сферы применения иммуногистохимического (ИГХ) исследования для установления диагноза при раке легкого [2].

В настоящее время установлено, что рак легкого характеризуется многочисленными генетическими изменениями [3]. Содержание ДНК в ядрах клеток различных гистологических типов опухолей легкого выявляет взаимосвязь между показателями среднего содержания ДНК и степенью дифференцировки новообразования. По мере нарастания степени анаплазии опухоли увеличивается обобщенный индекс накопления ДНК (ИН ДНК – взвешенное среднее арифметическое содержания ДНК на ядро клетки) и число клеток с полиплоидными значениями содержания ДНК в ядрах, что может быть использовано при решении вопросов прогноза [4].

Некоторые исследования показали, что уровень экспрессии белка-индикатора клеточной пролиферативной активности Ki-67 является важным прогностическим фактором при различных видах рака, включая и рак легкого [5, 6]. Ki-67 – это ядерный белок, который экспрессируется во всех фазах клеточного цикла, за исключением фазы G0 (фазы покоя). Высокий уровень индекса клеточной пролиферации (ИП Ki-67) характеризует агрессивность опухолевого процесса, отрицательно влияя на дальнейший прогноз и выживаемость. Кроме того, недостаточный биопсийный материал может не отразить в полной мере выраженность внутриопухолевой гетерогенности и вызвать ошибки при морфологической диагностике [7].

Опубликованные данные наших предыдущих исследований и последнего десятилетия [6, 7] позволяют считать, что среднее содержание ДНК и уровень экспрессии белка Ki-67 коррелируют с пролиферативной активностью опухолевых клеток, однако, насколько нам известно, ни в одном исследовании не изучалась корреляция между данными показателями в зависимости от фенотипа злокачественных опухолей легкого.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить корреляцию между ИН ДНК и ИП Ki-67 на основании различных вариантов фенотипа клеток злокачественных опухолей легкого в прогностическом аспекте.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе в работе были использованы результаты анализа 200 наблюдений рака легкого в областном онкологическом диспансере г. Волгограда за 10 лет с оценкой данных микроспектрофотометрического исследования содержания ДНК в ядрах клеток злокачественных опухолей легкого определенных гистологических типов.

На втором этапе была проведена морфологическая оценка операционного материала, полученного

у пациентов, которые проходили обследование в ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» в 2017–2018 гг. и не получали специфического лечения. Полученный материал после фиксации в растворе 10%-го нейтрального формалина и проводки по спиртам возрастающей концентрации заливали в парафин. Изготавливали серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также применяли ИГХ-исследование в случаях умеренно- и низкодифференцированных опухолей, классифицировать которые не удавалось с помощью обзорной рутинной окраски. Для дальнейшего исследования были выбраны случаи эпителиальных опухолей легкого и сформированы следующие группы: 1-я – неороговевающая плоскоклеточная карцинома ($n = 12$); 2-я – базалоидная плоскоклеточная карцинома ($n = 3$); 3-я – солидная аденокарцинома ($n = 9$); 4-я – нейроэндокринная мелкоклеточная карцинома ($n = 15$). Все группы представлены малыми выборками.

На гистологических срезах, приготовленных из операционного материала, проводили ИГХ-исследование. Использовали моноклональные мышинные антитела к Ki-67 (клон SP 6 в разведении 1 : 100, Thermo Scientific), Cytokeratin 5/6 (клон D5/16B4 в разведении 1 : 50, Thermo Scientific), TTF-1 (клон 8G7G3/1 в разведении 1 : 50, Thermo Scientific), Chromogranin A (клон SP 12 в разведении 1 : 400, «Thermo Scientific»), Synaptophysin (клон SP 11 в разведении 1 : 200, Thermo Scientific), Keratin.Pan (клон AE1/AE3 в разведении 1 : 50, Thermo Scientific), CD56 (клон 56C04 в разведении 1 : 200, Thermo Scientific) для подтверждения соответствующего фенотипа клеток опухоли. Демаскировку антигенов проводили в PT MODULE Thermo Scientific с цитратным буфером Hier Buffer L (pH = 6,0) в течение 40 мин для Ki-67, TTF-1, Chromogranin A, Synaptophysin, CD56 с последующим охлаждением до 60 °C и с цитратным буфером Hier Buffer M (pH = 8,0) в течение 40 мин для Cytokeratin 5/6, Keratin.Pan с последующим охлаждением до 60 °C. В качестве системы визуализации использовали UltraVision Quanto Detection System (Thermo Scientific, USA) в аппарате Autostainer 480 S (Thermo Fisher Scientific, United Kingdom) с последующим докрасиванием ядер клеток гематоксилином Майера и заключением под покровное стекло при помощи автоматизированной системы Leica CV 5030 (Leica Geosystems, Switzerland).

Пролиферативную активность опухолевых клеток оценивали по ИП Ki-67, который представляет собой долю Ki-67-позитивных клеток (%) во всей клеточной популяции опухоли, при подсчете 1000 клеток. Подсчет клеток выполняли при помощи программного комплекса ImageJ для обработки изображений. Статистическую обработку полученных данных проводили с помо-

щью стандартного пакета статистических программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2010. Результаты представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm m$). Корреляционная зависимость оценивалась при помощи коэффициента корреляции Пирсона. Статистические данные считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты микроспектрофотометрического исследования срезов, окрашенных по Фельгену, позволили судить о динамике изменения количества ДНК в ядрах клеток ростковых зон опухолевой ткани. В случаях умереннодифференцированной неороговевающей плоскоклеточной карциномы легкого модальным классом представлены октоплоидные и параоктоплоидные клетки (50,0 %). Сдвиг гистограммы вправо достигает значений 15с. ИН ДНК этой опухоли состав-

ляет 6,2 (рис., см. А, В). В случаях низкодифференцированной плоскоклеточной карциномы число клеток с содержанием ДНК выше 8с увеличивается до 55,3 %, причем гетерогенность, полиплоидия, анеуплоидия были более выражены по сравнению с умереннодифференцированной формой плоскоклеточной карциномы. ИН ДНК низкодифференцированной плоскоклеточной карциномы равен 7,3 (рис., см. 2А, 2В).

В случаях низкодифференцированной аденокарциномы легкого наблюдалась более выраженная полиплоидия, сдвиг гистограммы вправо увеличивался до 23с, а ИН ДНК составлял 9,5 (рис., см. 3А, 3В). Наиболее выраженный сдвиг гистограммы вправо наблюдается в случаях недифференцированной мелкоклеточной карциномы и достигает значений 52с. Подавляющее количество опухоли составляли клетки с содержанием ДНК в ядрах выше 8с (64,0 %). ИН ДНК повышается до 10,0 (рис., см. 4А, 4В). Модальные классы в гистограммах не устанавливаются.

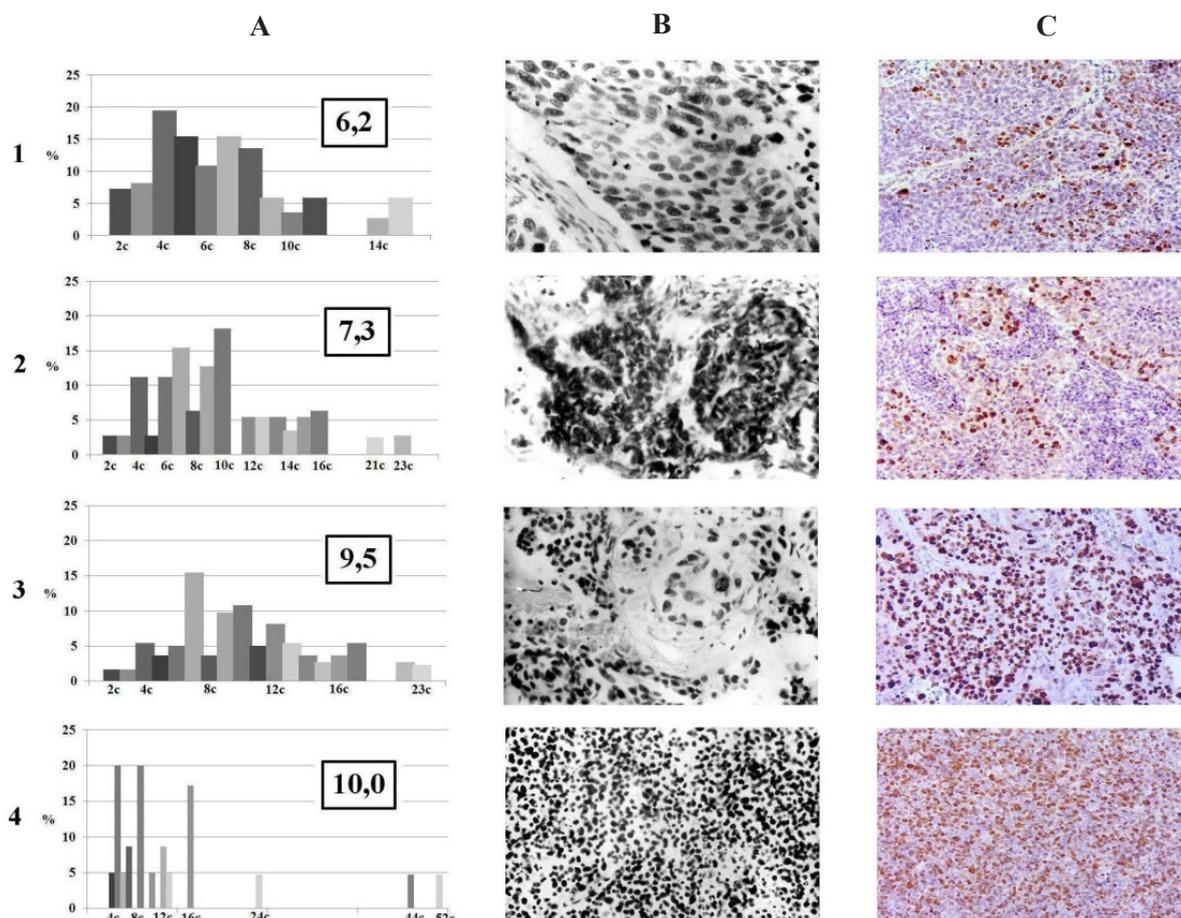


Рис. Содержание ДНК в ядрах клеток злокачественных опухолей легкого с различной степенью дифференцировки (микроспектрофотометрическое исследование) и иммуногистохимическая экспрессия фактора клеточной пролиферации Ki-67: 1 – неороговевающая плоскоклеточная карцинома; 2 – базалоидная плоскоклеточная карцинома; 3 – солидная аденокарцинома; 4 – нейроэндокринная мелкоклеточная карцинома. А – ИН ДНК, по оси ординат – количество клеток (%), по оси абсцисс – значения плоидности (с); В – реакция Фельгена, $\times 400$; С – экспрессия Ki-67, иммунопероксидазная реакция с DAB, $\times 400$

По результатам ИГХ-исследования значения ИП Ki-67 в случаях умереннодифференцированной неороговевающей плоскоклеточной карциномы (1-я группа, рис., см. 1С) колебались от 27,7 до 39,5 %, при этом значения ИП Ki-67 <30 % наблюдались в двух случаях, в остальных десяти случаях значения превосходили 30 %, и среднее значение ИП Ki-67 в данной группе составило $(33,1 \pm 2,11)$ %. Всего три случая составили группу низкодифференцированной базалоидной плоскоклеточной карциномы (2-я группа, рис., см. 2С). Значения ИП Ki-67 были равными 43,8; 48,4 и 50,6 % соответственно, среднее значение составило $(47,6 \pm 2,00)$ %. Кроме того, при отборе в данную группу учитывалась сплошная дольчатая архитектура опухоли с палисадным расположением клеток на периферии, небольшие размеры клеток, высокая частота митозов.

В данных двух группах иммунофенотип плоскоклеточных карцином был подтвержден по наличию интенсивной экспрессии Cytokeratin 5/6, а также отрицательной окраски на TTF-1, Chromogranin A, Synaptophysin. Наше исследование продемонстрировало, что в 13 случаях плоскоклеточных карцином опухолевые клетки обладали соответствующим иммунофенотипом и высокой степенью клеточной пролиферации: ИП Ki-67 >30 %, что согласуется с литературными данными [8].

Случаи низкодифференцированной солидной аденокарциномы (3-я группа, рис., см. 3С) были подтверждены хорошо выраженной экспрессией фактора транскрипции TTF-1, и отрицательной реакцией с другими антителами первичной дифференциально-диагностической панели: Cytokeratin 5/6, Chromogranin A, Synaptophysin. Сольдидная аденокарцинома характеризуется высоким уровнем экспрессии Ki-67, в наших наблюдениях значения ИП Ki-67 колебались от 59,8 % до 79,2 %, среднее значение составило $(66,03 \pm 2,18)$ %.

Нейроэндокринная мелкоклеточная карцинома (4-я группа, рис., см 4С) является низкодифференцированной опухолью и характеризуется высокой степенью злокачественности с ИП Ki-67 обычно >50 %, высокой митотической активностью, диффузным ростом в виде широких тяжей и пучков клеток [9, 10]. Иммунофенотип опухолей данной группы включал в себя позитивные реакции на Keratin.Pan, CD 56, Chromogranin A, Synaptophysin. Значения ИП Ki-67 колебались от 69,8 до 87,2 %, среднее значение составило $(78,57 \pm 1,39)$ %.

Микроспектрофотометрическое исследование содержания ДНК в ядрах клеток опухолей легкого выявило взаимосвязь между показателями среднего содержания ДНК и степенью дифференцировки новообразования. По мере ее снижения увеличивается ИИ ДНК и резко изменяется клональный состав

опухоли в сторону увеличения числа клеток с полиплоидными значениями содержания ДНК в ядрах. Анализ пролиферативной активности Ki-67 выявил аналогичную закономерность: по мере снижения степени дифференцировки опухоли увеличивается ИП Ki-67 с учетом экспрессии соответствующих ИГХ-маркеров дифференциально-диагностических панелей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оба оцениваемых индекса позволяют разграничить злокачественные образования легкого различной степени дифференцировки и агрессивности. При этом корреляционный анализ демонстрирует статистически значимую сильную взаимосвязь ($r = 0,987$, $p < 0,05$) между содержанием ДНК в ядрах и пролиферативной активностью различных типов эпителиальных злокачественных опухолей легкого в зависимости от иммунофенотипических характеристик их клеток. Полученные данные подтверждают целесообразность сравнительного анализа ИИ ДНК и ИП Ki-67 в целях диагностики, прогнозирования, а также могут быть учтены при выборе тактики лечения с позиции персонализированной медицины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 239 с.
2. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(9):1243–1260.
3. Шикеева А.А., Кекеева Т.В., Завалишина Л.Э. и др. Аллельные нарушения у пациентов немелкоклеточным раком легкого. *Архив патологии*. 2013;75(2):3–8.
4. Мехеда Л.В., Карева Л.П., Богатырев В.Н. Возможности цитологической диагностики при заболеваниях легких. *Новости клинической цитологии России*. 2010;14(3-4):5–14.
5. Chen C., Zhu W.D., Zhang X.H. et al. Value of Ki-67 and computed tomography in the assessment of peripheral lung adenocarcinoma. *Journal of Biomedical Science*. 2016;73(1):32–37.
6. Park S., Lee E., Rhee S. et al. Correlation between Semi-Quantitative ^{18}F -FDG PET/CT Parameters and Ki-67 Expression in Small Cell Lung Cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016;50(1):24–30.
7. Zhou B., Xu J., Tian Y. et al. Correlation between radiomic features based on contrast-enhanced computed tomography images and Ki-67 proliferation index in lung cancer: A preliminary study. *Thorac Cancer*. 2018;9(10):1235–1240.

8. Masuda D., Masuda R., Matsuzaki T. et al. Ki-67 labeling index affects tumor infiltration patterns of lung squamous cell carcinoma. *Molecular Medicine Reports*. 2015; 12(5):7303–7309.

9. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли легкого: современная классификация и алгоритм морфологической диагностики. *Успехи молекулярной онкологии*. 2017; 4(2):46–58.

10. Travis W.D. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Modern Pathology*. 2012;25:S18–S30.

REFERENCES

1. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shahzadovoi (eds.). Moscow, 2022. 239 p. (In Russ.).

2. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(9):1243–1260.

3. Shikeeva A.A., Kekeeva T.V., Zavalishina L.E. et al. Allelic disorders in patients with non-small cell lung cancer. *Arkhiv patologii = Pathology Archive*. 2013;75(2):3–8. (In Russ.).

4. Meheda LV, Kareva LP, Bogatyrev VN. Possibilities of cytological diagnostics in lung diseases. *Novosti klinicheskoi tsitologii Rossii = News of clinical cytology of Russia*. 2010; 14(3-4):5–14. (In Russ.).

5. Chen C., Zhu W.D., Zhang X.H. et al. Value of Ki-67 and computed tomography in the assessment of peripheral lung adenocarcinoma. *Journal of Biomedical Science*. 2016;73(1):32–37.

6. Park S., Lee E., Rhee S. et al. Correlation between Semi-Quantitative 18F-FDG PET/CT Parameters and Ki-67 Expression in Small Cell Lung Cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016;50(1):24–30.

7. Zhou B., Xu J., Tian Y. et al. Correlation between radiomic features based on contrast-enhanced computed tomography images and Ki-67 proliferation index in lung cancer: A preliminary study. *Thorac Cancer*. 2018;9(10):1235–1240.

8. Masuda D., Masuda R., Matsuzaki T. et al. Ki-67 labeling index affects tumor infiltration patterns of lung squamous cell carcinoma. *Molecular Medicine Reports*. 2015; 12(5):7303–7309.

9. Delector V.V. Neuroendocrine lung tumors: modern classification and algorithm of morphological diagnostics. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii = Advances in molecular oncology*. 2017;4(2):46–58. (In Russ.).

10. Travis W.D. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Modern Pathology*. 2012;25:S18–S30.

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

Информация об авторах

Виктор Владимирович Ермилов – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры судебной медицины, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vladimirovich2001@hotmail.com

Михаил Владимирович Букатин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины и биологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; buspak76@mail.ru

Мария Сергеевна Затямина – аспирант кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sandy535@mail.ru

Ольга Николаевна Барканова – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; barkmed@mail.ru

Вячеслав Борисович Барканов – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой судебной медицины, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; barkanoff@mail.ru

Наталья Александровна Колобродова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины и биологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; medbiochem@mail.ru

Ольга Юрьевна Кузнецова – кандидат биологических наук, доцент кафедры фундаментальной медицины и биологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; umkbio@mail.ru

Татьяна Николаевна Щербакова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры биологии Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; serxacheva@mail.ru

Анастасия Витальевна Соколова – студентка медико-биологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sokolooovaaaa@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.11.2022; одобрена после рецензирования 03.02.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Viktor V. Ermilov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Forensic Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vladimirovich2001@hotmail.com

Mikhail V. Bukatin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; buspak76@mail.ru

Maria S. Zatyamina – Postgraduate student of the Department of Theoretical Biochemistry with a course in Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; candy535@mail.ru

Olga N. Barkanova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; barkmed@mail.ru

Vyacheslav B. Barkanov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Forensic Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; barkanoff@mail.ru

Natalia A. Kolobrodova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; medbiochem@mail.ru

Olga Yu. Kuznetsova – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; umkbio@mail.ru

Tatyana N. Shcherbakova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biology Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; serxacheva@mail.ru

Anastasia V. Sokolova – Student of the Faculty of Medicine and Biology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sokolooovaaaa@yandex.ru

The article was submitted 14.11.2022; approved after reviewing 03.02.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Применение озонотерапии, ультразвука и криотерапии в лечении инфицированных и гнойных ран на фоне хронической венозной недостаточности

Г.Э. Карапетян¹, Р.А. Пахомова², Л.В. Кочетова^{1✉}, С.И. Петрушко¹

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Российский биотехнологический университет, Москва, Россия

Аннотация. Цель исследования: разработать и оценить эффективность комбинированной озонотерапии при лечении длительно незаживающих и гнойных ран, развившихся на фоне хронической венозной недостаточности. **Материалы и методы.** В клиническое исследование включено 134 больных хронической венозной недостаточностью с длительно незаживающими гнойными ранами. В зависимости от выбранного метода лечения больные разделены на три группы, сопоставимые по возрасту, полу и тяжести поражения мягких тканей. Оценку эффективности лечения выполняли по результатам планиметрии ран, кислотно-щелочного состояния раны и скорости кровотока на границе здоровой ткани и раны. **Результаты.** На основании проведенных исследований доказали эффективность комбинированного лечения с использованием системной и местной озонотерапии, криогенной стимуляции и ультразвука. Разработанный алгоритм ведения больных хронической венозной недостаточностью с длительно незаживающими ранами сокращает болевой промежуток до $(3,1 \pm 0,6)$ суток, ускоряет заполнение ран грануляциями и появление краевой эпителизации, которая появлялась к $(6,2 \pm 1,1)$ суткам. Разработанная методика комплексной озонотерапии нормализует скорость кровотока на границе здоровой ткани и раны и восстанавливает кислотно-щелочное равновесие. Использование нового лечебного комплекса сокращает пребывание больных в стационаре на 17,4 % и уменьшает сроки нетрудоспособности на 12,8 %. **Заключение.** У больных хронической венозной недостаточностью, осложненной длительно незаживающими инфицированными ранами, целесообразно использование новых технологий, включающих местную и системную озонотерапию, криотерапию и ультразвук.

Ключевые слова: трофическая язва, системная и местная озонотерапия, ультразвук, криотерапия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-131-136>

Clinical application of ozone therapy, ultrasound and cryotherapy in the treatment of infected and purulent wounds on the background of chronic venous insufficiency

G.E. Karapetyan¹, R.A. Pakhomova², L.V. Kochetova^{1✉}, S.I. Petrushko¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

²Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

Abstract. Research objective: To think up and estimate efficiency of the combined ozonoterapiya at treatment it is long not healing and purulent wounds which have developed against the background of chronic venous insufficiency. **Materials and methods:** Clinical trial has included 134 patients with chronic venous insufficiency with are long not healing purulent wounds. In a zavisismost from the chosen treatment method patients are divided into three groups. Groups were comparable on a sex, age and weight of defeat of soft fabrics. Assessment of efficiency of treatment was carried out by results of planimetry of wounds, an acid-base condition of a wound and speed of a blood-groove on border of healthy fabric and a wound. **Results:** On the basis of the conducted researches have proved efficiency of the combined treatment with use of a system and local ozonoterapiya, cryogenic stimulation and ultrasound. The developed algorithm of maintaining patients with chronic venous insufficiency with it is long nekhazhivayushchy wounds, reduces a painful interval to $(3,1 \pm 0,6)$ days, accelerates filling of wounds with granulations and emergence of a regional epitalization which appeared to $(6,2 \pm 1,1)$ days. The developed technique of a complex ozonoterapiya normalizes blood-groove speed on border of healthy fabric and a wound and restores acid-base balance. Use of a new medical complex reduces stay of patients in a hospital by 17,4 % and reduces disability terms by 12,8 %. **Conclusion:** At patients with the chronic venous insufficiency complicated it is long not healing infected wounds, use of the new technologies including a local and system ozonoterapiya, cryotherapy and ultrasound is expedient.

Keywords: trophic ulcer, system and local ozonoterapiya, ultrasound, cryotherapy

Число больных с гнойными процессами мягких тканей постоянно увеличивается, несмотря на внедрение новых технологий в хирургии, современные

достижения в иммунологии, микробиологии, биохимии и расширение представлений об этиологии, клинике хирургической инфекции и ее патогенезе.

У 70 % больных с инфицированными и гнойными ранами, которые требуют длительного лечения, присутствует венозный компонент, чаще встречающийся у пациентов пожилого и старческого возраста, однако по данным последних лет хронической венозной недостаточностью (ХВН) с нарушением трофики мягких тканей страдает до 2 % трудоспособных населения.

Лечение гнойных и инфицированных ран, обусловленных посттромбофлебитическим синдромом (ПТС) и хронической венозной недостаточностью (ХВН), является не только важной медицинской проблемой, но и значимой социально-экономической проблемой [1, 2, 3, 4].

Хирургическое лечение инфицированных ран остается ведущим методом, позволяющим удалить нежизнеспособные ткани и адекватно дренировать рану. В то же время большинство исследователей считают хирургическую обработку гнойного очага мягких тканей без активных методов местного лечения, направленного на очищение раневой поверхности, уменьшение воспалительных явлений, стимуляцию образования грануляционной ткани, недостаточной [3, 5, 6, 7, 8, 9].

Алгоритм полноценного лечения таких больных должен включать не только адекватное воздействие на раневую поверхность, но и мероприятия, направленные на стабилизацию состояния пациента и раневую поверхность с учетом патогенеза и индивидуальных особенностей его течения. Хирургическое лечение и локальная терапия гнойных ран не взаимоисключающие методы, они равноценно входят в тактику комплексного лечения инфицированных ран, развившихся на фоне ХВН.

В настоящее время продолжается поиск новых методов лечения инфицированных и гнойных длительно незаживающих ран на фоне ХВН. В медицинскую флебологию внедряются как новые способы аппликационной терапии, физиотерапевтические методы, активирующие регенеративные процессы хирургические, так и консервативные методики, ускоряющие восстановление инфицированных тканей. Использование локальной и системной озонотерапии широко применяется в гнойной хирургии что, по своей видимости, обусловлено способностью озонотерапии восстанавливать окислительно-восстановительные процессы и ускорять регенерацию тканей.

Выбор способа лечения зависит от размера раны, ее локализации, фазы раневого процесса, уровня болевых ощущений и трофического статуса пациента [10, 11, 12]. Лечение раневого процесса на фоне нарушения кровообращения с использованием эффективных и экономически выгодных способов местного лечения длительно незаживающих ран отвечает требованиям предъявляемым к современной медицине [13, 14, 15, 16].

Безусловно, разработка новых подходов и методов воздействия на раневую поверхность остается актуальной и в настоящее время, поэтому целью исследования является оценка эффективности комбинированной озонотерапии, ультразвука и криотерапии при лечении длительно незаживающих ран и гнойных ран, развившихся на фоне ХВН.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать и оценить эффективность комбинированной озонотерапии при лечении длительно незаживающих и гнойных ран, развившихся на фоне хронической венозной недостаточности.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен сравнительный анализ результатов традиционного лечения длительно незаживающих ран на фоне ХВН и озонотерапии в авторской методике, включающей переливание озонированной аутокрови, промывание раны озонированными растворами, обработку раны ультразвуком и местную криотерапию раневой поверхности.

В исследование включено 134 больных ХВН с длительно незаживающими и гнойными ранами. По методу лечения больные распределены на три группы. Больные группы сравнения (первая группа), состоящей из 44 пациентов, получали общепринятое стандартное лечение гнойных незаживляющих ран. Больным второй группы (48 пациентов) к традиционной терапии добавили местное воздействие озона и ультразвука на рану и местную криотерапию. В третью исследуемую группу вошло 42 пациента, которым выполнены внутривенные инфузии озонированной аутокрови и комплексное местное лечение ран. По полу и возрасту группы были сопоставимы. По результатам клинико-лабораторных исследований на начало лечения у пациентов исследуемых групп отмечали признаки умеренно выраженного системного воспалительного ответа.

В алгоритм лечения длительно незаживающих инфицированных ран включили местную озонотерапию. В фазу гидратации рану обрабатывали озонированной дистиллированной водой с последующей аэрацией раны озонкислородной смесью с концентрацией озона 90 мг/л. В фазу регенерации при появлении грануляций использовали озонированное масло «Отри». Кроме того рану обрабатывали ультразвуком с резонансной частотой 26–28 кГц. В качестве среды проведения ультразвуковых волн в фазу гидратации использовали дистиллированную воду, во вторую фазу – озонированное масло «Отри». Местное лечение раны дополняли криотерапией, для этого из баллона с углекислым газом забирали газ, формировали цилиндр «снега» диаметром 0,5 см. По периметру раны через каждые 0,5–1 см выполняли криоаппликацию в течение 15 с. Криоаппликацию выполняли 1 раз в 7–10 суток.

Больным третьей группы на фоне комплексного местного лечения ран выполняли внутривенные инфузии озонированной аутокрови. Эта методика в современной научной литературе получила название «Большая аутогемотерапия» и широко применяется при лечении гнойных хирургических заболеваний [15, 16]. «Большую аутогемотерапию» начинали с дозировки 1 мг озона на 100 мл крови. Концентрацию озона увеличивали до 4 мг на 200 мл экстрапоральной крови. Выполняли от 7 до 10 процедур через каждые трое суток.

Результаты комплексного лечения больных оценивали по клиническому течению раневого процесса. У всех пациентов выполняли планиметрию ран, рассчитывали индекс Л.Н. Поповой. Скорость кровотока определяли с помощью лазерного доплеровского флоуметра BLF-21 фирмы Transonic System, Inc. на границе неповрежденной ткани и раны. По клинической картине оценивали сроки уменьшения и исчезновения отека, время появления грануляций, сроки заполнения ран зрелой грануляционной

тканью, начало эпителизации, ее завершения и сроки реорганизации рубца.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К восьмым суткам от начала лечения госпитализации при традиционном лечении отмечали уменьшение болей. При одновременном применении озонотерапии, ультразвука и криотерапии, болевой промежуток сокращен в 2 раза и составил $(3,1 \pm 0,6)$ суток. Признаки краевой эпителизации при традиционном лечении появлялись к 13-м суткам, а у больных второй группы – к $(6,2 \pm 1,1)$ суткам. Использование метода большой аутогемотерапии позволило сократить как сроки полного очищения ран от гнойно-некротических масс, так и сроки заполнения ран зрелой грануляционной тканью (табл. 1).

Динамика кислотно-щелочного состояния раны в зависимости от способа местного лечения была различной и представлена в табл. 2.

Таблица 1

Сроки появления признаков заживления раны, сутки

Симптомы	Группа сравнения (n = 44)	2-я исследуемая группа (n = 48)	3-я исследуемая группа (n = 42)
Уменьшение болевого синдрома	8,1 ± 0,7	4,3 ± 0,4 p = 0,001	3,1 ± 0,6 p = 0,001
Исчезновение перифокального отека	10,3 ± 1,4	4,1 ± 1,2 p = 0,001	3,8 ± 0,5 p = 0,001
Начало образования единичных грануляций	12,1 ± 1,2	4,1 ± 0,7 p = 0,001	5,2 ± 0,4 p = 0,001
Появление краевой эпителизации	13,1 ± 0,9	7,1 ± 0,9 p = 0,035	6,2 ± 1,1 p = 0,014
Полное очищение ран от гнойно-некротических масс	14,7 ± 1,5	7,1 ± 0,9 p = 0,029	6,9 ± 1,4 p = 0,024
Сроки образования зрелой грануляционной ткани	19,5 ± 1,8	12,4 ± 1,5 p = 0,025	11,4 ± 1,3 p = 0,019

Таблица 2

Показатели pH ран исследуемых больных в зависимости от метода лечения

Группы больных	Сроки регистрации pH			
	до лечения	4-е сутки	10-е сутки	20-е сутки
Группа сравнения	6,24 ± 0,58	9,13 ± 0,54	8,72 ± 0,63	8,02 ± 0,74
2-я исследуемая группа	5,91 ± 0,46 (p = 0,538)	5,31 ± 0,42 (p = 0,013)	7,08 ± 0,42 (p = 0,039)	6,43 ± 0,48 (p = 0,019)
3-я исследуемая группа	6,12 ± 0,45 (p = 0,534)	7,10 ± 0,64 (p = 0,032)	5,88 ± 0,41 (p = 0,001)	5,62 ± 0,57 (p = 0,001)

На начало лечения во всех группах pH раневого отделяемого было слабо щелочным, таким образом, по кислотно-щелочному составу на начало лечения группы были сопоставимы.

Местная озонотерапия у больных 2-й исследуемой группы вызывала сдвиг уровня pH раны в кислую сторону. Применение авторского метода местного

лечения ран, включающего озонотерапию, ультразвук и криоаппликации, позволило к 4-м суткам добиться нейтрального показателя pH, на 10-е сутки определялось слабо кислая среда, нормализующая течение раневого процесса.

Усиление микроциркуляции за счет выделения медиаторов воспаления и ряда других факторов.

Кровоток в тканях определяли на границе здоровой ткани и раны. Полученные данные отражают выраженность воспалительного процесса и представлены в табл. 3.

Таблица 3

Микроциркуляция в околораневой зоне у больных исследуемых групп, мл/мин на 100 г ткани

Группы больных	Сроки регистрации кровотока	
	10-е сутки	20-е сутки
Группа сравнения	12,81 ± 1,65	10,92 ± 1,18
2-я исследуемая группа	11,30 ± 1,48 <i>p</i> = 0,584	6,28 ± 1,34 <i>p</i> = 0,018
3-я исследуемая группа	11,56 ± 1,82 <i>p</i> = 0,431	6,95 ± 1,16 <i>p</i> = 0,016

Скорость кровотока в тканях до лечения в исследуемых группах была увеличена, что по всей видимости обусловлено воспалительным процессом в мягких тканях.

На фоне проводимого лечения скорость кровотока снижалась, при этом значительно уменьшался отек тканей, кожные покровы вокруг раны становились естественного цвета, в результате использования ультразвука, озонотерапии и криотерапии линейная скорость микрокровотока равномерно снижалась и приближалась к норме к 20-м суткам лечения, статистически значимых различий в скорости кровотока второй и третьей группы к 20-м суткам от начала лечения не получено.

В основе патогенеза длительно незаживающих ран на фоне ХВН лежит гипоксия. Недостаток кислорода блокирует пролиферацию фибробластов, выработку коллагена и неангиогенез, увеличивая риск микробной контаминации. Предшествующими исследованиями доказана целесообразность применения гипербарической оксигенации в лечении хронических ран. Озонотерапия как метод коррекции окислительно-восстановительного равновесия, гипотетически имеет ряд преимуществ перед ГБО, в том числе возможность реализации местного бактерицидного эффекта. С учетом современных представлений о преимуществах комплексного воздействия в лечении длительно незаживающих ран мы исследовали возможность потенцирования лечебных эффектов медицинского озона, криогенной стимуляции и ультразвука при лечении 134 больных с ХВН.

На основании проведенных исследований пришли к заключению, что комбинированное лечение с использованием системной и местной озонотерапии, криогенной стимуляции и ультразвука наиболее эффективно при лечении длительно незаживающих ран венозной этиологии. По всей видимости это объясняется тем, что ультразвук, обладая бактерицидным

действием, способствует проникновению озонидов в ткани, усиливая при этом действие озона. Озон, в свою очередь, оказывает на раневую процесс как местное, так и мощное системное воздействие. Патогенетический эффект озонотерапии определяется высоким окислительно-восстановительным потенциалом озона, что обуславливает двоякий механизм его действия [7, 13].

Локальное воздействие озона обусловлено его выраженной бактерицидной, фунгицидной и вирулицидной активностью. Эти его свойства ускоряют процессы очищения раны, усиливают микробную защиту и активизируют местный иммунитет. Восстановление скорости кровотока в ране связано с действием озона на эластичность биологических мембран клеток крови, в результате клетки крови активно проникают в артериолы, вены, капилляры, восстанавливая микроциркуляцию [1, 15, 16, 17].

Внутривенные инфузии озонированной крови оказывают системное воздействие на организм больного, что связано с его метаболическим эффектом, ведущим к восстановлению кислородного гомеостаза в организме. В результате активируется эритроцитарный обмен, улучшаются реологические свойства крови, активируется энергетический обмен, модулируется окислительно-восстановительный гомеостаз. К наиболее мощным системным эффектам общей озонотерапии относят его противогипоксический эффект, который реализуется за счет улучшения транспорта кислорода и улучшения процессов его утилизации [16].

Немаловажен и тот факт, что наряду с высокой клинической эффективностью применение озонотерапии приносит существенную финансовую выгоду. Использование нового лечебного комплекса комбинированной озонотерапии, криотерапии и ультразвукового воздействия позволило сократить пребывание больных в стационаре на 17,4 % и уменьшить сроки нетрудоспособности на 12,8 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ХВН, осложненной длительно незаживающими инфицированными ранами, целесообразно использование новых технологий, включающих местную и системную озонотерапию, криотерапию и ультразвук.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Глухов А.А., Аралова М.В. Патология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса. *Новости хирургии*. 2015;6:673–679. URL: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.673>.
2. Hernández T.A., García V.E., Herrero Martínez J.A., Gómez G.J. Guidelines for management of surgical wound infections. *Medicine*. 2014;56(11):3337–3339. URL: [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70781-4](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70781-4).

3. O'Donnell T.F.Jr., Passman M.A., Marston W.A. et al. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;60(2):3S–59S. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.049>.

4. Ouriel K. Central Venous Pathologies: Treatments and Economic Impact. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2018;14(3):166–172. URL: <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-3-166>.

5. Бокерия Л.А., Михайличенко М.В., Прядко С.И. Хирургическое лечение больных с варикозной болезнью нижних конечностей. Эволюция проблемы – прошлое и настоящее. *Анналы хирургии*. 2014;4:5–12.

6. Solovyev D.A., Shchukin S.I., Skvortsov S.P. et al. Ultrasound Treatment of Infected Wounds: Situation and Perspectives. *Biomedical Engineering*. 2019;52(6):396–401. URL: <https://doi.org/10.1007/s10527-019-09855-7>.

7. Alkahtani S., Kunwar P.S., Jalilifar M. et al. Ultrasound-based Techniques as Alternative Treatments for Chronic Wounds: A Comprehensive Review of Clinical Applications. *Cureus*. 2017;9(12):e1952. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.1952>

8. Kelechi T.J., Mueller M., Madisetti M. et al. Effectiveness of cooling therapy (cryotherapy) on leg pain and self-efficacy in patients with chronic venous disease: A randomized controlled trial. *International Journal Of Nursing Studies*. 2018;86:1–10. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.04.015>

9. Kelechi T.J., Mueller M., Madisetti M. et al. Does cryotherapy improve skin circulation compared with compression and elevation in preventing venous leg ulcers? *International wound journal*. 2017;14(4):641–648. URL: <https://doi.org/10.1111/iwj.12657>.

10. Каторкин С.Е., Жуков А.А., Кушнарячук М.Ю. Комбинированное лечение вазотрофических язв при хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2014;22(6):701–709. URL: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2014.6.701>.

11. Андреев-Андривский А.А., Болгарина А.А., Манских В.Н. и др. Механизмы ранозаживляющего действия нативного коллагена I типа в модели ишемизированных полнослойных ран кожи на примере медицинского изделия «Коллост». (Часть I). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;10:79–87. URL: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202010179>.

12. Винник Ю.С., Кочетова Л.В., Куликова А.Б., Медведева Н.Н. Эффективность озонотерапии и ультразвука при регенерации инфицированной раны в эксперименте. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;135(3):100–104. URL: <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-100-104>.

13. Bechsgaard T., Hansen K.L., Strandberg C. et al. Ultrasound is the first choice when chronic venous disease in the lower extremities is suspected. *Ugeskrift For Laeger*. 2016;178(44).

14. Kelechi T.J., Mueller M., Zapka J.G., King D.E. The effect of a cryotherapy gel wrap on the microcirculation

of skin affected by chronic venous disorders. *Journal Of Advanced Nursing*. 2011;67(11):2337–2349. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2011.05680.x>.

15. Agren M.S., Werthen M. The extracellular matrix in wound healing: a closer look at therapeutics for chronic wounds. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2007;6(2):82–97.

16. Масленников О. В., Конторщикова К.Н., Грибокова И.А. Руководство по озонотерапии. Н. Новгород: Вектор-ГиС, 2008.

REFERENCES

1. Glukhov A.A., Aralova M.V. Pathophysiology it is long not healing wounds and modern methods of stimulation of wound process. *Novosti Khirurgii*. 2015;6:673–679. (In Russ.) URL: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.673>.

2. Hernández T.A., García V.E., Herrero Martínez J.A., Gómez G.J. Guidelines for management of surgical wound infections. *Medicine*. 2014;56(11):3337–3339. URL: [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70781-4](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70781-4).

3. O'Donnell T.F.Jr., Passman M.A., Marston W.A. et al. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;60(2):3S–59S. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.049>.

4. Ouriel K. Central Venous Pathologies: Treatments and Economic Impact. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2018;14(3):166–172. URL: <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-3-166>.

5. Bokeria L.A., Mykhaylychenko M.V., Pryadko S.I. Surgical treatment of patients with varicose veins of the lower extremities. Evolution of a problem – the past and the present. *Annaly hirurgii = Annals of Surgery*. 2014;4:5–12. (In Russ.)

6. Solovyev D.A., Shchukin S.I., Skvortsov S.P. et al. Ultrasound Treatment of Infected Wounds: Situation and Perspectives. *Biomedical Engineering*. 2019;52(6):396–401. URL: <https://doi.org/10.1007/s10527-019-09855-7>.

7. Alkahtani S., Kunwar P.S., Jalilifar M. et al. Ultrasound-based Techniques as Alternative Treatments for Chronic Wounds: A Comprehensive Review of Clinical Applications. *Cureus*. 2017;9(12):e1952. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.1952>

8. Kelechi T.J., Mueller M., Madisetti M. et al. Effectiveness of cooling therapy (cryotherapy) on leg pain and self-efficacy in patients with chronic venous disease: A randomized controlled trial. *International Journal Of Nursing Studies*. 2018;86:1–10. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.04.015>

9. Kelechi T.J., Mueller M., Madisetti M. et al. Does cryotherapy improve skin circulation compared with compression and elevation in preventing venous leg ulcers? *International wound journal*. 2017;14(4):641–648. URL: <https://doi.org/10.1111/iwj.12657>.

10. Katorkin S. E., Zhukov A.A., Kushnarchuk M.Yu. The combined treatment of vazotrofichesky ulcers at chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Novosti*

Khirurgii. 2014;22(6):701–709. (In Russ.) URL: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2014.6.701>.

11. Andreev-Andrievskij A.A., Bolgarina A.A., Manskih V.N. et al. Mechanisms of wound healing action of native type I collagen in the model of ischemic full-layer skin wounds on the example of a medical device “Collost”. (Part I). *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;10:79–87. (In Russ.) URL: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202010179>.

12. Vinnik Ju.S., Kochetova L.V., Kulikova A.B., Medvedeva N.N. The effectiveness of ozone therapy and ultrasound in the regeneration of an infected wound in an experiment. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2022;135(3):100–104. (In Russ.) URL: <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-100-104>.

13. Bechsgaard T., Hansen K.L., Strandberg C. et al. Ultrasound is the first choice when chronic venous disease in the lower extremities is suspected. *Ugeskrift For Laeger*. 2016;178(44).

14. Kelechi T.J., Mueller M., Zapka J.G., King D.E. The effect of a cryotherapy gel wrap on the microcirculation of skin affected by chronic venous disorders. *Journal Of Advanced Nursing*. 2011;67(11):2337–2349. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2011.05680.x>.

15. Agren M.S., Werthen M. The extracellular matrix in wound healing: a closer look at therapeutics for chronic wounds. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2007;6(2):82–97.

16. Maslennikov O. V., Kontorshchikova K.N., Gribkova I.A. Guidelines for Ozone Therapy. Nizhny Novgorod, Vektor-TiS Publ., 2008. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Георгий Эдуардович Карапетыан – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; 911@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1216-2029>

Регина Александровна Пахомова – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пластической хирургии; Российский биотехнологический университет, Москва, Россия; PRA5555@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3681-4685>

Людмила Викторовна Кочетова – кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; DissovetKrasGMU@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5784-7067>

Станислав Иванович Петрушко – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; DissovetKrasGMU@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9990-7574>

Статья поступила в редакцию 22.02.2023; одобрена после рецензирования 13.04.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Georgy E. Karapetyan – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman; Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; 911@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1216-2029>

Regina A. Pakhomova – MD, Head of the Department of Plastic Surgery; Russian Biotechnological University, Moscow, Russia; PRA5555@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3681-4685>

Lyudmila V. Kochetova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman; Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; DissovetKrasGMU@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5784-7067>

Stanislav I. Petrushko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman; Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; DissovetKrasGMU@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9990-7574>

The article was submitted 22.02.2023; approved after reviewing 13.04.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Фиброз как ключевое звено в морфогенезе экстрагенитального эндометриоза

Виктория Анатольевна Печеникова, Анастасия Денисовна Корчинская,
Николь Николаевна Петровская ✉

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Клиническая картина экстрагенитального эндометриоза вариабельна и зависит от локализации, при этом ведущим проявлением является выраженный болевой синдром, что в ряде случаев может имитировать различную хирургическую патологию. **Материалы и методы:** Выполнено морфологическое и ИГХ-исследование 82 случаев экстрагенитального эндометриоза различной локализации. **Результаты исследования:** При ИГХ-исследовании наблюдалась положительная экспрессия α -гладкомышечного актина в фокусах фиброза вокруг и между очагами эндометриоза. Площадь экспрессии трансформирующего фактора роста β -1 была различной для цитогенной стромы и перифокально расположенной соединительной ткани. **Выводы:** Фиброз является неотъемлемым компонентом морфогенеза эндометриоза. Выраженный болевой синдром, вероятно, связан с деформацией органов и тканей, сдавлением нервных окончаний вследствие процессов фиброобразования.

Ключевые слова: экстрагенитальный эндометриоз, трансформирующий фактор роста β -1, фиброз, α -гладкомышечный актин

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-137-141>

Fibrosis as a key link in the morphogenesis of extragenital endometriosis

Victoria A. Pechenikova, Anastasia D. Korchinskaya,
Nicole N. Petrovskaya ✉

I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract. The clinical of extragenital endometriosis is variable and depends on the localization, while the leading manifestation is a pronounced pain syndrome, which in some cases can simulate various surgical pathologies. **Materials and methods:** A morphological and IHC study was performed in 82 cases of extragenital endometriosis of various localization. **Research results:** An IHC study showed positive expression of α -SMA in fibrosis foci around and between endometriosis foci. The expression area of TGF- β 1 was different for the cytogenic stroma and the perifocally located connective tissue. **Conclusions:** Fibrosis is an integral component of the morphogenesis of endometrioid heterotopias, while the degree of its severity depends on the duration of the existence of endometriosis foci. Severe pain syndrome is probably associated with deformation of organs and tissues, compression of nerve endings due to fibrosis processes.

Keywords: extragenital endometriosis, transforming growth factor β -1, fibrosis, α -smooth muscle actin

Экстрагенитальный эндометриоз – относительно редкая патология, при которой эндометриозидные гетеротопии обнаруживаются за пределами органов половой системы. На его долю приходится 6–8 % от всех случаев эндометриозидной болезни. Экстрагенитальный эндометриоз может быть единственной локализацией заболевания у одних женщин и сочетаться с наружным или внутренним генитальным эндометриозом у других. Среди экстрагенитальных поражений чаще встречается эндометриоз кишечника, органов мочевой системы, послеоперационных рубцов и торакальный эндометриоз [1].

Клиническая симптоматика экстрагенитального эндометриоза вариабельна и зависит, прежде

всего, от его локализации, однако ведущим проявлением является выраженный болевой синдром, который возникает накануне и/или во время менструаций у женщин репродуктивного возраста, что в ряде случаев может имитировать различную хирургическую патологию. Так, при локализации эндометриоза в области передней брюшной стенки (мягкие ткани, послеоперационные рубцы, пупочное кольцо) он ошибочно может быть диагностирован как ущемленная грыжа за счет наличия болезненных, увеличивающихся в размерах плотнoэластических узлов синюшно-фиолетового или коричневого оттенков, нередко кровоточащих накануне и во время менструации. Эндометриоз кишки чаще

симулирует клиническую картину острого живота в виде кишечной непроходимости, вследствие чего дооперационная диагностика данной формы экстрагенитального эндометриоза крайне сложна [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности и формы фиброза при экстрагенитальном эндометриозе различной локализации.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование 82 случаев экстрагенитального эндометриоза. При морфологическом исследовании операционного материала использовали обзорную окраску препаратов гематоксилином и эозином, для выявления коллагеновых волокон соединительной ткани препараты дополнительно окрашивали пикрофуксином по методу Ван Гизон. ИГХ-исследование выполняли по авидин-биотиновой методике с использованием кроличьих моноклональных антител к рецепторам трансформирующего фактора роста β -1 (TGF- β 1),

α -гладкомышечному актину (α -SMA) (Dako, Дания). Результаты положительной реакции оценивали в виде окрашивания различной степени выраженности, от нежно-желтого до коричневого. Морфометрическое исследование проводили с помощью системы анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Видеотест-Морфология 5.0» Анализ осуществляли при увеличении 200 и 400. Для количественной оценки экспрессии изученных маркеров подсчитывали площадь их положительного окрашивания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди изученных наблюдений преобладал эндометриоз передней брюшной стенки (62,2 %), меньшее количество случаев было представлено поражением различных отделов кишечника (28 %), к редким локализациям относились легкие, промежность, паховые лимфатические узлы (9,8 %) (табл.).

Частота экстрагенитального эндометриоза различной локализации

Локализация		Абс. (%)
Передняя брюшная стенка, <i>n</i> = 51 (62,2 %)	Послеоперационный рубец	25 (30,4)
	Мягкие ткани	6 (7,3)
	Пупочное кольцо	11 (13,4)
	Сочетание эндометриоза рубца с генитальным эндометриозом	9 (10,9)
Кишечник <i>n</i> = 23 (28 %)	Тонкая кишка	4 (4,8)
	Толстая кишка	2 (2,4)
	Аппендикс	5 (6,0)
	Сочетанное поражение различных отделов кишечника	4 (4,8)
	Сочетание эндометриоза кишки с генитальным эндометриозом	8 (9,7)
Редкие локализации <i>n</i> = 8 (9,8 %)	Легкое	1 (1,2)
	Промежность	6 (7,3)
	Паховые лимфатические узлы	1 (1,2)

При гистологическом исследовании операционного материала во всех наблюдениях, независимо от органной локализации, патологический процесс характеризовался типовой для эндометриоза гистологической картиной: сочетанием желез, выстланных однорядным эпителием эндометриального типа с эндометриальной цитогенной стромой, вариабельной частотой кровоизлияний, отложением гемосидерина. Эндометриоидные гетеротопии имели преимущественно эпителиально-стромальное строение, очаги стромального эндометриоза встречались редко. В большинстве наблюдений эндометриоидные гетеротопии были множественными, размеры их варьировали от 1 до 2 полей зрения при луповом увеличении микроскопа. Эпителиальный и стромальный компо-

ненты эндометриоидных гетеротопий характеризовались разнообразием морфофункциональных проявлений в виде пролиферации, секреции, кистозной трансформации желез с атрофией и/или десквамацией эпителия, подобно изменениям в эутопическом эндометрии в зависимости от фазы менструального цикла. Особенности и варианты морфофункциональных изменений в гетеротопиях зависели от органной локализации процесса. Для эндометриоза передней брюшной стенки характерной была выраженная тенденция к кистозной трансформации эндометриальных желез с атрофией и/или десквамацией эпителиальной выстилки. При поражении различных отделов кишечника в очагах эндометриоза обнаруживали преимущественно пролиферативные изменения

в эпителиальном и стромальном компонентах гетеротопий. Независимо от органной локализации заболевания, в цитогенной строме очагов эндометриоза и в окружающих их тканях была обнаружена лимфомакрофагальная инфильтрация различной степени выраженности, наибольшая – в местах отложения гемосидерина. В некоторых случаях выявлялась очаговая лимфо-макрофагальная инфильтрация по типу микроабсцессов. В таких инфильтратах встречались гигантские многоядерные клетки, присущие продуктивному воспалению и гранулемам инородных тел. Вокруг очагов эндометриоза и между ними было обнаружено разрастание «полей» соединительной

ткани с большим количеством коллагеновых волокон. Такая особенность в большей степени была присуща эндометриозу передней брюшной стенки, промежности и легкого (рис. 1, 2). При эндометриозе различных отделов кишечника площадь пролиферации соединительнотканых волокон вокруг гетеротопий была значительно меньше.

ИГХ-исследование выявило положительную экспрессию гладкомышечного актина в фокусах фиброза вокруг и между очагами экстрагенитального эндометриоза. Гладкомышечный актин экспрессировался в миофибробластах, концентрически расположенных вокруг эндометриоидных гетеротопий по типу «муфт» (рис. 3).

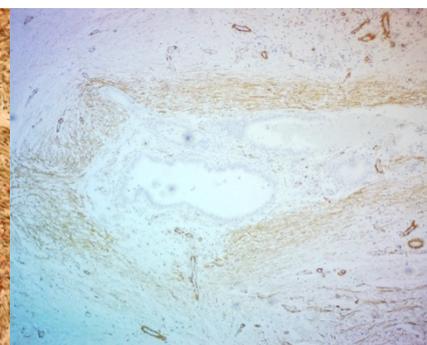
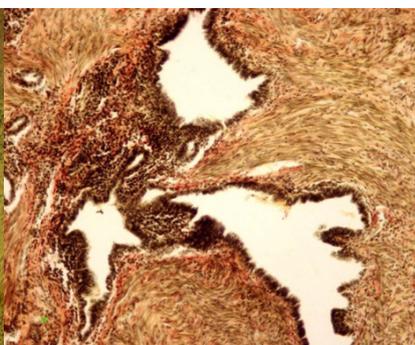
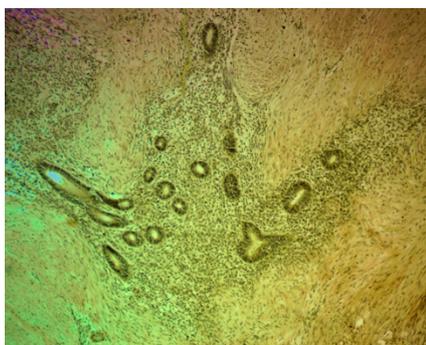


Рис. 1. Эндометриоз послеоперационного рубца. Окраска пикрофуксином по методу Ван-Гизон, ув. $\times 200$

Рис. 2. Эндометриоз легкого. Окраска пикрофуксином по методу Ван-Гизон, ув. $\times 200$

Рис. 3. Экспрессия α -SMA при эндометриозе послеоперационного рубца. ИГХ, ув. $\times 200$

Очаговая экспрессия α -SMA была обнаружена в цитогенной строме очагов экстрагенитального эндометриоза в концентрических пролифератах миофибробластов по типу микроскопических лейомиом. В мышечном слое кишки наблюдалась положительная экспрессия α -SMA, которая повторяла ход мышечных волокон, деформируя стенку кишки в местах локализации очагов эндометриоза (рис. 4).

В цитогенной строме эндометриоидных гетеротопий и в соединительно тканых пролифератах была обнаружена положительная экспрессия трансформирующего фактора роста β -1. Площадь его экспрессии варьировала в разных наблюдениях от 10 до 15 % для цитогенной стромы и от 15 до 25 % для перифокально расположенных полей соединительной ткани (рис. 5).

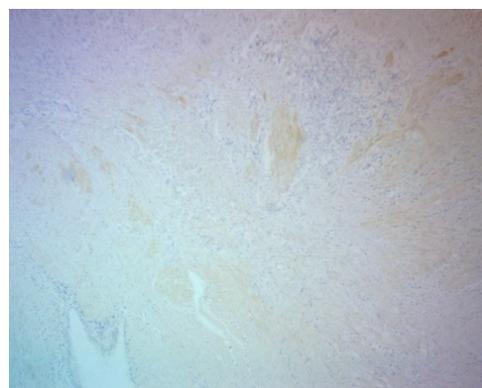
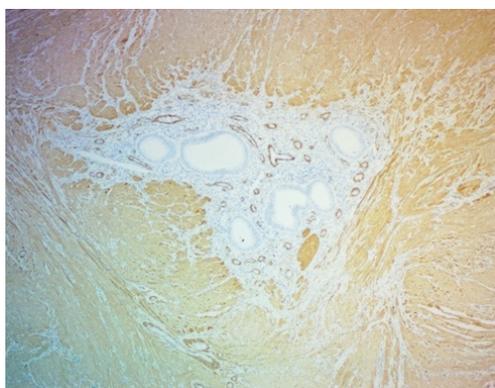


Рис. 4. Экспрессия α -SMA при эндометриозе толстой кишки. ИГХ, ув. $\times 200$

Рис. 5. Экспрессия TGF- β 1, эндометриоз послеоперационного рубца. ИГХ, ув. $\times 200$

Не вызывает сомнений, что в генезе эндометриозной болезни лежит воспалительная реакция, однако в настоящее время нет достоверных данных, подтверждающих ее значение как первоначального стимула для развития эндометриоза, ведь сам воспалительный процесс может быть и следствием прогрессирования заболевания у женщин с уже имеющейся иммунологической дисфункцией. В литературе имеются данные о наличии провоспалительного характера перитонеального микроокружения, которое само по себе может вызвать воспалительную реакцию [2].

Активная миграция клеток лимфо-макрофагального ряда, миофибробластов в очаг воспаления способствует секреции различных факторов роста, которые, в свою очередь, являются стимулами для запуска каскада реакций и развития фиброза как ответной реакции организма на повреждение тканей. Фиброз в данном случае направлен на отграничение от окружающих тканей очага эндометриоза, его инкапсулирование с целью предупреждения прогрессирования заболевания. Одним из главных индукторов фиброза является TGF- β 1, который в высоких титрах определяется у женщин в перитонеальной жидкости, сыворотке крови, брюшине и в эутопическом эндометрии [3]. TGF- β 1 продуцируется преимущественно макрофагами, эндотелиальными клетками и тромбоцитами и осуществляет при этом процессы регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, участвует в ангиогенезе, оказывает влияние на иммунный ответ [4, 5].

Миофибробласты представляют собой активированные повреждением клетки, основная функция которых заключается в регенерации внеклеточного матрикса [3]. Активацию миофибробластов связывают с действием TGF- β 1 на фибробласты, что приводит к экспрессии α -SMA, который в настоящее время является основным маркером миофибробластов [6]. Кроме того, клетками-предшественниками миофибробластов могут являться мезотелиальные клетки брюшины, которые претерпевают мезотелиально-мезенхимальный переход под действием TGF- β 1. В результате активированные клетки приобретают способность к миграции и накоплению коллагеновых волокон, то есть способствуют фиброзу [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования при экстрагенитальном эндометриозе, независимо от его органной локализации, была обнаружена экспрессия TGF- β 1, являющегося инициатором последующей пролиферации миофибробластов, по сути закономерного защитного регенераторного процесса в поврежденном органе или ткани, направленного на отграничение очага воспаления. Таким обра-

зом, фиброз является неотъемлемым компонентом морфогенеза эндометриозных гетеротопий. Степень его выраженности, по-видимому, зависит от длительности существования очагов эндометриоза. Большая площадь полей соединительной ткани и выраженная тенденция к кистозной трансформации желез с атрофией и/или десквамацией эпителия свидетельствует о более длительном существовании в пораженных тканях очагов эндометриоза передней брюшной стенки и легкого, по сравнению с эндометриозом различных отделов кишечника. Клинические проявления экстрагенитального эндометриоза в виде выраженного болевого синдрома, вероятно, связаны с деформацией органов и тканей, сдавлением нервных окончаний вследствие процессов фиброобразования. Деформация стенки кишки при эндометриозе вследствие фиброза является причиной развития клиники острой кишечной непроходимости. В комплексной терапии эндометриоза могут иметь значение препараты, обладающие противовоспалительным действием, направленным на предотвращение процессов фиброобразования и склероза, которые являются закономерной внутренней ранозаживляющей реакцией на повреждение ткани при хроническом воспалении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Печеникова В.А., Данилова А.С., Кварку В.Е., Рамзаева Н.Н. Эндометриоз кишечника: особенности клинической и морфологической диагностики. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2021;1(23):41–50. doi: 10.17816/brmma63572.
2. Bruner-Tran K.L., Herington J.L., Duleba A.J. et al. Medical management of endometriosis: emerging evidence linking inflammation to disease pathophysiology. *Minerva Ginecol*. 2013;65(2):199–213.
3. Vigano P., Candiani M., Monno A. et al. Time to redefine endometriosis including its pro-fibrotic nature. *Human reproduction* 2018;33(3):347–352. doi: 10.1093/humrep/dex354.
4. Sikora J., Smycz-Kubańska M., Mielczarek-Palacz A. et al. The involvement of multifunctional TGF- β and related cytokines in pathogenesis of endometriosis. *Immunology letters*. 2018;201:31–37. doi: 10.1016/j.imlet.2018.10.011.
5. Ueshima E., Fujimori M., Kodama H. et al. Macrophage-secreted TGF- β 1 contributes to fibroblast activation and ureteral stricture after ablation injury. *American journal of physiology. Renal physiology*. 2019;317(7):F52–F64. doi: 10.1152/ajprenal.00260.2018.
6. Hinz B. Myofibroblasts. *Experimental eye research*. 2016;142:56–70. doi: 10.1016/j.exer.2015.07.009.
7. Sandoval P., Jiménez-Heffernan J. A., Guerra-Azcona G. et al. Mesothelial-to-mesenchymal transition in the pathogenesis of post-surgical peritoneal adhesions. *The Journal of Pathology*. 2016;239(1):48–59. doi: 10.1002/path.4695.

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

Информация об авторах

В.А. Печеникова – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; p-vikka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5322-708X>

А.Д. Корчинская – студентка лечебного факультета, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Н.Н. Петровская – врач – акушер-гинеколог отделения гинекологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; dr.ramzaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6849-5335>

Статья поступила в редакцию 13.02.2023; одобрена после рецензирования 10.04.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

V.A. Pechenikova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russia; p-vikka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5322-708X>

A.D. Korchinskaya – a student of the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russia

N.N. Petrovskaya – Obstetrician-gynecologist of the Department of Gynecology, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russia; dr.ramzaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6849-5335>

The article was submitted 13.02.2023; approved after reviewing 10.04.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Комплексная профилактика акушерской травмы на основе метода биологической обратной связи

Х.М. Лайпанова ✉, А.Е. Мирошников, Ю.А. Шатилова, Н.А. Жаркин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Травма промежности является одной из важных проблем в акушерстве и обуславливает нарушение функции тазового дна и пролапса женских половых органов. **Цель работы.** Снизить частоту акушерского травматизма на основе комплексного усовершенствованного метода подготовки к родам с использованием биологической обратной связи. **Материалы и методы исследования.** Выполнено простое сравнительное контролируемое исследование «случай – контроль» у 175 беременных в двух параллельных группах. Основную группу составили 103 пациентки, обученных управлению тонусом мышц промежности по инновационной методике. Группа сравнения сформирована из 72 беременных, прошедших стандартную подготовку школы материнства в женской консультации. **Результаты.** Установлено, что повышенный тонус мышц промежности коррелирует с высокой личностной и реактивной тревожностью, что может привести к родовому травматизму. Предложенный метод снижает частоту и тяжесть травм промежности (15,1 % против 39,8 %) (ОР = 2,6 95%-й ДИ 1,5; 4,5), что позволяет рекомендовать включение его в программу школы матерей.

Ключевые слова: родовой травматизм, профилактика, подготовка к родам, биологическая обратная связь

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Comprehensive obstetric injury prevention based on the biological feedback method

H.M. Laipanova ✉, A. E. Miroshnikov, J.A. Shatilova, N.A. Zharkin

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Perineum injury is an important problem in obstetrics and causes dysfunction of the pelvic floor and prolapse female genital organs. The **aim** of the work is to reduce the incidence of obstetric injuries by integrated improved method of preparation for childbirth with biological feedback. **Materials and research methods:** Simple comparative controlled study «case – control» was done in 175 pregnant women in two parallel groups. The main group consisted of 103 patients, trained to control the perineum muscle tone by innovative methodology. The comparison group is made up of 72 pregnant women who have passed standard preparation of a maternity school in a maternity clinic. **Results:** It was revealed that the perineal muscle tone correlated with high personal and reactive anxiety, which can cause birth injuries. The proposed method reduces the frequency and severity of perineum injuries (15.1 % versus 39.8 %) (OR = 2.6 95 % CI 1.5; 4.5). This makes it possible to recommend to include such method in the mother's school program.

Keywords: birth trauma, prevention, preparation for childbirth, biofeedback technique

Травмы родовых путей составляют до 40 % при естественном родоразрешении: у первородящих они встречаются до 73 %, а при выполнении родоразрешающих операций достигает 90 % [1, 2]. Частота тяжелых разрывов промежности третьей и четвертой степеней, по данным разных авторов, составляет от 0,1 % до 10,9 % [3, 4].

Одним из неблагоприятных последствий травм промежности является развитие гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде. Инфекционные осложнения могут привести к нагноению, расхождению швов, заживлению вторичным натяжением, что значительно ухудшает качество жизни родильниц, оказывает негативное влияние на их психологи-

ческое состояние и является фактором риска развития нарушения функции тазового дна [5]. Известно, что способность роженицы управлять тонусом мышц промежности влияет на вероятность разрывов и их тяжесть [6, 7].

Акушерская травма промежности выступает этиологической основой несостоятельности тазового дна, пролапса тазовых органов и, как следствие, приводит к таким отдаленным осложнениям, как сексуальная дисфункция, нарушение биоценоза влагалища, расстройства мочеиспускания и дефекации; заболевания шейки матки [8, 9]. Поэтому разработка способов уменьшения разрывов промежности остается актуальной задачей практического акушерства.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Снизить частоту акушерского травматизма на основе комплексного усовершенствованного метода подготовки к родам с использованием биологической обратной связи.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе ГУЗ «Клинический родильный дом № 2» г. Волгограда с 01.2020 по 12.2022 г. Дизайн исследования представляет собой сравнительное контролируемое исследование «случай – контроль» в параллельных группах. В исследовании принимали участие 175 беременных. Основную группу составили 103 пациентки, которые в 34–37 недель беременности прошли комплексное обучение управлению тонусом мышц промежности, состоящее из освоения программы психологического самоконтроля, аурикулярной магнитотерапии и биологической обратной связи с использованием компьютерного комплекса Callibri Befit (Россия). В группу сравнения включены 72 беременных, проходивших психопрофилактическую подготовку в женской консультации, предусмотренной Приказом Минздрава России № 223 от 30 марта 2006 г. [10]. Критериями включения в исследование были: беременные, которым предстояли первые роды, продольное положение и головное предлежание плода, отсутствие тяжелой акушерской патологии, нормальное расположение плаценты, согласие участвовать в инновационной программе. Критериями исключения являлись: показания для кесарева сечения в плановом порядке, наличие рубца на матке, преждевременные роды, отказ женщины от участия в программе.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе оценивался психоэмоциональный профиль личности цветовым тестом Люшера, а также уровень личностной и реактивной тревожности по методу Спилберга – Ханина. Все беременные посетили 8 кратковременных занятий по психологической подготовке и индивидуальные занятия с психологом при необходимости. На групповых занятиях обсуждались особенности поведения рожениц, позволяющие сохранять терпение и умение применять приемы, облегчающие родовую боль. Проводилось обучение релаксирующей дыхательной технике, рекомендуемой в первом и втором периодах родов. Помимо этого пациентки обучались умению общения с новорожденным в первые минуты и часы после его рождения, правилам успешного грудного вскармливания.

На втором этапе беременные обучались управлять напряжением мышц промежности. Тренинг состоял из 5 занятий с использованием метода биологической обратной связи (БОС) под контролем миограммы, выведенной на монитор и видимой для пациентки. Это позволяло обучаемым осуществлять визуальный контроль своей мышечной деятель-

ностью. Использовали компьютеризированный комплекс Callibri Befit (Россия), состоящий из беспроводного вагинального датчика и ноутбука. До начала тренинга выполнялось внутреннее акушерское исследование с целью определения тонуса мышц промежности. Сила сокращения оценивалась в баллах: слабые сокращения – 1 балл, умеренные – 2 балла, сильные (гипертонус) – 3 балла.

Датчик прибора вводился в нижнюю треть влагалища. Сигнал с датчика при помощи системы Bluetooth отображался на экране монитора в виде графика. Инструктор подавал команды, а беременные, наблюдая за изменением графического изображения, старались сокращать и расслаблять мышцы согласно командам. Наблюдая за изменением графического изображения, беременные обучались произвольно сокращать и расслаблять мышцы тазового дна. Длительность одного сеанса составляла 7–10 минут, количество сеансов – от 1 до 5 в зависимости от успехов тренинга.

Одновременно проводились сеансы аурикуломагнитопунктуры с использованием магнитофоров по ГОСТ 24063-80 с напряженностью магнитного поля (50 ± 5) мТл в виде клипсы с двумя магнитами, намагниченных согласованно. Клипсы устанавливались в зоне трехсторонней ямки ушной раковины справа у правой и слева у левой. Механизм действия постоянного магнитного поля заключается в нормализации физиологических взаимоотношений систем организма путем воздействия на нейромедиаторные процессы (Самосюк И.З. и др., 1994).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета Statistica 13. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова – Смирнова, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), данные представлены в виде $M (SD)$. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, для оценки степени различий использовался показатель относительного риска (OR) с расчетом границ 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тестирование по методу Люшера показало, что комплексная психо-профилактическая подготовка улучшила показатель «отклонения от аутогенной нормы» почти в два раза, чего не наблюдалось в группе сравнения. «Индекс тревожности» вначале у всех обследованных находился на уровне 5 баллов. После занятий тревожность у пациенток основной группы

уменьшилась. У женщин в группе сравнения уровень тревожности оставался на прежнем уровне, а у 2 пациенток вырос.

«Веgetативный коэффициент» у пациенток основной группы укрепился более чем в два раза. В группе сравнения изменения были незначительные ($p = 0,004$). Приведенные результаты подтверждают улучшение психоэмоционального статуса на фоне усовершенствованной дородовой подготовки. Это

явилось благоприятным фоном для успешного осуществления вагинальных родов и снижения процента родового травматизма.

Результаты тестирования по методу Спилберга – Ханина в обеих группах характеризовались умеренной и высокой личностной и реактивной тревожностью. После проведения инновационной технологии в основной группе отмечались статистически значимые отличия в этих показателях (табл. 1)

Таблица 1

Результаты тестирования по методу Спилберга – Ханина, абс. (%)

Показатели	Основная группа, $n = 103$		Группа сравнения, $n = 72$	P
	до подготовки	после подготовки		
Высокая личностная и высокая реактивная тревожность	1 (1)	1 (1)	7 (9,7)	$\chi^2 = 4,3, p = 0,038$
Высокая личностная и умеренная реактивная тревожность	7 (6,8)	5 (4,8)	9 (12,5)	$\chi^2 = 1,04, p = 0,3$
Умеренная личностная и высокая реактивная тревожность	3 (2,9)	2 (1,9)	2 (2,8)	$\chi^2 = 0,001, p = 0,9$
Умеренная личностная и низкая реактивная тревожность	24 (23,3)	24 (23,3)	10 (13,9)	$\chi^2 = 2,1, p = 0,14$
Низкая личностная и умеренная реактивная тревожность	10 (9,7)	12 (11,7)	11 (15,3)	$\chi^2 = 1,3, p = 0,24$
Умеренная личностная и умеренная реактивная тревожность	45 (43,7)	45 (43,7)	28 (38,9)	$\chi^2 = 0,23, p = 0,63$
Низкая личностная и низкая реактивная тревожность	13 (12,6)	14 (13,6)	5 (6,9)	$\chi^2 = 1,4, p = 0,23$

Психоэмоциональный профиль пациенток группы сравнения до и после подготовки существенных отличий не имел. У женщин с высокими уровнями реактивной и личностной тревожности выявлен повышенный тонус мышц промежности во время бе-

ременности, что сочеталось с более частым родовым травматизмом. В связи с этим им рекомендованы и проведены дополнительные индивидуальные консультации психолога. Исходы родов в группах сравнения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Исходы родов у пациенток групп сравнения

Группы	Средний возраст женщин, лет	Средняя масса плода, г	Оценка по шкале Апгар, баллы	Средняя продолжительность родов, ч	P
Основная ($n = 103$)	27,8 (3,2)	3 462 (227)	8 ± 1	10 ± 2	>0,05
Сравнения ($n = 72$)	28,1 (2,9)	3 420 (189)	8 ± 1	12 ± 2	>0,05

Травмы промежности тяжелой степени в обеих группах отсутствовали. В основной группе родового травматизма удалось избежать у 87 (84,5 %) пациенток, эпизиотомия выполнена у 3 (2,9 %), у 1 (1 %) произошел разрыв промежности 1-й степени и у 12 (11,6 %) женщин – разрыв стенки влагалища. В группе сравнения отсутствие родового травматизма отмечено у 43 (59,7 %) родильниц ($\chi^2 = 12,9, p < 0,001$; ОР 2,6 95%-й ДИ 1,5; 4,5), эпизиотомия выполнена у 8 (11,1 %) ($\chi^2 = 6,8, p = 0,01$;

ОР 5,8 95%-й ДИ 1,2; 26,5), разрывы промежности у 9 (12,5 %) ($\chi^2 = 7,1, p = 0,008$; ОР 11,6 95%-й ДИ 1,4; 91,0) и разрывы стенки влагалища у 12 (16,6 %) ($\chi^2 = 0,55, p > 0,05$) родильниц. У двух родильниц из группы сравнения вместе с разрывом промежности отмечался и разрыв шейки матки 1-й степени. Тем самым показано, что статистически значимые показатели были получены только относительно разрывов промежности и отсутствовали в случае разрывов стенок влагалища (рис.).

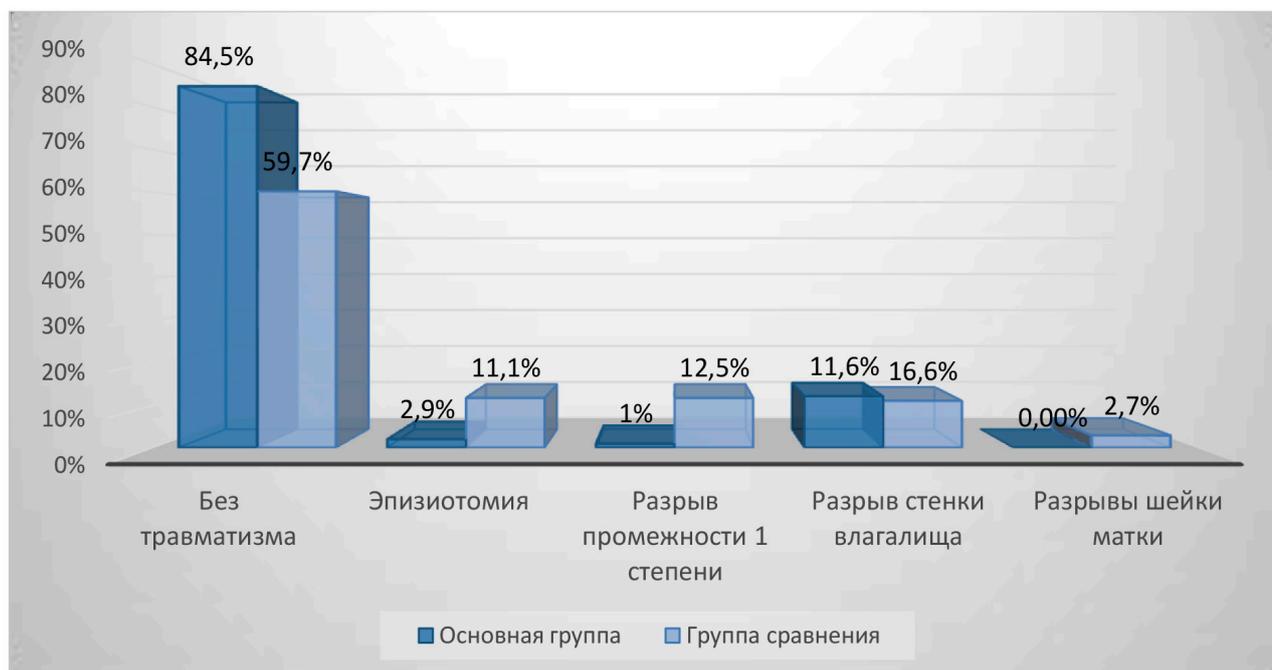


Рис. Частота родового травматизма в сравниваемых группах

В результате проведенного исследования обнаружена прямая причинно-следственная связь между психоэмоциональным напряжением беременных, гипертонусом мышц тазового дна и частотой травм промежности в родах, включая частоту эпизиотомий. Учет этих обстоятельств необходим в программе подготовки беременных к родам в школе матерей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предлагаемый метод профилактики акушерского травматизма с применением метода БОС статистически значимо снижает частоту и тяжесть травм промежности у женщин с высоким уровнем тревожности перед родами. По нашему мнению, метод БОС может быть перспективным не только в профилактике родового травматизма, но и других акушерских осложнений (преэклампсия, аномалии родовой деятельности).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тузлуков И.И., Коваленко М.С., Наумова Н.В. и др. Разрыв промежности и эпизиотомия. Медико-социальные аспекты. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):255–260. doi:10.23888/HMJ 201972255-260.
2. Борщева А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А. Эпизиотомия как одна из проблем современной перинеологии. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):43–50. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-43-50.
3. Barca J.A., Bravo C., Pintado-Recarte M.P. et al. Risk factors in third and fourth degree perineal tears in women in a

tertiary centre: an observational ambispective cohort study. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11:685. URL: <https://doi.org/10.3390/jpm11080685>.

4. Цхай В. Б. Разрыв промежности III-IV степени. Роль и значение эпизиотомии. *Акушерство и гинекология*. 2015;6:5–10. EDN TZQGIP.

5. Тараненко И.В., Любимова А.В. Эпидемиологический анализ исходов малых акушерских операций. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020;19(4):91–96. URL: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-91>

6. Артымук Н.В., Хапачева С.Ю. Тренировка мышц тазового дна после родов для профилактики дисфункции тазовых органов: проспективное моноцентровое открытое рандомизированное исследование. *Фарматека*. 2019;26(6):47–52. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.6.47-52>

7. Зиганшин А.М., Мудров В.А. Возможности прогнозирования родового травматизма промежности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(4):5–11. doi: 10.17816/JOWD6945-11.

8. Токтар Л.Р., Оразов М.Р., Ли К.И. и др. Травма промежности в родах и её последствия. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(3):94–99. doi: 10.24411/2303-9698-2020-13915.

9. Taithongchai A., Veiga S.I., Sultan A.N., Thakar R. The consequences of undiagnosed obstetric anal sphincter injuries (OASIS) following vaginal delivery. *International Urogynecology Journal*. 2020;31(3):635–641.

10. О мерах по совершенствованию акушерско-гинекологической помощи населению Российской Федерации. Приказ МЗ РФ от 30 марта 2006 г. № 223. *ГАРАНТ.РУ*. URL: <https://base.garant.ru/5223300>.

REFERENCES

1. Tuzlukov I.I., Kovalenko M.S., Naumova N.V. et al. Perineal rupture and episiotomy. Medical and social aspects. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) = Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):255–260. (In Russ.) doi:10.23888/HMJ 201972255-260.
2. Borshcheva A.A., Perceva G.M., Alekseeva N.A. Episiotomy as one of the problems of modern perineology. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*. 2019;10(4):43–50. (In Russ.) doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-43-50.
3. Barca J.A., Bravo C., Pintado-Recarte M.P. et al. Risk factors in third and fourth degree perineal tears in women in a tertiary centre: an observational ambispective cohort study. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11:685. URL: <https://doi.org/10.3390/jpm11080685>.
4. Ckhaj V. B. Grade III-IV perineal rupture. Role and significance of episiotomy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;6:5–10. EDN TZQGIP. (In Russ.)
5. Taranenko I. V., Lyubimova A. V. Epidemiological analysis of small obstetric surgery outcomes. *Epidemiologiya i Vakcino-profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Preavention*. 2020;19(4): 91–96. (In Russ.) URL: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-91>.
6. Artyemuk N.V., Hapacheva S.YU. Pelvic floor muscle training after child-birth for the prevention of pelvic organ dysfunction: a prospective monocenter open-label randomized trial. *Farmateka*. 2019;26(6):47–52. (In Russ.) doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2019.6.47-52>.
7. Ziganshin A.M., Mudrov V.A. Possibilities for predicting perineal birth injuries. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei = Journal of obstetrics and women's diseases*. 2020;69(4):5–11. (In Russ.) doi: 10.17816/JOWD6945-11.
8. Toktar L.R., Orazov M.R., Li K.I. et al. Perineal injury in childbirth and its consequences. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology. News, Opinions, Training*. 2020;8(3):94–99. (In Russ.) doi: 10.24411/2303-9698-2020-13915.
9. Taithongchai A., Veiga S.I., Sultan A.N., Thakar R. The consequences of undiagnosed obstetric anal sphincter injuries (OASIS) following vaginal delivery. *International Urogynecology Journal*. 2020;31(3):635–641.
10. On measures to improve obstetric and gynecological care for the population of the Russian Federation. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 30, 2006 No. 223. *Garant.ru*. (In Russ.) URL: <https://base.garant.ru/5223300>.

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

Информация об авторах

Халимат Магомедовна Лайпанова – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; halimat2011@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8026-5644>,

Анатолий Евгеньевич Мирошников – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; a639ea@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-3731-0825>,

Юлия Александровна Шатилова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; juliashatilova2012@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6903-9793>,

Николай Александрович Жаркин – доктор медицинских наук, профессор, президент Ассоциации врачей – акушеров-гинекологов; Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; zharkin55@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8094-0427>,

Статья поступила в редакцию 09.01.2023; одобрена после рецензирования 23.03.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Halimat M. Laipanova – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; halimat2011@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8026-5644>,

Anatoly E. Miroshnikov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; a639ea@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-3731-0825>,

Yulia A. Shatilova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; juliashatilova2012@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6903-9793>

Nikolay A. Zharkin – Doctor of Medical Sciences, Professor, President of the Association of Obstetricians and Gynecologists; Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; zharkin55@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8094-0427>

The article was submitted 09.01.2023; approved after reviewing 23.03.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Клинические маркеры проявлений рецидивирующих вульвовагинитов в допубертатном возрасте

Юлия Игоревна Щитенко ✉, Наталия Петровна Жукова

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

Аннотация. Цель исследования – изучить клинические особенности рецидивирующих вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста на фоне экстрагенитальных заболеваний. Обследовано 110 девочек с рецидивирующими вульвовагинитами, состоящих диспансерном учете у врача-гинеколога, разделенных на три группы в зависимости от экстрагенитальной патологии: I группа – 38 пациенток с хроническими заболеваниями мочевыводящих путей; II – 36 девочек с аллергическими заболеваниями; III – 36 девочек с патологией желудочно-кишечного тракта, энтеробиозом. Установлено, что при обострении воспалительного процесса вульвы и влагалища для девочек с патологией органов мочевыделительной системы характерны жалобы на болезненное мочеиспускание и неприятные ощущения при нем, дискомфорт в области гениталий, выделения из половых путей; для девочек с аллергической патологией – жалобы на зуд и жжение в области гениталий, беспокойное поведение, дизурические явления; для девочек с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и энтеробиозом – жалобы на дискомфорт в генитальной области, выделения из половых путей на фоне запоров, вздутия живота. Выявлены особенности клинической картины рецидивирующего вульвовагинита у девочек допубертатного возраста с экстрагенитальной патологией по данным объективного и инструментального исследований вульвы.

Ключевые слова: вульвовагинит, девочки, экстрагенитальная патология, вульвоскопия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Clinical features of recurrent vulvovaginitis in prepubertal age girls with extragenital diseases

Yulia I. Shchitenko ✉, Natalia P. Zhukova

Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Abstract. The purpose of the study is to investigate the clinical features of recurrent vulvovaginitis in prepubertal age girls with extragenital diseases. We examined 110 girls with recurrent vulvovaginitis, which were registered with the dispensary of pediatric gynecologist. We divided them into three groups depending on extragenital pathology: I group – 38 patients with chronic urinary tract diseases; II – 36 girls with allergic diseases; III – 36 girls with gastrointestinal pathology, enterobiasis. Girls with chronic diseases of the urinary system complain of the pain and discomfort during urination, malaise in the genital area, discharge from the genital tract. Girls with allergic pathology complain of itching and burning in the genital area, restless behavior, dysuric phenomena. Girls with diseases of the gastrointestinal tract and enterobiasis complain of discomfort in the genital region, discharge from the genital tract because of constipation and bloating. The results of examination of the external genitalia, vulvoscopy also differed in girls. They depended on the acuity of the inflammatory process and predisposing factor. The clinical features of recurrent vulvovaginitis in prepubertal age girls with extragenital pathology were determined by the data of objective and instrumental examination of vulva.

Keywords: vulvovaginitis, girls, extragenital pathology, vulvoscopy

Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек допубертатного возраста в настоящее время не имеют тенденции к снижению и занимают ведущее место в структуре их гинекологической патологии [1, 2, 3]. В 60–70 % случаев они служат причиной обращаемости к врачам-гинекологам детского возраста и до 90 % случаев выявляются впервые при проведении профилактических осмотров дошкольниц, а более 60 % их них имеют рецидивирующий характер [4].

Сегодня некоторые исследователи рассматривают вульвовагинит как следствие фоновых заболе-

ваний, которые приводят к развитию иммунодефицитного состояния с нарушением антимикробных механизмов, действующих на клеточном уровне [5]. Предрасполагающими факторами развития воспалительных процессов нижнего отдела половых органов у девочек допубертатного возраста могут быть экстрагенитальные заболевания: инфекции мочевыводящих путей, atopический дерматит, заболевания рото-, носоглотки и верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта (колит, дисбактериоз кишечника и др.), нарушения обмена веществ, транзиторные

иммунодефицитные состояния, детские вирусные инфекции и другие, которые отмечаются у 80 % дошкольников [6]. При этом на фоне обострения экстрагенитальной патологии рецидивы неспецифического бактериального вульвовагинита возникают в 82 % случаев [7].

В последние годы отмечаются изменения в клиническом течении воспалительных заболеваний вульвы и влагалища: снижается частота острых заболеваний, возрастает число заболеваний со стертым началом и течением, рецидивированием и последующим восходящим распространением, что, несомненно, оказывает неблагоприятное влияние на здоровье растущего организма. Рецидивирующие вульвовагиниты могут способствовать образованию синехий, рубцовых изменений во влагалище и в наружном зеве шейки; возникновению полипов, кондилом [8], изменению психического состояния ребенка, развитию воспалительного процесса матки и придатков, а в дальнейшем – серьезным нарушениям репродуктивной системы (первичное бесплодие, невынашивание беременности и др.), что имеет особую медико-социальную значимость [9].

Все вышеизложенное определяет актуальность изучения особенностей клинического течения сочетанной патологии нижнего отдела генитального тракта для совершенствования диагностики и разработки новых лечебно-профилактических подходов к ведению девочек с вульвовагинитами для предотвращения рецидивирования заболевания и последующего нарушения менструальной и репродуктивной функций.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клинические особенности рецидивирующих вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста на фоне экстрагенитальных заболеваний.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью выявления клинических особенностей рецидивирующих вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста на фоне экстрагенитальной патологии нами обследовано 110 девочек, состоящих на диспансерном учете у врача-гинеколога в областной детской клинической поликлинике учреждения здравоохранения «Витебский областной детский клинический центр». В зависимости от экстрагенитальной патологии, на фоне которой у девочек отмечались рецидивирующие вульвовагиниты, они были разделены на три группы: в первую группу вошли 38 пациенток с хроническими заболеваниями мочевыводящих путей; во вторую – 36 девочек с аллергическими заболеваниями; в третью – 36 девочек с патологией желудочно-кишечного тракта, энтеробиозом.

Обследование, лечение и сбор фотоматериалов детей проводились после получения письменного

добровольного информированного согласия родителей и в их присутствии с соблюдением правил асептики и антисептики, с учетом психологических особенностей возраста детей, этических норм.

Диагноз вульвовагинита ставили на основании жалоб девочки, данных визуального осмотра наружных половых органов, кожи аноректальной области, микроскопического и микробиологического исследований вагинального секрета, вульвоскопии.

Средний возраст обследованных девочек I группы составил 4,3 (2,5; 6,2) года, длительность заболевания – от 2,5 месяцев до 3,5 лет. Все девочки состояли на диспансерном учете у детского уролога, в том числе 7 – с хроническим первичным пиелонефритом, 18 – с вторичным хроническим пиелонефритом, 9 – с хроническим рецидивирующим циститом и уретритом, 4 – с интерстициальным нефритом.

Девочки II группы имели средний возраст 3,6 (2,8; 4,6) года, длительность заболевания – от 3 месяцев до 3,2 лет. На диспансерном учете у педиатра 11 девочек данной группы состояли с полинозом, 18 – с атопическим дерматитом, 7 – с астматическим бронхитом. Аллергическая реакция на пищевые (коровье молоко, яйца, орехи, какао, ароматизированные напитки, леденцы) аллергены отмечалась у 24 (66,7 %) девочек, на бытовые (ароматизированные гели для душа, шампуни, домашняя пыль) аллергены – у 12 (33,3 %).

У обследованных девочек III группы средний возраст составил 4,4 (2,9; 6,2) года, длительность заболевания – от 9 месяцев до 2,2 лет. В структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта преобладали функциональные нарушения по гипо-, гипермоторному и смешанному типам (12 девочек), у 2 пациенток в анамнезе имели место кишечные инфекции по типу энтероколита, у 6 – хронический гастрит и гастроудоденит. Энтеробиоз был диагностирован у 16 девочек данной группы. Кроме того, 26 (72,2%) из 36 детей неоднократно имели в анамнезе указания на перенесенные острые кишечные (ротавирусная, аденовирусная, энтеровирусная) инфекции с преимущественным поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Статистическая и аналитическая обработка полученного в ходе исследования материала проводилась с помощью пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). При этом были использованы модули Basic Statistic/Tables. Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между относительными частотами в двух группах использовали t-тест (модуль «Основные статистики и таблицы», процедура «Различие между двумя пропорциями» программы Statistica 10.0). Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Во всех процедурах

статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидив хронического вульвовагинита у девочек обследованных групп, как правило, совпадал с воздействием аллергена или с началом обострения экстрагенитального заболевания. Результаты сравнительного анализа жалоб обследованных девочек допубертатно-

го возраста в период обострения хронического вульвовагинита представлены в табл. 1.

Жалобы на зуд и жжение в области гениталий одинаково часто ($p = 0,85$) встречались у пациенток I и II групп и статистически значимо чаще ($p = 0,02$ и $p = 0,02$ соответственно), чем у пациенток III группы. Выделения из половых путей встречались с достаточно высокой частотой, но одинаково часто ($p = 0,16$) в I и III группах пациенток и статистически значимо чаще ($p < 0,001$ и $p = 0,03$ соответственно), чем во II группе пациенток.

Таблица 1

Основные жалобы обследованных девочек при обострении хронического вульвовагинита

Жалобы	Обследованные девочки					
	I группа (n = 38)		II группа (n = 36)		III группа (n = 36)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зуд и жжение в области гениталий	31	81,6 $p^* = 0,85$ $p^{**} = 0,02$	30	83,3 $p^{**} = 0,02$	21	58,3
Выделения из половых путей	27	71,1 $p^* < 0,001$ $p^{**} = 0,16$	11	30,6 $p^{**} = 0,03$	20	55,5
Болезненное мочеиспускание, неприятные ощущения	32	84,2 $p^* < 0,001$ $p^{**} < 0,001$	17	47,2 $p^{**} = 0,03$	8	22,2
Повышение температуры	24	63,2	–	–	–	–
Боли в поясничной области	12	31,6	–	–	–	–
Вздутие живота, запоры	–	–	–	–	17	47,2
Слабость, утомляемость	16	42,1 $p^* = 0,04$ $p^{**} < 0,001$	7	19,4 $p^{**} = 0,17$	3	8,3
Беспокойное поведение	7	18,4 $p^* < 0,001$ $p^{**} = 0,20$	23	63,9 $p^{**} = 0,002$	10	27,8
Нарушения сна	8	21,1 $p^* = 0,02$ $p^{**} = 0,69$	17	47,2 $p^{**} = 0,049$	9	25,0

Примечание: p – справедливость вероятной гипотезы; * при сравнении с пациентками II группы; ** при сравнении с пациентками III группы.

Болезненное мочеиспускание, неприятные ощущения при мочеиспускании отмечались у девочек I группы в 1,8 раза чаще ($p < 0,001$), чем у девочек II группы и в 3,8 раза чаще ($p < 0,001$), чем у пациенток III группы. Данные симптомы также статистически значимо чаще ($p = 0,03$) имели место у девочек с обострением вульвовагинита на фоне аллергических заболеваний, чем у девочек с обострением воспаления вульвы и влагалища на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта, энтеробиоза.

Кроме ведущих клинических симптомов вульвовагинита, мы оценивали наличие общей симптоматики, свидетельствующей о нарушении адаптации. Так, слабость, утомляемость отмечались статистически значимо чаще у девочек I группы по сравнению с де-

вочками II и III групп ($p = 0,04$ и $p < 0,001$ соответственно), а беспокойное поведение проявлялось с высокой частотой у девочек II группы, при этом в 3,5 раза чаще ($p < 0,001$), чем у девочек I группы и в 2,3 раза чаще ($p = 0,002$), чем у девочек III группы. Нарушения сна отмечались статистически значимо чаще ($p = 0,02$ и $p = 0,049$ соответственно) у пациенток II группы по сравнению с пациентками I и III групп и одинаково часто ($p = 0,69$) у пациенток I и III групп. Следует отметить, что боли в поясничной области, повышение температуры отмечали только пациентки I группы, а вздутие живота, запоры – пациентки III группы, что обусловлено обострением основного заболевания, послужившего причиной возникновения рецидива хронического вульвовагинита.

При осмотре наружных половых органов у обследованных девочек установлено, что в период обострения хронического вульвовагинита гиперемия вульвы статистически значимо чаще выявлялась у пациенток II группы по сравнению с пациентками I и III групп: в 3,5 раза ($p < 0,001$) и в 1,5 раза ($p < 0,001$) соответственно (табл. 2).

Кроме того, покраснение вульвы в 2,3 раза чаще ($p = 0,001$) отмечалось у пациенток III группы по сравнению с пациентками I группы. Следует отметить, что при обострении вульвовагинита характер гиперемии

вульвы определялся фоновой патологией: при аллергических заболеваниях отмечалась умеренная гиперемия слизистой и кожи промежности с эритематозными пятнами, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, энтеробиозе – диффузная гиперемия различной степени выраженности, при заболеваниях мочевыделительной системы – диффузная, но незначительная гиперемия. У 8 (21,1 %) девочек с хроническими заболеваниями органов мочевыделительной системы встречалась гиперемия в области уретры, в то время как у девочек других групп она не отмечалась ($p = 0,004$).

Таблица 2

Данные осмотра наружных половых органов у обследованных девочек в период обострения хронического вульвовагинита

Состояние вульвы	Обследованные девочки допубертатного возраста					
	I группа (n = 38)		II группа (n = 36)		III группа (n = 36)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гиперемия вульвы	11	28,9 $p^* < 0,001$ $p^{**} = 0,001$	36	100,0 $p^{**} < 0,001$	24	66,7
Отек вульвы	11	28,9 $p^* = 0,37$ $p^{**} = 0,003$	14	38,9 $p^{**} = 0,03$	23	63,9
Гиперемия уретры	8	21,1 $p^*, ** = 0,004$	–	–	–	–
Петехиальные высыпания	14	36,8 $p^* = 0,003$ $p^{**} = 0,001$	3	8,3 $p^{**} = 0,65$	2	5,6
Расчесы промежности, внутренних поверхностей бедер и вульвы	2	9,2 $p^* < 0,001$ $p^{**} = 0,006$	22	61,1 $p^{**} = 0,03$	14	38,9
Выделения из половых путей	38	100,0 $p^* < 0,001$ $p^{**} = 0,002$	13	36,1 $p^{**} = 0,002$	26	72,2

Примечания: p – справедливость вероятной гипотезы; * при сравнении с пациентками II группы; ** при сравнении с пациентками III группы.

Отек вульвы у пациенток III группы отмечался в 2,2 раза чаще ($p = 0,003$) по сравнению с пациентками I группы и в 1,6 раза чаще ($p = 0,03$) по сравнению с пациентками II группы. При этом у пациенток I и II групп отек вульвы диагностировался одинаково часто ($p = 0,37$). Петехиальные высыпания в области вульвы статистически значимо чаще отмечались у девочек I группы по сравнению с девочками II ($p = 0,003$) и III ($p = 0,001$) групп и одинаково часто у пациенток II и III групп ($p = 0,65$). Следы от расчесов промежности, внутренних поверхностей бедер и вульвы у девочек II группы были выявлены статистически значимо чаще, чем у девочек I группы ($p < 0,001$) и у девочек III группы ($p = 0,03$). Кроме того, данные клинические проявления обострения вульвовагинита в 4,2 раза чаще ($p = 0,006$) отмечались у пациенток III группы по сравнению с пациентками I группы.

Выделения из половых органов диагностированы у всех девочек I группы, в то время как у пациенток II группы – в 2,8 раза реже ($p < 0,001$), у пациенток III группы – в 1,4 раза реже ($p = 0,002$). У девочек с обострением хронического вульвовагинита на фоне аллергических заболеваний выделения из половых путей отмечались в 2,0 раза реже ($p = 0,002$), чем у девочек с обострением хронического вульвовагинита на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта и энтеробиоза.

В структуре белей у пациенток I группы отмечались сукровичные (47,4 %), слизисто-гнойные (29,0 %) или «творожистые» (23,6 %) выделения; у пациенток II группы – преимущественно серозные (16,7 %) и значительно реже сукровичные (8,3 %) или гнойные (5,6 %); у пациенток III группы – серовато-беловатые, мутные, с неприятным запахом (38,9 %) или серозные

(25,0 %), в единичных случаях водянистые (5,6 %) или гнойные (2,8 %).

При этом у девочек I группы при обострении хронического вульвовагинита при осмотре наружных половых органов гнойные выделения диагностированы в 5,2 раза чаще ($p = 0,008$), чем у девочек II группы и в 10,4 раза чаще ($p = 0,002$), чем у девочек III группы, сукровичные выделения – в 5,7 раза чаще ($p < 0,001$), чем у девочек II группы, «творожистые» выделения отмечались практически у каждой пятой пациентки и отсутствовали у пациенток других групп. У пациенток с обострением вульвовагинита на фоне аллергической патологии статистически значимо чаще ($p = 0,009$), чем у пациенток с заболеваниями мочевыводящих органов отмеча-

лись бели серозного характера, а у пациенток с обострением вульвовагинита на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта, энтеробиоза – серозные ($p = 0,001$) или серовато-белые мутные выделения с неприятным запахом ($p < 0,001$).

У 53 обследованных девочек в период обострения воспалительного процесса вульвы и влагалища произведена вульвоскопия, в том числе у 18 пациенток I группы, у 16 пациенток II группы, у 19 пациенток III группы. При вульвоскопии у большинства девочек определялась гиперемия вульвы различной степени выраженности, статистически значимо чаще преобладающая у пациенток II и III групп по сравнению с пациентками I группы ($p = 0,03$ и $p = 0,04$ соответственно) (табл. 3).

Таблица 3

Данные вульвоскопии у обследованных девочек в период обострения хронического вульвовагинита

Картина вульвы и влагалища при вульвоскопии	Обследованные девочки		
	I группа (n = 18)	II группа (n = 16)	III группа (n = 19)
	абс.	абс.	абс.
Выраженная гиперемия вульвы	3	16 $p_1 = 0,03$	10 $p_1 = 0,04$ $p_2 = 1,0$
Отек многослойного плоского эпителия вульвы и усиление сосудистого рисунка	6	7 $p_1 = 0,73$	5 $p_1 = 0,73$ $p_2 = 0,31$
Гиперемия уретры	4	–	–
Гиперемия и отечность слизистой влагалища	15 $p_2 < 0,001$	–	4 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,11$

Примечание: p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении числа пациенток из групп с соответствующим номером (двусторонний точный критерий Фишера).

Одинаково часто ($p > 0,05$) у всех обследованных девочек имели место отек многослойного плоского эпителия вульвы и усиление сосудистого рисунка. Гиперемия в области уретры встречалась только у девочек с хроническими заболеваниями органов мочевыделительной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам исследования сделаны следующие выводы:

1. Экстрагенитальная патология, на фоне которой обостряется вульвовагинит у девочки допубертатного возраста, обуславливает особенности клинической картины рецидива хронической воспалительной патологии нижнего отдела половых путей.

2. Основными симптомами хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек допубертатного возраста с экстрагенитальной патологией являются:

- зуд и жжение в области гениталий – в 1,4 раза чаще отмечаются при вульвовагинитах на фоне патологии органов мочевыделительной системы и аллергических заболеваний, чем при вульвовагинитах на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта, энтеробиоза;

- выделения из половых путей – в 2,3 раза чаще имеют место при заболеваниях органов мочевыделительной системы, в 1,3 раза чаще – при патологии желудочно-кишечного тракта, энтеробиозе, чем при аллергических заболеваниях;

- болезненное мочеиспускание, неприятные ощущения при мочеиспускании – чаще определяются у девочек при патологии органов мочевыделительной системы, чем у девочек с аллергическими заболеваниями и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, энтеробиозом (в 1,8 раза и в 3,8 раза соответственно); у пациенток с аллергическими заболеваниями в 2,1 раза чаще, чем у пациенток с патологией желудочно-кишечного тракта, энтеробиозом.

При визуальном осмотре наружных половых органов у девочек с рецидивом хронического вульвовагинита ведущими клиническими признаками были:

- на фоне аллергических заболеваний – гиперемия вульвы, расчесы промежности, внутренних поверхностей бедер, вульвы;

- на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта и энтеробиоза – отек вульвы, выделения из половых путей;

- на фоне заболеваний мочевыделительной системы – гиперемия уретры, петехиальные высыпания на слизистых, выделения из половых путей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Батырова З.К., Уварова Е.В., Кумыкова З.Х. и др. Современный подход в лечении острого бактериального вульвовагинита у девочек периода детства. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017;6:40–44.

2. Кириллова Е.Н., Павлюкова С.А., Акулич Н.С. Вульвовагинит у детей. *Медицинский журнал*. 2017;60(2): 151–153.

3. Beyitle I., Kavukcu S. Clinical presentation, diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls: a current approach and review of the literature. *World Journal of Pediatrics*. 2017;13(2):101–105.

4. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунов И.Е. и др. Вульвовагинит у девочек в препубертатном и пубертатном периодах развития. *Проблемы репродукции*. 2018; 24(3):49–54.

5. Казакова А.В., Уварова Е.В., Лимарева Л.В. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек: прогнозирование и профилактика: монография. Под ред. Е.В. Уваровой. Чебоксары: ИД «Среда», 2020. 184 с.

6. Косых С.Л., Мозес В.Г. Оптимизация ведения детей и подростков с неспецифическим бактериальным вульвовагинитом: руководство для врачей. М.: Адамант, 2011. 28 с

7. Бансова Б.И., Бижанова Д.А., Богинская Л.Н. Гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

8. Миннигулова Г.М. Медико-социальные аспекты возникновения синехий вульвы у девочек нейтрального периода: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2009. 26 с.

9. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. М.: МИА, 2009. 698 с.

REFERENCES

1. Batyrova Z.K., Uvarova E.V., Kумыkova Z.Kh. et al. Modern approach in the treatment of acute bacterial vulvovaginitis in girls during childhood. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and adolescent reproductive health*. 2017;6:40–44. (In Russ.).

2. Kirillova E.N., Pavlyukova S.A., Akulich N.S. Vulvovaginit at children. *Meditinskiy zhurnal = Medical journal*. 2017;60(2):151–153. (In Russ.).

3. Beyitle I., Kavukcu S. Clinical presentation, diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls: a current approach and review of the literature. *World Journal of Pediatrics*. 2017;13(2):101–105.

4. Adamyan L.V., E Sibirskaia V., Koltunov I.E. et al. Vulvovaginitis in prepubertal and adolescent girls. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2018; 24(3):49–54. (In Russ.).

5. Kazakova A.V., Uvarova E.V., Limareva L.V. Inflammatory diseases of the vulva and vagina in girls: prediction and prevention. Monograph Ed. by E.V. Uvarova. Cheboksary, Sreda Publ., 2020. 184 p. (In Russ.).

6. Kosykh S.L., Mozes V.G. Optimizing the management of children and adolescents with nonspecific bacterial vulvovaginitis: a guide for physicians. Moscow, Adamant Publ., 2011. 28 p. (In Russ.).

7. Bansova B.I., Bizhanova D.A., Boginskaya L.N. Gynecology. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2014. (In Russ.).

8. Minnigulova G. M. Medico-social aspects of the occurrence of vulvar synechia in girls of the neutral period. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Samara, 2009. 26 p. (In Russ.).

9. Gurkin Yu.A. Children's and Adolescent Gynecology. Moscow: MIA Publ., 2009. 698 p. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Ю.И. Щитенко – аспирант 3-го года обучения, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь; st-e-m-a@mail.ru

Н.П. Жукова – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь; jukovka1@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 28.06.2022; одобрена после рецензирования 22.10.2022; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Yu.I. Shchitenko – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus; st-e-m-a@mail.ru

N.P. Zhukova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus; jukovka1@yandex.ru

The article was submitted 28.06.2022; approved after reviewing 22.10.2022; accepted for publication 12.05.2023.

Ориентационные привычки крыс в новых условиях пространственной среды на фоне перорального введения трансфер фактора

Павел Андреевич Ахмадиев^{1✉}, Зухра Рашидовна Хисматуллина², Эдуард Робертович Исхаков³

^{1,2} Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

³ Уфимский юридический институт, Уфа, Россия

Аннотация. Статья посвящена исследованию влияния трансфер фактора на поведение крыс при неоднократном помещении их в установки «Открытое поле» и «Темно-светлая камера». Несмотря на то, что не наблюдалось однозначно положительного или негативного влияния, есть основания полагать, что трансфер фактор в выбранных экспериментальных условиях способен менять структуру ориентировочно-исследовательской активности.

Ключевые слова: фактор переноса, привыкание, поведение, исследовательская активность, крысы, ориентировочная активность

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-153-156>

Oriental habits in new spatial environmental conditions during oral administration of the transfer factor in rats

Pavel A. Akhmadiev^{1✉}, Zukhra R. Hismatullina², Eduard R. Iskhakov³

^{1,2} Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

³ Ufa Law Institute, Ufa, Russia

Abstract. The article is devoted to the study of transfer factor's influence on the behavior of rats when they are repeatedly placed in "Open field" and "Dark-Light box" apparatuses. Unambiguously favorable or deleterious influence was not observed, it can be considered, however, that transfer factor can change a structure of exploratory activity.

Keywords: transfer factor, habituation, behavior, exploratory activity, rats, orientational activity

Трансфер фактор (ТФ), или фактор переноса, – это молекула, способная к передаче иммунологической информации от донора реципиенту [1]. Начало концепции ТФ было положено в середине XX века, когда американский иммунолог Шервуд Лоуренс произвел перенос гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к туберкулину и к М-белку стрептококка от иммунизированного донора к реципиентам путем инъекции диализата лейкоцитов [2]. В дальнейшем были обнаружены и другие источники для изготовления субстанций, обладающих подобными свойствами. Например, сообщалось об иммунологической активности яичного желтка [3]. Также в настоящее время компанией 4Life Research Co при использовании коровьего молозива производится биологически активная добавка «Трансфер фактор» [1]. Физико-химические свойства препаратов, обладающих активностью фактора переноса, достаточно четко определены [4]. Однако точные данные о механизмах его воздействия на организм и его природе, тем не менее, отсутствуют [5]. В то же время, по резуль-

татам многих [6] научных исследований, существует многостороннее взаимодействие нервной и иммунной систем. В контексте данной работы интерес вызывает связь цитокинов с осью гипоталамус – гипофиз – надпочечники. В качестве примера может быть приведен факт увеличения секреции адренокортикотропного гормона, индуцированной IL-2 [7]. Также цитокины играют роль в нейропластичности мозговых структур [6]. Такое взаимодействие иллюстрирует связь фактора некроза опухоли (ФНО) с пластичностью синапсов [8]. Факты того, что введение ТФ способствует увеличению уровня IL-2 и уменьшению уровня ФНО [6], вместе с отсутствием исчерпывающих данных о его действии при доказанном взаимодействии нервной и иммунной систем, делают актуальным исследование влияния ТФ на поведение животных.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование привыкания крыс к условиям тестов «Открытое поле» и «Темно-светлая камера»,

закрывающееся в повторном помещении животных в данные установки на фоне перорального введения ТФ в дозе 200 мг/кг в разные дни после начала эксперимента.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент выполнялся на половозрелых самцах крыс линии Wistar (210–250 г). Животные были подразделены на две группы – контрольную ($n = 9$) и опытную ($n = 10$). Животные содержались в условиях вивария БашГУ при естественном освещении и свободном доступе к еде и питью.

Для исследования нами применен препарат «Трансфер фактор Классик» (торговая марка Transfer Factor Classic, производство компании 4LifeResearch, США, сухой порошок, заключенный в овощные капсулы). Изучалось влияние данного препарата на привыкание крыс к новым условиям окружающей среды. Использованы тесты «Открытое поле» и «Темно-светлая камера». Препарат вводился перорально в дозе 200 мг/кг на протяжении 21 дня. Тестирование проводилось на 1, 8, 15-й и 22-й дни эксперимента, то есть до введения препарата, а также после 7, 14-го и 21-го дня введения препарата соответственно.

В эксперименте использовалось оборудование фирмы-производителя OpenScience, а именно установки «Темно-светлая камера» и «Открытое поле».

«Темно-светлая камера» представляет собой ящик, состоящий из двух отсеков с размерами $30 \times 30 \times 30$ см, разделенных перегородкой с квадратным отверстием 10×10 см. Установка изготовлена из поливинилхлорида, цвет пола и стенок одного из отсеков – черный, другого – белый.

Животное помещалось в светлый отсек установки и затем, в течение 5 мин, регистрировались следующие параметры: латентный период входа в темный отсек, количество выглядываний из него, количество вставаний на задние лапы, переходов между отсеками и время нахождения в темном отсеке.

«Открытое поле» представляет собой круглую арену с диаметром 97 см, высотой стенок 42 см.

В полу, помимо разметок разных зон, имеются отверстия с диаметром 2 см. Материал установки – поливинилхлорид, цвет – белый.

После помещения крысы в установку в течение 5 мин регистрировалось расстояние, преодоленное животным, как суммарное, так и пройденное на периферии, $2/3$ и в центре поля, выражающееся в количестве пересеченных секторов. Подсчитывалось количество вертикальных стоек, актов короткого и продолжительного груминга, а также исследования отверстий.

Ввиду малого объема выборки при статистической обработке данных применялись непараметрические критерии. Для проверки наличия внутригрупповых отличий в показателях между днями использовался критерий Фридмана, в случае нахождения таковых проводился дальнейший анализ с применением непараметрического варианта критерия Ньюмана – Кейлса. Межгрупповые различия в каждый из дней проведения поведенческих тестов оценивались при помощи критерия Манна-Уитни. Во всех случаях различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было выявлено снижение горизонтальной двигательной активности, характерное для повторных предъявлений животным экспериментальной обстановки, у крыс, получавших перорально «Трансфер фактор Классик», в тесте «Открытое поле» (табл. 1). У опытных животных, как и у крыс контрольной группы, наблюдалось уменьшение пересеченных квадратов на периферии, $2/3$ поля, а также их общего количества. Однако на 22-й день эксперимента количество пересеченных квадратов животными опытной группы было значимо выше, в то время как в контрольной группе сохранялась тенденция к снижению показателей горизонтальной двигательной активности.

Аналогичную картину можно наблюдать при анализе параметра «Исследование отверстий»: значение параметра среди животных опытной группы значимо выше, чем у контроля.

Таблица 1

Значения параметров, полученных при исследовании поведения животных в установке «Открытое поле». Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей

Группа	День 1			День 8			День 15			День 22		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
<i>Пересечение квадратов на периферии</i>												
ТФ	40	36	44	33	23	35	13	12	19	10*	9	23
Контроль	24	11	41	9▼	3	30	18	9	29	1▼	1	5
<i>Пересечение квадратов на $2/3$</i>												
ТФ	8	6	10	1	0	4	1	1	1	1*	1	3
Контроль	2	0	11	0▼	0	1	0	0	0	0	0	0

Окончание табл. 1

Группа	День 1			День 8			День 15			День 22		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
<i>Выход в центр</i>												
ТФ	2	2	3	1	0	2	1	0	1	1	0	2
Контроль	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Суммарная горизонтальная двигательная активность</i>												
ТФ	54	40	55	33▼	23	39	16	12	20	15*	11	24
Контроль	46	11	51	12▼	9	42	14	6	29	4▼	1	9
<i>Количество вертикальных стоек</i>												
ТФ	18	15	20	2▼	2	6	6	6	9	0*▼	0	0
Контроль	14	1	16	1▼	0	8	3	1	7	4	2	6
<i>Короткий груминг, n</i>												
ТФ	5	1	6	1▼	1	2	1	0	1	0	0	1
Контроль	2	2	4	0▼	0	1	1	0	1	2	1	2
<i>Длительный груминг, n</i>												
ТФ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Контроль	0	0	0	0	0	0	0	0	0,7	0	0	1,26
<i>Дефекации, n</i>												
ТФ	0	0	1	2	1	2	1	0	1	1	0	2
Контроль	1	0	1	1	0	2	0	0	1	0	0	0
<i>Исследование отверстий, n</i>												
ТФ	7,5	1	11	6*	5	8	5	3	7	8*	4	10
Контроль	8	8	10	2▼	1	5	4	3	5	0▼	0	1

* Статистически значимые различия между опытной и контрольной группами ($p < 0,05$), ▼ статистически значимые различия в сравнении с предыдущим днем внутри группы ($p < 0,05$).

Однако обратная ситуация возникает относительно количества вертикальных стоек, совершаемых животными на 22-й день эксперимента. Она заключается в значимом снижении их количества в опытной груп-

пе по сравнению с контролем. Примечательно, что в «Темно-светлой камере» на 22-й день эксперимента также наблюдается снижение количества вертикальных стоек в опытной группе (табл. 2).

Таблица 2

Значения параметров, полученные при исследовании поведения животных в установке «Темно-светлая камера». Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей

Группа	День 1			День 8			День 15			День 22		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
<i>Выглядывания, n</i>												
ТФ	5	0	6	6	6	7	4	1	5	6	5	7
Контроль	15	8	17	5	4	9	5	4	9	3	1	5
<i>Вертикальные стойки, n</i>												
ТФ	9	2	12	1,5▼	0,5	2	1	0	4,5	0*	0	0
Контроль	3	1	5	2	0	5	1▼	0	2	1	0	3
<i>Латентный период входа в темный отсек, с</i>												
ТФ	10	8	18	12	3	19	4	2	6	3	0	4
Контроль	8	4	9	4,8	2	16	3	1	4	3	2	4
<i>Время, проведенное в темном отсеке, с</i>												
ТФ	215	139	279	275	257	283	296	254	298	295	295	299
Контроль	237	227	262	193	135	294	287	275	296	287	285	293

Окончание табл. 2

Группа	День 1			День 8			День 15			День 22		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
<i>Переходы между отсеками</i>												
ТФ	5	5	7	3	3	5	1▼	1	3	1	1	2
Контроль	3	3	6	5	1	6	2▼	1	4	3	1	3

* Статистически значимые различия между опытной и контрольной группами ($p < 0,05$), ▼ статистически значимые различия в сравнении с предыдущим днем внутри группы ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам анализа экспериментальных данных можно сделать два основных вывода. Во-первых, при пероральном введении трансфер фактора в дозе 200 мг/кг наиболее выраженное влияние на поведение животных наблюдается после трехнедельного курса. Во-вторых, в отношении способности крыс адаптироваться к новым условиям окружающей среды данное влияние сложно охарактеризовать как положительное либо отрицательное. Изменения, скорее, являются структурными. Так, например, при менее выраженной тенденции к снижению горизонтальной двигательной активности относительно контрольной группы присутствует таковая в отношении количества вертикальных стоек. Поэтому научный интерес могут вызвать дальнейшие исследования биологически активной добавки к пище «Трансфер фактор Классик» компании 4Life Research, в основу которых будет положено его влияние на центральную нервную систему через иммунную систему в контексте двигательной, в том числе и ориентировочно-исследовательской активности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Chizhov A. Y., Kirkutis A., Andruškieņ J. Perspectives in the Application of Immunocorrector – transfer factor™

in Immunoprophylaxis Programmes and Immunorehabilitation. *Reabilitācijas mokslai: slauga, kinēziterapija, ergoterapija*. 2016;15(2):5–17.

2. Lawrence H. S. et al. The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leucocytes. *The Journal of Clinical Investigation*. 1955;2(34):219–230.

3. Xu Y. P. et al. Preparation and determination of immunological activities of anti-HBV egg yolk extraction. *Cellular & Molecular Immunology*. 2006;1(3):67–71.

4. Kuzmin I.A., Bobkova E.V., Alsynbayv M.M. Transfer factor: properties and mechanism of action. *Meditsinskii vestnik Bashkortostan = Bashkortostan Medical Journal*. 2009;3(4): 69–74. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/faktor-prenosa-svoystva-i-mehanizm-deystviya/viewer>.

5. Macias A. E., Guaní-Guerra E. Transfer Factor: Myths and Facts. *Archives of Medical Research*. 2020;7(51):613–622.

6. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiological reviews*. 2018;1(98):477–504.

7. Karanath S., McCann S. M. Anterior pituitary hormone control by interleukin 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;7(88):2961–2965.

8. Maggio N., Vlachos A. Tumor necrosis factor (TNF) modulates synaptic plasticity in a concentration-dependent manner through intracellular calcium stores. *Journal of Molecular Medicine*. 2018;10(96):1039–1047.

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

Информация об авторах

П.А. Ахмадиев – аспирант, ассистент кафедры физиологии и общей биологии, Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия; pavelakhmadiev@yandex.ru

З.Р. Хисматуллина – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии и общей биологии, Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия; hismatullinazr@mail.ru

Э.Р. Исхаков – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры криминалистики, Уфимский юридический институт, Уфа, Россия; iskhakov1964@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.03.2023; одобрена после рецензирования 10.04.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

P.A. Akhmadiev – Postgraduate Student, Assistant of the Department of Physiology and General Biology, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia; pavelakhmadiev@yandex.ru

Z.R. Khismatullina – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Physiology and General Biology; Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia; hismatullinazr@mail.ru

E.R. Iskhakov – Doctor of Medical Sciences Sciences, Professor, Professor of the Department of Criminology, Ufa Law Institute, Ufa, Russia; iskhakov1964@mail.ru

The article was submitted 14.03.2023; approved after reviewing 10.04.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Перспективы фармакотерапии сахарного диабета с применением коррекции микробиоты желудочно-кишечного тракта

Е.А. Нургалева¹, О.И. Линецкая¹, Я.В. Левина², Т.Н. Нуруллина²✉, Н.В. Рогова²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В статье предлагаются новые стратегии лечения сахарного диабета, ассоциированного с ожирением. Цель работы – изучить влияние высокоуглеводного типа питания на качественный и количественный состав микробиоты толстого кишечника и кала крыс и возможности коррекции микробиома пробиотическим препаратом «Нормобакт». По результатам работы микрофлора кишечника предложена как потенциальная эффективная терапевтическая мишень для улучшения результатов лечения сахарного диабета и ожирения.

Ключевые слова: сахарный диабет, ожирение, микробиота, углеводная диета, пробиотики

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Prospects for pharmacotherapy of diabetes mellitus using modern approaches to the correction of the gut microbiota

E.A. Nurgaleeva¹, O.I. Linetskaya¹, Ya.V. Levina², T.N. Nurullina²✉, N.V. Rogova²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The article proposes new strategies for the treatment of obesity-associated diabetes mellitus. The aim of the work was to study the effect of a high-carbohydrate type of nutrition on the qualitative and quantitative composition of the gut microbiota and feces of rats and the possibility of correcting the microbiome with the probiotic drug "Normobakt". Based on the results the gut microflora is proposed as a potential effective therapeutic target for improving the results of the treatment of diabetes mellitus and obesity.

Keywords: diabetes mellitus, obesity, microbiota, carbohydrate diet, probiotics

Сахарный диабет (СД) – социально значимое заболевание с пандемическими темпами роста распространенности. По актуальным данным International Diabetes Federation количество пациентов с СД достигает 463 млн человек [1]. В Российской Федерации (РФ), как и во всем мире, продолжается рост распространенности и заболеваемости СД. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 г., по данным Федерального регистра СД (ФРСД) [2], составляет 4 799 552 человека (3,23 % населения РФ), из них большая часть приходится на СД 2 – 92,5 % (4,43 млн человек).

Одним из серьезных сопутствующих состояний на фоне СД является ожирение. Ожирение можно рассматривать, с одной стороны, как фактор риска развития СД, с другой – как тяжелое самостоятельное заболевание, которое отягощает течение СД, приводя еще к большим показателям инвалидности и летальности среди таких пациентов. Высокая распространенность

ожирения не только среди взрослого населения, но и среди подростков, является одной из важнейших проблем общественного здравоохранения в развитых и развивающихся странах [3]. По новейшим данным, ожирение и избыточная масса тела во всем мире ежегодно становятся причиной более 1,3 млн летальных исходов [4].

В настоящее время большой интерес в качестве одного из крупных звеньев патогенетических изменений при СД, ассоциированного с ожирением, вызывает наименее изученный – микробиота кишечника человека. По результатам крупного исследования MGWAS установлено, что у пациентов с СД и ожирением выявлены нарушения в количественном соотношении двух основных видов бактерий – *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, которые преобладают в составе кишечной микробиоты здорового человека. В свою очередь изменение состава микрофлоры кишечника являются потенциальными триггерами ожирения [5], так формируется порочный

круг. Известно, что микробиота может влиять на инсулинорезистентность [5], что открывает перспективы разработки новых стратегий лечения СД, ассоциированного с ожирением.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние высокоуглеводного типа питания на состав микробиоты толстого кишечника и кала крыс и оценить возможности коррекции микробиоты пробиотическим препаратом «Нормобакт».

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте принимало участие 3 группы лабораторных крыс линии Вистар, в каждой группе содержалось по 10 крыс. В группе 1 получали пищу с высоким содержанием углеводов, группа 2 – на фоне такого же питания дополнительно получали препарат «Нормобакт», в состав которого входят штаммы живых бактерий *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacter* ВВ-12У в соотношении 1 : 1, группа 3 (контрольная группа) – находились на сбалансированном типе питания. Исследование проводилось в течение 7 недель до достижения крысами препубертатного периода.

Бактериологические исследования фекалий и тканей толстого кишечника лабораторных животных выполнялись в соответствии с методическими указаниями [6], использовались селективные и дифференциально-диагностические питательные среды: Блаурокка, МРС-4, Сабуро, Вильсон-Блера, желточно-солевой агар (ЖСА). Инкубирование выполнялось при температуре 37 °С длительностью от 24–48 ч до 5 суток в зависимости от вида возбудителя. Идентификация микроорганизмов осуществлялась по морфологическим, культуральным, биохимическим свойствам. Количество микроорганизмов в 1 г фекалий и тканей толстого кишечника выражали в КОЕ и обозначали в десятичных логарифмах.

Исследования проводились в соответствии с требованиями правил проведения работ с экспериментальными животными, с соблюдением принципов

гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России от 18.10.2017, протокол № 7.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Рассчитывались медиана (Me), межквартильные интервалы [25 %, 75 %]. Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали, используя U-критерий Манна – Уитни. Критической величиной уровня значимости считали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования микробиоты толстого кишечника крыс в группе 1 было зарегистрировано достоверно низкое содержание *Bifidobacterium spp.* ($p = 0,0235$) и достоверно высокое содержание *Candida spp.* ($p = 0,0233$). После коррекции препаратом «Нормобакт» достоверно возрастало содержание *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* ($p = 0,0006$ и $p = 0,0002$ соответственно), а грибы рода *Candida spp.*, *Staphylococcus spp.* и *Clostridium spp.* в микробиоме не определялись (данные представлены в табл.1).

В результате исследования микробиоты кала крыс в группе 1 было также зарегистрировано достоверно высокое содержание *Candida spp.* ($p = 0,0493$) и достоверно низкое содержание *Bifidobacterium spp.* ($p = 0,0233$) и *Lactobacillus spp.* ($p = 0,0376$). После коррекции препаратом «Нормобакт» достоверно возрастало содержание *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* ($p = 0,0233$ и $p = 0,0001$ соответственно), а грибы рода *Candida spp.* не определялись (табл. 2).

Применение высокоуглеводной диеты способствовало дисбалансу со стороны микробиома, а именно – росту грибов рода *Candida spp.* и снижало численность *Bifidobacterium spp.* в толстом кишечнике и кале в сравнении с контрольной группой крыс, которые находились на сбалансированном питании.

Таблица 1

Состояние микробиоценоза толстого кишечника крыс в экспериментальных и контрольной группах

Микробиота	Группа 1, Lg КОЕ/г	Группа 2, Lg КОЕ/г	Группа 3, Lg КОЕ/г
<i>Staphylococcus spp.</i>	2,47 ± 0,14	0	2,30 ± 0,21
<i>Candida spp.</i>	2,90 ± 0,95*^^	0^^	2,30 ± 0,26*
<i>Clostridium spp.</i>	2,00 ± 0,04	0	2,30 ± 0,22
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10,02 ± 0,99*^^^	11,00 ± 0,52 ^^	10,60 ± 0,41*
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,33 ± 0,94^^	6,95 ± 0,69 ^^	10,60 ± 0,41

* $p \leq 0,05$; ^ $p \leq 0,05$; ^^ $p \leq 0,01$; ^^ $p \leq 0,001$.

Состояние микробиоты кала крыс в экспериментальных и контрольной группах

Микробиота	Группа 1, Lg КОЕ/г	Группа 2, Lg КОЕ/г	Группа 3, Lg КОЕ/г
<i>Staphylococcus spp.</i>	2,30 ± 0,04	0	2,30 ± 0,15
<i>Candida spp.</i>	3,79 ± 0,92*^^	0^^	3,32 ± 0,19*
<i>Clostridium spp.</i>	2,30 ± 0,25	0	2,47 ± 0,30
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10,60 ± 1,11^	11,00 ± 0,96 ^	11,00 ± 0,18
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,07 ± 1,04*^^	6,95 ± 0,58^^	7,60 ± 0,27*

* $p \leq 0,05$; ^ $p \leq 0,05$; ^^ $p \leq 0,01$.

Полученные результаты согласуются и с рядом проведенных исследований [7, 8, 9], которые доказывают дисбаланс микробиома на фоне высокого содержания углеводов в рационе. Для коррекции выявленных изменений, вызванных несбалансированным питанием, был использован препарат «Нормобакт», содержащий в своем составе *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium* BB-12Y. В результате коррекции в составе микробной популяции толстого кишечника и кала отмечалось достоверное увеличение численности *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* при одновременном подавлении роста условно-патогенной микрофлоры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеются данные о взаимосвязи обменных нарушений и сопутствующем увеличении массы тела с большим количеством углеводов в рационе [10]. Коррекция микробиома, в том числе путем назначения компонентов персонализированных продуктов (пребиотиков, пробиотиков, парапробиотиков, постбиотиков, аутопроби-отиков), может приводить к изменению видового разнообразия, метаболического профиля микробиома кишечника и регуляции обменных процессов [11]. Таким образом, микрофлора кишечника может стать потенциальной эффективной терапевтической мишенью для улучшения результатов лечения СД и ожирения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org/en>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. doi: 10.14341/DM12759.
3. Линецкая О.И., Нургалева Е.А., Эткина Э.И. Динамика биохимических параметров крови крыс препубертатного возраста на фоне углеводного типа питания

с дополнительной коррекцией микробиома желудочно-кишечного тракта биотиком. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):366–373. doi: 10.23888/HMJ201863366-373.

4. World Health Organization. URL: <https://www.Who.int>.
5. Hartstra A.V., Bouter K.E., Bäckhed F. et al Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):159–165. doi: 10.2337/dc14-0769.
6. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника: метод. рекомендации. Сост. Р.В. Эпштейн-Литвак, Ф.Л. Вильшанская. М., 1977. 20 с.
7. Berg A.M., Kelly C.P., Farraye F.A. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013;19(1):194–204. doi: 10.1002/ibd.22964.
8. Ting S.Y., Ishola O.A., Ahmed M.A. et al. Metabolic adaptation via regulated enzyme degradation in the pathogenic yeast *Candida albicans*. *Journal of Medical Mycology*. 2017;27(1):98–108.
9. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(33):14691–14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107.
10. Маевская М.В., Маевский Р.М. Еда как образ жизни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):104–115.
11. Малаева Е.Г., Стома И.О. Возможности и перспективы модификации кишечного микробиома. *Архивъ внутренней медицины*. 2022;12(5):341–351. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351.

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org/en>.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the data of the Federal Register of Diabetes Mellitus as of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12759
3. Linetskaya O.I., Nurgaleeva E.A., Etkina E.I. Dynamics of biochemical parameters of the blood of prepubertal rats on the background of a carbohydrate type of nutrition with additional

correction of the microbiome of the gastrointestinal tract with a biotic. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) = Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):366–373. (In Russ.) doi: 10.23888/HMJ201863366-373.

4. World Health Organization. URL: <https://www.who.int>.

5. Hartstra A.V., Bouter K.E., Bäckhed F. et al Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):159–165. doi: 10.2337/dc14-0769.

6. Bacteriological diagnosis of intestinal dysbiosis. Guidelines. Comp. R.W. Epstein-Litvak, F.L. Vilshanskaya. Moscow, 1977. 20 p. (In Russ.).

7. Berg A.M., Kelly C.P., Farraye F.A. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013;19(1):194–204. doi: 10.1002/ibd.22964.

8. Ting S.Y., Ishola O.A., Ahmed M.A. et al. Metabolic adaptation via regulated enzyme degradation in the patho-

genic yeast *Candida albicans*. *Journal of Medical Mycology*. 2017;27(1):98–108.

9. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(33):14691–14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107.

10. Maevskaya M.V., Maevsky R.M. Food as a way of life. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolo-proktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):104–115 (In Russ.).

11. Malaeva E.G., Stoma I.O. Opportunities and prospects for modification of the intestinal microbiome. *Arkhiv vnutrennei meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(5):341–351. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351.

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

Информация об авторах

Елена Александровна Нургалева – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; nurgaleeva@bk.ru

Ольга Игоревна Линецкая – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; olineckaya@list.ru

Яна Владимировна Левина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; yanalevin@mail.ru

Татьяна Николаевна Нуруллина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; tata_razdrogina@mail.ru

Наталья Вячеславовна Рогова – кандидат медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; corfnv1709@hotmail.com

Статья поступила в редакцию 10.04.2023; одобрена после рецензирования 04.05.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Elena A. Nurgaleeva – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Physiology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; nurgaleeva@bk.ru

Olga I. Linetskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Children’s Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; olineckaya@list.ru

Yana V. Levina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; yanalevin@mail.ru

Tatiana N. Nurullina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; tata_razdrogina@mail.ru

Natalia V. Rogova – Candidate of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; corfnv1709@hotmail.com

The article was submitted 10.04.2023; approved after reviewing 04.05.2023; accepted for publication 12.05.2023.

Вариабельность сердечного ритма при различном эмоциональном интеллекте у медработников ПЦР-лабораторий

В.В. Шкарин¹, Д.В. Орлов¹, Р.А. Кудрин^{1✉}, А.И. Робертус²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Аннотация. Продолжающаяся пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2), продолжает предъявлять повышенные требования к деятельности клиничко-диагностических лабораторий. Медицинский персонал, задействованный в этой работе, часто испытывает значительные физические и эмоциональные перегрузки, связанные с нахождением в «красной зоне». Целью данного исследования был анализ состояния variability сердечного ритма у медицинского персонала лабораторий ПЦР с различным эмоциональным интеллектом при работе в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: эмоциональный интеллект, variability сердечного ритма, вегетативный статус, сатурация, оценка риска гемодинамических нарушений, нервно-психическое напряжение, биологический фактор, медицинский персонал, ПЦР-лаборатория по диагностике новой коронавирусной инфекции, COVID-19

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-161-167>

Heart rate variability at different emotional intelligence in healthcare workers of PCR laboratories

V.V. Shkarin¹, D.V. Orlov¹, R.A. Kudrin^{1✉}, A.I. Robertus²

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. The ongoing pandemic caused by a new coronavirus infection (SARS-CoV-2) continues to place increased demands on the activities of clinical diagnostic laboratories. Medical personnel involved in this work often experience significant physical and emotional overload associated with being in the "red zone". This study aimed to analyze the state of heart rate variability in medical workers of PCR laboratories with different emotional intelligence when working in the conditions of the COVID-19 pandemic.

Keywords: emotional intelligence; heart rate variability; vegetative status; saturation; risk assessment of hemodynamic disorders; neuropsychic stress; biological factor; medical personnel; PCR laboratory for diagnostic of new coronavirus infection; COVID-19

Продолжающаяся пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2), по-прежнему предъявляет повышенные требования к деятельности клиничко-диагностических лабораторий, проводящих тест на COVID-19 с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Медицинский персонал, задействованный в выполнении данной работы, зачастую испытывает значительные физические и эмоциональные перегрузки, связанные с пребыванием в «красной зоне» и необходимостью использовать средства индивидуальной защиты от биологического фактора [1, 2].

В этой связи приобретает особое значение поиск новых критериев профессионального отбора, позволяющих наряду с другими профессионально важными качествами, повысить эффективность труда персонала ПЦР-лабораторий и максимально снизить количество допускаемых ошибок. Работа врачей и среднего

медицинского персонала при проведении ПЦР-тестирования, как правило, сопровождается высокой нервно-психической напряженностью, предрасполагающей к появлению сбоев в работе [3]. Это обусловлено тем, что медицинский персонал несет высокую личную ответственность за результат своего труда, а возможные ошибки могут привести к тяжелым последствиям для жизни и здоровья не только пациентов клиник, но и их сотрудников [4].

В этих условиях весьма актуальным является поиск критериев профессионального отбора лиц для медицинских профессий, в том числе персонала клиничко-диагностических лабораторий, а также критериев контроля качества специальной подготовки и переподготовки медицинских работников [5]. В качестве одного из таких критериев может быть использован эмоциональный интеллект (EI), являющийся

одним из ключевых качеств эффективного специалиста любого профиля [6, 7].

Исследования многих авторов свидетельствуют о том, что лица, не обладающие высоким уровнем общего эмоционального коэффициента (EQ), в целом, характеризуются меньшей надежностью в работе. В частности, они дольше других и с существенными трудностями овладевают профессиональными навыками, чаще допускают ошибки в работе, являются виновниками возникновения нештатных ситуаций [8, 9, 10]. Вместе с тем физиологические критерии эффективности трудовой деятельности медицинских работников, в том числе персонала ПЦР-лабораторий, с различным эмоциональным интеллектом остаются практически не исследованными. Хронический стресс, вызванный воздействием многочисленных профессиональных факторов (сенсорные и эмоциональные перегрузки, вынужденная рабочая поза, нерациональный режим труда и отдыха, потенциальный риск контакта с возбудителем опасной инфекции и др.), оказывает негативное воздействие, прежде всего, на сердечно-сосудистую и дыхательную системы как основные компоненты жизнеобеспечения [11, 12]. В связи с этим представляется актуальным в качестве объективных критериев риска здоровью и появления ошибок в работе медицинского персонала ПЦР-лабораторий по диагностике COVID-19 изучить состояние variability сердечного ритма при различном уровне эмоционального интеллекта [13, 14, 15, 16].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ состояния variability сердечного ритма у медицинских работников ПЦР-лабораторий с различным эмоциональным интеллектом при работе в условиях пандемии COVID-19 при использовании средств индивидуальной защиты от биологического фактора.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в зимнее время года на базах ПЦР-лабораторий по диагностике новой коронавирусной инфекции ГБУЗ «Городская детская поликлиника № 2» (г. Волжский, Россия), ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области» (г. Волгоград, Россия).

Для оценки уровня эмоционального интеллекта и variability сердечного ритма у медицинского персонала лабораторий была сформирована группа наблюдения в количестве 33 человек. Средний возраст участников при включении в исследование составлял $(32,5 \pm 1,44)$ года. В наблюдаемую группу вошли 27 женщин (81,8 %) и 6 мужчин (18,2 %) со стажем работы в ПЦР-лаборатории от 1 до 33 месяцев.

Типологические особенности эмоционального интеллекта определялись по значениям коэффициента общего эмоционального интеллекта (EQ) измеренного

по методике Ж.-М. Беар с соавт. [17], с последующим выделением таких типов EQ, как сверхвысокий, высокий, средний, низкий и сверхнизкий.

Во время рабочего дня (до и после смены) оценивалась variability сердечного ритма [18]:

- NN (мс) – средняя продолжительность интервалов R-R;

- SDNN (мс) – стандартное отклонение величин интервалов R-R;

- ИИ (усл. ед.) – индекс напряжения регуляторных систем (индекс Баевского);

- СИМ (усл. ед.) – индекс активности симпатического отдела вегетативной нервной системы;

- ПАП (усл. ед.) – индекс активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Кроме того, до и после смены оценивались показатели системы крови:

- SpO₂ (%) – показатель насыщения артериальной крови кислородом, измеренный неинвазивным способом.

Измерения проводились дважды: до и после рабочей смены, которая длилась 5 часов без перерыва на обед в связи с производственной необходимостью. С целью валидации получаемых данных измерения ЧСС проводились два раза с использованием двух видов приборов: автоматический тонометр Omron M3 Basic (Omron Matsusaka Co. Ltd., Япония) и пульсоксиметр Элокс-01М (ЗАО Инженерно-медицинский центр «Новые Приборы», Россия). Различия в полученных значениях не превышали ± 2 уд./мин.

Все полученные данные обрабатывались вариационно-статистическим методом с вычислением медианы (Me), 25 и 75 % перцентилей, поскольку распределение анализируемых выборок отличалось от нормального. Проверка распределения выборки на нормальность проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка (при $n < 50$). Достоверность различий между выборками определялась по U-критерию Манна – Уитни [19, 20].

Исследование проведено с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 г. с дополнениями 2008 г. Участники исследования подписывали форму «Информированного добровольного согласия на проведение исследования», разработанную в соответствии с требованиями локального этического комитета ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены в качестве участников врачи-лаборанты и фельдшеры-лаборанты. Их функциональные обязанности во время смены в ПЦР-лабораториях по диагностике COVID-19 включали в себя: 1) работу в «грязной» зоне боксов (работа

с биологическими пробами и реактивами); 2) работу в «чистой» зоне за компьютером. Указанные операции выполнял один и тот же сотрудник, перемещаясь между зонами лаборатории с соблюдением правил безопасности. Все манипуляции проводились в положении сидя или стоя с незначительным физическим напряжением (категория работ по энергозатратам – Ia).

В соответствии с требованиями СП 1.3.3118-13 медицинский персонал ПЦР-лабораторий по диагностике новой коронавирусной инфекции выполнял свои функциональные обязанности, используя средства индивидуальной защиты (СИЗ) от биологического фактора [21]. Участники исследования во время работы использовали костюм защитный медицинский нестерильный ТУ 32.50.50-001-0182609432-2020 (регистрационное удостоверение № РЗН 2020/11730), в том числе комбинезон, шапочку, бахилы, перчатки.

Кроме того, применялись респиратор медицинский защитный фильтрующий из нетканых материалов 3-го класса защиты (FPP3) и защитные герметичные очки. Комбинезон надевался поверх хирургического костюма, выполненного из хлопчатобумажной ткани.

Уровень эмоционального интеллекта у сотрудников ПЦР-лабораторий оценивался вне рабочего времени. Среди обследованных участников исследования 33,7 % имели средний EQ (81–120 баллов) и 66,7 % – высокий EQ (121–168 баллов). В связи с этим в дальнейшем анализировались только указанные группы, выделенные по уровню общего эмоционального интеллекта.

В табл. 1 приведены результаты исследования показателей variability сердечного ритма и сатурации до рабочей смены у сотрудников ПЦР-лабораторий с различным уровнем EQ.

Таблица 1

Параметры вегетативного статуса и сатурации до рабочей смены у сотрудников ПЦР-лабораторий с различным уровнем EQ (U-критерий Манна – Уитни)

Параметры вегетативного статуса и сатурации	Типы EQ			
	Средний EQ, Me (n = 11)	Высокий EQ, Me (n = 22)	Эмпирическое значение U-критерия	Критическое значение U-критерия (p ≤ 0,05)
NN, мс	777,0	802,0	24,0	11,0
SDNN, мс	24,0*	38,0	8,0	11,0
ИН, усл. ед.	271,1*	124,0	9,5	11,0
СИМ, усл. ед.	11,0*	6,5	6,0	11,0
ПАР, усл. ед.	4,0*	8,5	6,5	11,0
SpO ₂ , %	98,0	98,0	24,0	11,0

* Статистически достоверные различия с группой высокого EQ (p ≤ 0,05).

Как следует из табл. 1, значение стандартного отклонения величин интервалов R-R до рабочей смены у сотрудников ПЦР-лабораторий со средним EQ было 24,0 мс (межквартильный интервал 22,0–47,0 мс). В группе высокого EQ значение данного показателя оказалось выше, составив 38,0 мс (межквартильный интервал 32,8–49,3 мс). Различия по указанному параметру были статистически значимы (U_{эмп.} = 8,0, U_{кр.} = 11,0 при p ≤ 0,05). Значение медианы индекса напряжения регуляторных систем до рабочей смены у сотрудников ПЦР-лабораторий со средним EQ равно 271,1 усл. ед. (межквартильный интервал 105,0–370,0 усл. ед.). В группе высокого EQ значение указанного показателя оказалось ниже, составив 124,0 усл. ед. (межквартильный интервал 111,5–154,5 усл. ед.). Различия по указанному параметру были статистически значимы (U_{эмп.} = 9,5, U_{кр.} = 11,0 при p ≤ 0,05).

Значение медианы индекса активности симпатического отдела вегетативной нервной системы до рабочей смены у сотрудников ПЦР-лабораторий со средним EQ равно 11,0 усл. ед. (межквартильный интервал 4,0–12,0 усл. ед.). В группе высокого EQ значение ука-

занного показателя оказалось ниже, составив 6,5 усл. ед. (межквартильный интервал 4,3–7,8 усл. ед.). Различия по указанному параметру были статистически значимы (U_{эмп.} = 6,0, U_{кр.} = 11,0 при p ≤ 0,05). Значение медианы индекса активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы до рабочей смены у сотрудников ПЦР-лабораторий со средним EQ было 4,0 усл. ед. (межквартильный интервал 3,0–13,0 усл. ед.). В группе высокого EQ значение указанного показателя оказалось выше, составив 8,5 усл. ед. (межквартильный интервал 6,3–10,0 усл. ед.). Различия по указанному параметру были статистически значимы (U_{эмп.} = 6,5, U_{кр.} = 11,0 при p ≤ 0,05).

Следовательно, у сотрудников ПЦР-лабораторий с высоким уровнем эмоционального интеллекта до рабочей смены отмечаются увеличенные значения стандартного отклонения величин интервалов R-R, индекса активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне снижения индекса активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и индекса напряжения регуляторных систем по сравнению с обследованными со средним EQ. Вариабельность

сердечного ритма и состояние центров регуляции сердечно-сосудистой системы в данном случае указывают на то, что у сотрудников ПЦР-лабораторий со средним уровнем эмоционального интеллекта уже до начала рабочей смены отмечается превышение нормы индекса напряжения с преобладанием активности симпатической системы. Это свидетельствует о состоянии повышенной тревожности в результате хронического эмоционального и физического стресса, вызванного работой в «красной зоне» с исполь-

зованием средств индивидуальной защиты. В аналогичных условиях представители высокого EQ демонстрируют исходно нормальный уровень индекса напряжения регуляторных систем с преобладанием влияний парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

В табл. 2 приведены результаты исследования показателей variability сердечного ритма и сатурации после рабочей смены у сотрудников ПЦР-лабораторий с различным уровнем EQ.

Таблица 2

Параметры вегетативного статуса и сатурации после рабочей смены у сотрудников ПЦР-лабораторий с различным уровнем EQ (U-критерий Манна – Уитни)

Параметры вегетативного статуса и сатурации	Типы EQ			
	Средний EQ, Me (n = 11)	Высокий EQ, Me (n = 22)	Эмпирическое значение U-критерия	Критическое значение U-критерия (p ≤ 0,05)
NN, мс	750,0*	804,5	9,0	11,0
SDNN, мс	47,0	40,0	22,0	11,0
ИИ, усл. ед.	192,0*	103,0	10,0	11,0
СИМ, усл. ед.	9,0*	5,5	5,5	11,0
ПАР, усл. ед.	6,0*	12,0	5,0	11,0
SpO ₂ , %	98,0	97,5	16,0	11,0

* Статистически достоверные различия с группой высокого EQ (p ≤ 0,05).

Как следует из табл. 2, значение медианы ИИ после рабочей смены у сотрудников ПЦР-лабораторий со средним EQ оказалось 192,0 усл. ед. (межквартильный интервал 155,0–223,0 усл. ед.). В группе высокого EQ значение указанного показателя оказалось ниже, составив 103,0 усл. ед. (межквартильный интервал 72,0–226,0 усл. ед.). Различия по указанному параметру были статистически значимы (U_{эмп.} = 10,0, U_{кр.} = 11,0 при p ≤ 0,05).

Значение медианы СИМ после рабочей смены у сотрудников ПЦР-лабораторий со средним EQ оказалось 9,0 усл. ед. (межквартильный интервал 8,0–12,0 усл. ед.). В группе высокого EQ значение указанного показателя оказалось ниже, составив 5,5 усл. ед. (межквартильный интервал 3,0–11,0 усл. ед.). Различия по указанному параметру были статистически значимы (U_{эмп.} = 5,5, U_{кр.} = 11,0 при p ≤ 0,05). Значение медианы ПАР после рабочей смены у сотрудников ПЦР-лабораторий со средним EQ оказалось 6,0 усл. ед. (межквартильный интервал 6,0–10,0 усл. ед.). В группе высокого EQ значение указанного показателя оказалось выше, составив 12,0 усл. ед. (межквартильный интервал 6,0–12,8 усл. ед.). Различия по указанному параметру были статистически значимы (U_{эмп.} = 5,0, U_{кр.} = 11,0 при p ≤ 0,05).

Следовательно, у сотрудников ПЦР-лабораторий с высоким уровнем эмоционального интеллекта после рабочей смены наблюдается увеличенные значения средней продолжительности интервалов R-R и индекса активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне уменьшения значений

индекса активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и индекса напряжения регуляторных систем по сравнению с обследованными со средним EQ. В данном случае, как и до начала рабочей смены, variability сердечного ритма и активность центров регуляции сердечно-сосудистой системы указывают на состояние повышенного нервно-психического напряжения с преобладанием влияний симпатической системы у сотрудников ПЦР-лабораторий со средним уровнем эмоционального интеллекта. Хронический эмоциональный и физический стресс, вызванный работой при непосредственном контакте с возбудителем COVID-19 и необходимостью использования средств индивидуальной защиты от него, проявляется в активации симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. В сходных условиях медперсонал с высоким EQ демонстрирует нормальный уровень индекса напряжения регуляторных систем с преобладанием влияний парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что свидетельствует об отсутствии выраженных признаков хронического стресса.

Таким образом, анализ параметров variability сердечного ритма у сотрудников ПЦР-лабораторий с различным уровнем эмоционального интеллекта свидетельствует о том, что у медицинского персонала с высоким EQ до начала рабочей смены отсутствуют признаки хронического стресса, связанного с пребыванием в «красной зоне» при использовании средств индивидуальной защиты от биологического фактора.

При этом у лиц со средним EQ наблюдается выраженное нервно-психическое напряжение, свидетельствующее о большей «физиологической цене» выполняемой работы за счет активации симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем.

В течение 5-часовой рабочей смены у медицинского персонала ПЦР-лабораторий со средним уровнем эмоционального отмечается напряжение регуляторных механизмов адаптации к хроническому стрессу, связанному с пребыванием в «красной зоне» в средствах индивидуальной защиты от биологического фактора. При этом вовлеченными в данный процесс оказываются ключевые показатели системной гемодинамики и вариабельности сердечного ритма. Вместе с тем у медицинских работников с высоким эмоциональным интеллектом отсутствуют признаки выраженного напряжения механизмов адаптации к стрессогенному воздействию в виде использования СИЗ от биологического фактора.

Описанные изменения, безусловно, снижают работоспособность сотрудников и повышают риск возникновения ошибок, особенно у представителей среднего и низкого эмоционального интеллекта. В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 это может привести к неблагоприятным последствиям, в том числе недостоверным результатам лабораторных тестов, инфицированию персонала возбудителями опасных инфекций и др. [22, 23].

Следовательно, для медицинского персонала ПЦР-лабораторий, использующего средства индивидуальной защиты от биологического фактора предпочтительным, по-нашему мнению, является высокий эмоциональный интеллект. Профессиональный отбор по данному критерию приведет к существенному снижению признаков утомления у медицинских работников в конце рабочей смены, а следовательно, к повышению качества работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов настоящего исследования, а также данных научной литературы позволяет сделать вывод о существовании риска кардиорегуляторных нарушений у медицинских работников при использовании СИЗ от биологического фактора. Степень выраженности напряжения механизмов саморегуляции системного кровообращения помимо технических и конструктивных характеристик, используемых СИЗ, режима труда также зависит от уровня эмоционального интеллекта. При этом персонал с высоким EQ является предпочтительным для работы в «красной зоне» в связи с меньшим напряжением механизмов регуляции, чем у представителей среднего и низкого эмоционального интеллекта. Таким образом, необходимо психофизиологическое и гигиеническое обоснование профотбора медицинских работников ПЦР-лабораторий по диагностике COVID-19 при использовании различных видов СИЗ от биологического фактора, что аргументирует актуальность дальнейших исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Острякова Н.А., Бабанов С.А., Винников Д.В. и др. Пандемия COVID-19 и психическое здоровье медицинских работников. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;61(9):627–632. doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-9-627-632. EDN SEIMHQ.
2. Доронина Т.В., Окулова А.Е., Арцишевская Е.В. Уровень воспринимаемого стресса и особенности копинг-стратегий медицинских работников в условиях пандемии COVID-19. *Клиническая и специальная психология*. 2021;10(3):64–83. doi: 10.17759/cpse.2021100305. EDN XDJEZQ.
3. Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В. и др. Популяционное исследование психического здоровья медработников России: факторы дистресса, ассоциированного с пандемией COVID-19. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(1):49–58. EDN IPJVKX.
4. Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В. и др. Влияние пандемии COVID-19 на психическое здоровье медицинских работников в России. *Медицинская этика*. 2020;8(2):27–34. EDN MDQQAL.
5. Мадалиева С.Х., Ерназарова С.Т., Сулейменова Ш.В. и др. Профотбор: выявление профессиональной пригодности к медицинской специальности. *Успехи современного естествознания*. 2015(4):157–162. EDN UDZGTB.
6. Кудрин Р.А., Плотникова А.В. Эмоциональный интеллект операторов с различным хронотипом. Волгоград: Издательство ВолгГМУ, 2022. 164 с.
7. Кудрин Р. А. Эмоциональный интеллект человека-оператора. Волгоград: Издательство ВолгГМУ 2013. 172 с. EDN TIDRPH.
8. Кудрин Р. А. Влияние эмоционального и психометрического интеллекта на эффективность работы операторов потенциально опасных объектов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2011;3(39): 62–65. EDN OEZWDV.
9. Сергиенко Е. А. Эмоциональный интеллект – разработка понятия. Разработка понятий в современной психологии: сборник статей. Ответственные редакторы: А.Л. Журавлев, Е.А. Сергиенко, Г.А. Виленская. М.: Институт психологии РАН, 2019:201–254. EDN MHWHMP.
10. Верстеева И. И. Влияние эмоционально-волевых особенностей личности на успешность в профессии. *Актуальные проблемы теории и практики психологических, психолого-педагогических и лингводидактических исследований: сборник материалов Международной научно-практической конференции*. В 2 т. Т. 1. Москва, 17–18 апреля 2019 года. М., 2019:22–28. EDN PXEOGV.
11. Селезнева Е.В., Сорокопуд Ю.В., Айсувакова Т.П. Особенности синдрома эмоционального выгорания у медиков среднего звена и пути их профилактики. *Проблемы современного педагогического образования*. 2021;72-4:241–244. EDN DPUGDN.
12. Корехова М.В., Новикова И.А., Соловьев А.Г. Профессиональный стресс в деятельности фельдшеров скорой

медицинской помощи. Медицина труда и промышленная экология. 2019;59(7):417–423. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-7-417-423. EDN UXQWGO.

13. Карасева Л. А. Предупреждение развития синдрома эмоционального выгорания у медицинских сестер. *Главврач*. 2021(3):47–52. EDN HPMVSO.

14. Таньшина О.В., Вечорко В.И., Женина Е. А. Работа медицинских сестер столичного многопрофильного стационара в условиях борьбы с пандемией COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;23(8):19–23. doi: 10.17116/profmed20202308119. EDN LURODJ.

15. Бадамшина Г.Г., Зиятдинов В.Б., Фатхутдинова Л.М. Актуальные вопросы оценки условий труда медицинских работников по уровню биологического фактора. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;59(9):551. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-551-552. EDN UAMIQL.

16. Важенина А.А., Транковская Л.В., Анищенко Е.Б. Условия труда работников испытательного лабораторного центра учреждения Роспотребнадзора. *Гигиена и санитария*. 2019;98(4):418–423. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-4-418-423. EDN VOQHNC.

17. Беар Ж.-М., Евсикова Н., Андре К., Киселева К. Два теста: узнайте ваши IQ и EQ. *Psychologies*. 2007;18(прил.):24–33.

18. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново: Нейрософт, 2000. 200 с. EDN UBRRQT.

19. Букушева А. В. Статистическая обработка данных в Gnumeric. *Хроники объединенного фонда электронных ресурсов Наука и образование*. 2016;11(90):46. EDN XHSQEV.

20. Марапов Д.И., Закиров И.К., Искандаров И.Р. Медицинская статистика. Сайт для аспирантов и молодых ученых, врачей-специалистов и организаторов, студентов и преподавателей. 2013. URL: <http://medstatistic.ru> (дата обращения: 21.05.2022).

21. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)». Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 ноября 2013 года № 64. *Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: офиц. сайт*. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3552.

22. Евлахов В.И., Поясов И.З., Овсянников В.И. Механизмы взаимодействия сердечно-сосудистой и дыхательной систем. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(2):189–204. doi: 10.31857/S0869813920020041. EDN INWNYB.

23. Ванюшин Ю.С., Федоров Н.А., Кузнецова Н.О. Функциональное взаимодействие сердечно-сосудистой и дыхательной систем при тестирующих нагрузках. *Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта*. 2020;15(1):169–175. doi: 10.14526/2070-4798-2020-15-1-169-175. EDN NCOOJE.

REFERENCES

1. Ostryakova N.A., Babanov S.A. Vinnikov D.V. et al. COVID-19 pandemic and mental health of healthcare workers.

Medicina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2021;61(9):627–632. (In Russ.) doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-9-627-632. EDN SEIMHQ.

2. Doronina T.V., Okulova A.E., Arcishevskaya E.V. The level of perceived stress and features of coping strategies of medical workers in the context of the COVID-19 pandemic. *Klinicheskaya i special'naya psihologiya = Clinical Psychology and Special Education*. 2021;10(3):64–83. (In Russ.) doi: 10.17759/cpse.2021100305. EDN XDJEZQ.

3. Sorokin M.Yu., Kas'yanov E.D., Rukavishnikov G.V. et al. Population-based study of mental health of medical workers in Russia: factors of distress associated with the COVID-19 pandemic. *Social'naya i klinicheskaya psihiatrya = Social and clinical psychiatry*. 2021;31(1):49–58. (In Russ.) EDN IPJVKS.

4. Sorokin M.Yu., Kas'yanov E.D., Rukavishnikov G.V. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of medical workers in Russia. *Medicinskaya etika = Medical Ethics*. 2020;8(2):27–34. (In Russ.) EDN MDQQAL.

5. Madaliev S.H., Emazarova S.T., Sulejmenova Sh.V. et al. Professional selection: identification of professional suitability for a medical specialty. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in current natural sciences*. 2015(4):157–162. (In Russ.) EDN UDZGTB.

6. Kudrin R.A., Plotnikova A.V. Emotional intelligence of operators with different chronotypes. Volgograd, VolgSMU Publishing House, 2022. 164 p. (In Russ.).

7. Kudrin R.A. Emotional intelligence of the human operator. Volgograd, VolgSMU Publishing House, 2013. 172 с. (In Russ.) EDN TIDRPH.

8. Kudrin R.A. The influence of emotional and psychometric intelligence on the efficiency of operators of potentially dangerous objects. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2011;3(39):62–65. (In Russ.) EDN OEZWDV.

9. Sergienko E.A. Emotional intelligence – the development of the concept. *Razrabotka ponyatij v sovremennoj psihologii: sbornik statej = Development of concepts in modern psychology: a collection of articles*. Responsible editors: A.L. Zhuravlev, E.A. Sergienko, G.A. Vilenskaya. Moscow, Institute of Psychology of the Russian Academy of Sciences, 2019:201–254. (In Russ.) EDN MHWHP.

10. Versteeva I.I. The influence of emotional and volitional personality traits on success in the profession. *Aktual'nye problemy teorii i praktiki psihologicheskikh, psihologo-pedagogicheskikh i lingvodidakticheskikh issledovanij : Sbornik materialov Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii = Current problems of the theory and practice of psychological, psychological, pedagogical and linguodidactic research: a collection of materials from the International Scientific and Practical Conference*. In 2 vols. T. 1. Moscow, April 17–18, 2019, Moscow, 2019:22–28. (In Russ.) EDN PXEOGV.

11. Selezneva E.V., Sorokopud Yu.V., Ajsuvakova T.P. Features of the burnout syndrome in middle-level physicians and ways of their prevention. *Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya = Problems of modern pedagogical education*. 2021;72-4:241–244. (In Russ.) EDN DPUGDN.

12. Korekhova M.V., Novikova I.A., Solov'ev A.G. Professional stress in the activities of paramedics of emergency medical care. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;59(7):417–423. (In Russ.) doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-7-417-423. EDN UXQWGO.

13. Karaseva, L. A. Prevention of the development of emotional burnout syndrome in nurses. *Glavvrach = Chief Medical Officer*. 2021;3:47–52. (In Russ.) EDN HPMVSO.

14. Tan'shina O.V., Vechorko V.I., Zhenina E.A. The work of nurses of the capital's multidisciplinary hospital in the context of combating the COVID-19 pandemic. *Profilakticheskaya medicina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(8):19–23. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20202308119. EDN LURODJ.

15. Badamshina G.G., Ziatdinov V.B., Fathutdinova L.M. Topical issues of assessing the working conditions of medical workers by the level of biological factor. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;59(9):551. (In Russ.) doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-551-552. EDN UAMIQL.

16. Vazhenina A.A., Trankovskaya L.V., Anishchenko E.B. Working conditions of employees of the testing laboratory center of the Rospotrebnadzor institution. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2019;98(4):418–423. (In Russ.) doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-4-418-423. EDN BOQHNC.

17. Bear Zh.-M., Evsikova N., Andre K., Kiselyova K. Two tests: Find out your IQ and EQ. *Psychologies*. 2007;18(app):24–33. (In Russ.).

18. Mihajlov V.M. Heart rate variability. Experience of practical application of the method. Ivanovo, *Nejrosoft Publ.*, 2000. 200 p. (In Russ.) EDN UBBRQT.

19. Bukusheva A.V. Statistical data processing in Gnumeric. *Hroniki ob"edinennogo fonda elektronnyh resursov Nauka i obrazovanie = Chronicles of the Joint Fund for Electronic Resources Science and Education*. 2016;11(90):46. (In Russ.) EDN XHSQEV.

20. Marapov D.I., Zakirov I.K., Iskandarov I.R. Medical statistics. Site for graduate students and young scientists, specialist physicians and organizers, students and faculty. 2013. (In Russ.) URL: <http://medstatistic.ru> (accessed: 21.05.2022).

21. On approval of Sanitary and Epidemiological Rules of SP 1.3.3118-13 "Safety of work with microorganisms of pathogenicity groups I-II (danger)". Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 64 dated November 28, 2013. *Federal Service for Supervision of Consumer Protection and Human Welfare: official website*. (In Russ.) URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3552.

22. Evlahov V.I., Poyasov I.Z., Ovsyannikov V.I. Mechanisms of interaction of the cardiovascular and respiratory systems. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2020;106(2):189–204. (In Russ.) doi: 10.31857/S0869813920020041. EDN INWNYB.

23. Vanyushin Yu.S., Fedorov N.A., Kuznecova N.O. Functional interaction of the cardiovascular and respiratory systems under testing loads. *Pedagogiko-psihologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoy kul'tury i sporta = Russian Journal of Physical Education and Sport*. 2020;15(1):169–175. (In Russ.) doi: 10.14526/2070-4798-2020-15-1-169-175. EDN NCOOJE.

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

Информация об авторах

Владимир Вячеславович Шкарин – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fuv-ozz@yandex.ru

Родион Александрович Кудрин – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; rodion.kudrin76@yandex.ru

Дмитрий Валерьевич Орлов – ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; platmed@yandex.ru

Александра Игоревна Робертус – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармации медико-биологического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; spirea@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 13.09.2022; одобрена после рецензирования 09.11.2022; принята к публикации 06.12.2022.

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

Information about the authors

Vladimir V. Shkarin – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fuv-ozz@yandex.ru

Rodion A. Kudrin – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; rodion.kudrin76@yandex.ru

Dmitry V. Orlov – Assistant of the Department of Public Health and Public Health, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; platmed@yandex.ru

Alexandra I. Robertus – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacy of the Faculty of Medicine and Biology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; spirea@mail.ru.

The article was submitted 13.09.2022; approved after reviewing 09.11.2022; accepted for publication 06.12.2022.

Протективное влияние комбинации пептида, имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета, и инфликсимаба на эпителий канальцев нефрона при ишемически-реперфузионном повреждении почек

А.С. Нетребенко¹, В.В. Гуреев¹✉, М.В. Покровский¹, В.И. Якушев¹,
Е.Г. Сапрыкина¹, М.А. Затолокина^{2,3}

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

² Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

³ Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

Аннотация. Введение. В связи с тяжелым клиническим течением и высокой социально-экономической значимостью острого повреждения почек на повестке ученого сообщества всего мира остро стоит вопрос о методах диагностики и лечения данной патологии. Одним из наиболее специфичных биомаркеров острого повреждения почек является KIM-1. KIM-1 представляет собой апикальный трансмембранный белок проксимального отдела почечных канальцев. Повышенные уровни KIM-1 при моделировании ишемически-реперфузионной травмы почек коррелируют с воспалением и фиброзом в гистологических исследованиях. Целью данной работы явилось исследование протективных эффектов комбинации пептида, имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета (pHBSP), и инфликсимаба на эпителий канальцев нефрона при ишемически-реперфузионном повреждении почек. **Материалы и методы.** Эксперимент проводился на 80 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 280–320 г. Животным вводили пептид, имитирующий альфа-спираль эритропоэтина бета (pHBSP), и инфликсимаб. Под наркозом выполнялось наложение атравматичных сосудистых зажимов на левую почечную ножку на 40 мин, нефрэктомия справа. В течение 12 ч после реперфузии производился сбор образцов мочи для лабораторных исследований. **Результаты.** По результатам эксперимента установлено, что использование комбинации пептида, имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета (pHBSP), и инфликсимаба более эффективно защищало эпителий канальцев нефрона от повреждений при ишемически-реперфузионной травме почек, чем введение пептида, имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета, или инфликсимаба в монорежиме. **Выводы.** Результаты проведенного исследования наглядно обосновывают перспективность совместного применения пептида, имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета (pHBSP), и инфликсимаба с целью протекции эпителия канальцев нефрона от ишемически-реперфузионного повреждения.

Ключевые слова: pHBSP, инфликсимаб, ишемически-реперфузионное повреждение почек, KIM-1

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-168-171>

Protective effect of a combination of the peptide mimicking the spatial structure of the B erythropoietin chain and infliximab on the epithelium of the nephron tubules in renal ischemia-reperfusion injury

A.S. Ntrebenko¹, V.V. Gureev¹✉, M.V. Pokrovskiy¹, V.I. Yakushev¹, E.G. Saprykina¹, M.A. Zatolokina^{2,3}

¹ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

² Kursk State Medical University, Kursk, Russia

³ I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

Abstract. Purpose: Due to the severe clinical course and the high socio-economic significance of acute kidney injury, the issue of methods for diagnosing and treating this pathology is on the agenda of the scientific community around the world. One of the most specific biomarkers of acute kidney injury is KIM-1. KIM-1 is an apical transmembrane protein of the proximal renal tubule. Elevated levels of KIM-1 in a model of ischemia-reperfusion injury of the kidneys correlate with inflammation and fibrosis in histological studies. The aim of this work was to study the protective effects of a combination of a peptide mimicking the α -helix B of erythropoietin (pHBSP) and infliximab on the epithelium of nephron tubules in ischemia-reperfusion injury of the kidneys. **Methods:** The experiment was conducted on 80 white laboratory male Wistar rats weighing 280–320 g. Animals were injected with a peptide mimicking the α -helix B of erythropoietin (pHBSP) and infliximab. Under anesthesia, atraumatic vascular clamps were applied to the left renal pedicle for 40 minutes, nephrectomy on the right. Within 12 hours after reperfusion, urine samples were collected for laboratory studies. **Results:** According to the results of the experiment, it was found that the use of a combination

of a peptide mimicking the α -helix B of erythropoietin (pHBSP) and infliximab more effectively protected the epithelium of the nephron tubules from damage during ischemia-reperfusion injury of the kidneys than the administration of a peptide mimicking the α -helix B of erythropoietin or infliximab in mono mode. **Conclusion:** The results of the study clearly substantiate the prospects for the combined use of a peptide mimicking the α -helix B of erythropoietin (pHBSP) and infliximab to protect the nephron tubule epithelium from ischemia-reperfusion injury.

Keywords: pHBSP, infliximab, renal ischemia-reperfusion injury, KIM-1

В связи с тяжелым клиническим течением и высокой социально-экономической значимостью острого повреждения почек (ОПП) на повестке ученого сообщества всего мира остро стоит вопрос о методах диагностики и лечения данной патологии. Одним из наиболее специфичных биомаркеров острого повреждения почек является KIM-1. KIM-1 представляет собой апикальный трансмембранный белок проксимального отдела почечных канальцев. Повышенные уровни KIM-1 при моделировании ишемически-реперфузионной травмы почек коррелируют с воспалением и фиброзом в гистологических исследованиях [1].

При ишемическом/токсическом повреждении почки внеклеточный домен KIM-1 отделяется от мембраны под действием матриксной металлопротеиназы (ММП), что приводит к значительному повышению уровня KIM-1 в моче [2]. Так, у пациентов с ОПП концентрация KIM-1 в моче может превышать норму в 50 и более раз [3]. KIM-1 подавляет секрецию цитокинов клетками проксимальных канальцев, модулирует трансляционные изменения посредством пути ядерного фактора kappa-light-chain-enhancer активированных бета-клеток (NF- κ B) [4]. Экспериментально доказано, что нарастающая экспрессия гена KIM-1 отражает продолжающееся повреждение различных тубулоинтерстициальных сегментов нефрона и коркового вещества почек [5]. По этим причинам авторы начали рассматривать KIM-1 как биомаркер, способный выявлять раннее ОПП и даже играть возможную прогностическую роль [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Диагностика протективных эффектов комбинации пептида, имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета (pHBSP), и инфликсимаба на эпителий канальцев нефрона с помощью определения биомаркера KIM-1 в моче при ишемически-реперфузионном повреждении почек.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе Центра доклинических и клинических исследований ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. Этические нормы обращения с лабораторными животными соответствовали Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22Sep2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Эксперимент проводился на 80 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 280–320 г. Животные были разделены на 8 групп, по 10 особей в каждой:

1. Ложнооперированные животные.
2. Ишемия/реперфузия (I/R (контроль)).
3. Ишемия-реперфузия + рекомбинантный эритропоэтин 50 МЕ/кг внутривнутрибрюшинно за 30 мин до моделирования ишемии.
4. Ишемия/реперфузия + пептид, имитирующий альфа-спираль эритропоэтина бета (pHBSP), 5 мкг/кг внутривнутрибрюшинно за 30 мин до моделирования ишемии.
5. Ишемия/реперфузия + пептид, имитирующий альфа-спираль эритропоэтина бета (pHBSP), 25 мкг/кг внутривнутрибрюшинно за 30 мин до моделирования ишемии.
6. Ишемия/реперфузия + Инфликсимаб [Remicade®, MSD Ireland (Brinney)] 2 мг/кг внутривнутрибрюшинно за 1 ч до моделирования ишемии.
7. Ишемия/реперфузия + Инфликсимаб [Remicade®, MSD Ireland (Brinney)] 10 мг/кг внутривнутрибрюшинно за 1 ч до моделирования ишемии.
8. Ишемия/реперфузия + пептид, имитирующий альфа-спираль эритропоэтина бета (pHBSP), 25 мкг/кг внутривнутрибрюшинно за 30 мин до моделирования ишемии + Инфликсимаб [Remicade®, MSD Ireland (Brinney)] 10 мг/кг внутривнутрибрюшинно за 1 ч до моделирования ишемии.

Под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг внутривнутрибрюшинно) после предварительной обработки передней брюшной стенки выполнялась срединная лапаротомия. Петли кишечника мобилизовывались, вскрывалось забрюшинное пространство, производилось выделение почки с элементами почечной ножки. Выполнялось наложение аграмматичных сосудистых зажимов на левую почечную ножку на 40 мин с последующей реперфузией. Эффективность наступления ишемии оценивалась по изменению цвета почки. Нефрэктомия справа [7]. Далее в брюшную полость вводили 4–5 мл теплого 0,9%-го раствора натрия хлорида, затем рану послойно ушивали.

В послеоперационном периоде животные находились в специальных метаболических клетках для сбора мочи в течение 12 часов с обеспечением свободного доступа к воде.

После окончания сбора образцы мочи предварительно центрифугировали при 1 500 об./мин в течение 15 мин и хранили при температуре -70°C до момента исследования. Определение концентрации KIM-1 в моче производили с помощью набора для ИФА Rat KIM-1 ELISA Kit (Elabscience Biotechnology Inc., США) с использованием автоматического прибора Watcher Bio-RAD PW40 и иммуноферментного анализатора Microplate reader Bio-RAD 680 (Bio-RAD Laboratories Inc., США).

Статистическую обработку проводили с использованием программной среды вычислений R. Характер распределения признаков в статистической выборке определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка и критерия Шпигельхальтера (библиотека *normtest*), оценку равенства дисперсий – с помощью критерия Левене (библиотека *lawstat*). В зависимости от типа распределения признаков и равенства дисперсий значимость полученных результатов оценивали с применением параметрического (ANOVA) или непараметрического (критерий Краскела – Уоллиса) однофакторного дисперсионного анализа, а в качестве *post-hoc* анализа для выявления различий при межгрупповых сравнениях использовали непарный *t*-критерий Стьюдента или критерий Манна – Уитни, соответственно, с поправкой Бенджамини – Хохберга на множественную проверку гипотез. Результаты считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе уровня КИМ-1 в моче ложнооперированных животных зарегистрирован результат $(0,35 \pm 0,03)$ нг/мл, что сопоставимо с данным, опубликованными в международной и отечественной литературе [8]. При моделировании ишемически-реперфузионной травмы почки спустя 12 ч реперфузии показатель КИМ-1 в моче животных данной группы составил $(12,5 \pm 0,8)$ нг/мл, что достоверно свидетельствует о выраженных патологических изменениях в эпителии проксимальных отделов трубочек нефрона.

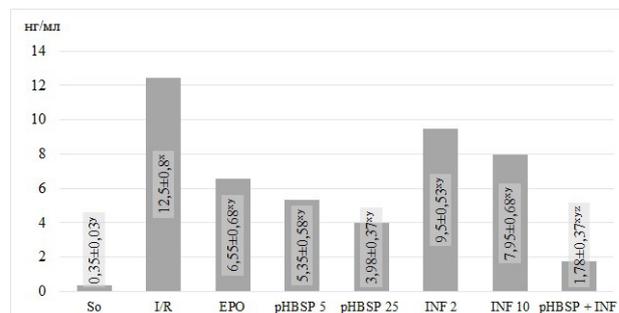
Введение рекомбинантного человеческого эритропоэтина оказывало достоверный нефропротективный эффект, что подтверждается снижением уровня КИМ-1 мочи до $(6,55 \pm 0,68)$ нг/мл, что, однако, более чем в 18 раз превосходит данный показатель у ложнооперированных животных.

Значительное дозозависимое ренопротективное действие отмечено на фоне профилактики ишемически-реперфузионных повреждений пептидом, имитирующим альфа-спираль эритропоэтина бета (рНВSP, АРА290) в дозе 5 и 25 мкг/кг: показатель уровня КИМ-1 в группе животных рНВSP 25 мкг/кг был в 1,6 раза ниже, чем в группе животных, получавших рекомбинантный эритропоэтин.

На фоне применения инфликсимаба в обеих дозировках отмечено достоверное, но менее выраженное снижение показателя повреждения апикальной мембраны проксимального тубулярного эпителия: уровень КИМ-1 в группах животных, получавших инфликсимаб в дозировке 2 и 10 мг/кг, составил соответственно $(9,5 \pm 0,53)$ и $(7,95 \pm 0,68)$ нг/мл.

Наиболее выраженный протективный эффект на эпителий проксимальных канальцев нефрона отмечен при профилактическом введении комбинации пептида, имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета,

и инфликсимаба: показатель КИМ-1 в моче у данной группы животных был наиболее приближен к уровню КИМ-1 в моче ложнооперированных животных, в 7 раз ниже, чем в группе ишемии-реперфузии, и более чем в 2 раза ниже, чем данный показатель при применении рНВSP в дозе 25 мкг/кг или инфликсимаба в дозе 10 мг/кг в монорежиме (рис.).



^x $p < 0,05$ в сравнении с группой ложнооперированных животных;

^y $p < 0,05$ в сравнении с группой ишемии-реперфузии; ;

^z $p < 0,05$ в сравнении группы комбинированной терапии рНВSP + Инфликсимаб с группой монотерапии рНВSP (25 мкг/кг) и с группой монотерапии Инфликсимаб (10 мг/кг)

Рис. Уровень КИМ-1 в моче исследуемых групп животных через 12 часов реперфузии

Белок КИМ-1 обладает свойствами идеального маркера почечного повреждения: его концентрация в моче минимальна при нормальной работе почек и резко повышается при повреждении апикальной мембраны проксимального тубулярного эпителия, персистируя до полного восстановления функции канальцев. Благодаря этим качествам в данной работе использовали диагностику уровня КИМ-1 мочи в качестве оценки степени тяжести развития острого повреждения почек в эксперименте, а также изменения его уровня в зависимости от введения исследуемых препаратов, что может показать степень их нефропротективной активности на ранних, доклинических этапах (спустя 12 ч реперфузии), и косвенно охарактеризовать прогноз исхода моделируемого ОПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги проведенного эксперимента подтверждают наличие ренопротективных эффектов от применения пептида, имитирующего имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета, и инфликсимаба с целью снижения декструктивных процессов в эпителии канальцев нефрона при моделировании ишемически-реперфузионной травмы почек, что подтверждается снижением уровня КИМ-1 в моче исследуемых животных в сравнении с группой моделирования патологии. Наиболее выраженное защитное действие продемонстрировало применение комбинации изучаемых веществ: на фоне сочетанного введения пептида, имитирующего имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета, и инфликсимаба показатель КИМ-1

составил $(1,78 \pm 0,37)$ нг/мл, что достоверно ниже, чем при профилактике ишемически-реперфузионной травмы пептидом, имитирующим имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета, или инфликсимабом при их селективном использовании. Данный результат подтверждает значительное протективное действие данной комбинации на эпителий канальцев нефрона, что способствует снижению биохимических маркеров нарушения функции почек и восстановлению фракционной экскреции натрия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Ornellas F.M., Ornellas D.S., Martini S.V. et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy accelerates renal ischemia-reperfusion injury recovery by modulating inflammatory, antioxidant and apoptotic related molecules. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;41(5):1736–1752. doi: 10.1159/000471866.
2. Tsuji S., Sugiura M., Tsutsumi S., Yamada H. Sex differences in the excretion levels of traditional and novel urinary biomarkers of nephrotoxicity in rats. *The Journal of toxicological sciences*. 2017;42(5):615–627. doi: 10.2131/jts.42.615.

3. Vaidya V.S., Ozer J.S., Dieterle F. et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nature Publishing Company*. 2010;28(5):478–485. doi: 10.1038/nbt.1623.
4. Brooks C.R., Bonventre J.V. KIM-1/TIM-1 in proximal tubular cell immune response. *Oncotarget*. 2015;29(6(42)):44059–44060.
5. Schulz C.A., Engström G., Nilsson J. et al. Plasma kidney injury molecule-1 (p-KIM-1) levels and deterioration of kidney function over 16 years. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2020;35(2):265–273. doi: 10.1093/ndt/gfy382.
6. Tsigou E., Psallida V., Demponeras C. et al. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Critical care research and practice* 2013;2013:361078. doi: 10.1155/2013/361078.
7. Netrebenko A.S., Gureev V.V., Pokrovskii M.V. et al. Assessment of the Nephroprotective Properties of the Erythropoietin Mimetic Peptide and Infliximab in Kidney Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Archives of Razi Institute*. 2021; 76(4):995–1004.
8. Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney international*. 2002;62(1):237–244.

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

Информация об авторах

Александр Сергеевич Нетребенко – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; AlexNetrebenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2212-0508>

Владимир Владимирович Гуреев – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт фармакологии живых систем, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; produmen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1433-1225>.

Михаил Владимирович Покровский – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, руководитель, Научно-исследовательский институт фармакологии живых систем, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; mpokrovsky@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2761-6249>

Владимир Иванович Якушев – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; vldiyakush@yandex.ru

Елена Геннадьевна Сапрыкина – ординатор кафедры госпитальной хирургии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; Lena.saprykina5555@yandex.ru

Мария Алексеевна Затолокина – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>

Статья поступила в редакцию 29.03.2023; одобрена после рецензирования 02.06.2023; принята к публикации 16.06.2023.

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

Information about the authors

Alexander S. Netrebenko – Postgraduate Student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; AlexNetrebenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2212-0508>

Vladimir V. Gureev – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; produmen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1433-1225>

Mikhail V. Pokrovsky – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Head, Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; mpokrovsky@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2761-6249>

Vladimir I. Yakushev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; vldiyakush@yandex.ru

Elena G. Saprykina – Resident of the Department of Hospital Surgery, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; Lena.saprykina5555@yandex.ru

Maria A. Zatolokina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>

The article was submitted 29.03.2023; approved after reviewing 02.06.2023; accepted for publication 16.06.2023.

Определение частоты встречаемости функциональных нарушений височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с различным психоэмоциональным статусом

Ахмат Аубекирович Эльканов ✉, Дарья Вадимовна Шавлакова, Лиана Витальевна Кокаян

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Аннотация. Дисфункции височно-нижнечелюстного сустава долгое время являются предметом дискуссий врачей-стоматологов. Многие исследователи выделяют тесную взаимосвязь между развитием дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и психологическим фактором, который вызывает гипертонус жевательной мускулатуры и выраженный болевой симптом. **Целью** данной статьи являлось определение частоты встречаемости функциональных нарушений височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с различным психоэмоциональным статусом. **Материалы и методы.** В данной работе была проведена первичная диагностика 237 пациентов в возрасте от 20 до 29 лет. Был проведен опрос и клинический осмотр исследуемых пациентов на предмет наличия аномалий и деформаций зубочелюстной системы, патологической стираемости твердых тканей зубов, бруксизма, мышечно-суставных дисфункций. Функциональные нарушения височно-нижнечелюстного сустава оценивались при помощи «Гамбургского теста». Проводилась оценка психоэмоционального статуса пациентов с использованием клинического опросника невротических состояний К.К. Яхина, Д.М. Менделевича. **Результаты.** Среди обследованных пациентов дисфункция височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с тревожными и депрессивными состояниями встречалась намного чаще, чем у пациентов с устойчивым психологическим статусом, ($28,3 \pm 2,9$) и ($4,2 \pm 1,3$) %. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между развитием патологий височно-нижнечелюстного сустава и психоэмоциональным статусом пациента. **Заключение.** Таким образом, тревожные и депрессивные состояния необходимо учитывать как фактор риска развития функциональных нарушений височно-нижнечелюстного сустава.

Ключевые слова: дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, мышечно-суставная дисфункция, психоэмоциональный статус, функциональные нарушения окклюзии

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-172-176>

Determination of the frequency of occurrence of functional disorders of the dental system in patients with different psycho-emotional status

Akhmat A. Elkanov ✉, Daria V. Shavlakova, Liana V. Kokayan

Stavropol State Medical University, Federation, Stavropol, Russian

Annotation. Dysfunctions of the temporomandibular joint have long been the subject of discussions among dentists. Many researchers identify a close relationship between the development of dysfunction of the temporomandibular joint and the psychological factor that causes hypertonicity of the masticatory muscles and a pronounced pain symptom. **The purpose** of this article was to determine the frequency of occurrence of functional disorders of the temporomandibular joint in patients with different psycho-emotional status. **Materials and methods:** In this work, the primary diagnosis of 237 patients aged 20 to 29 years was carried out. A survey and clinical examination of the examined patients was conducted for the presence of anomalies and deformities of the dental system, pathological erasability of hard tissues of teeth, bruxism, musculoskeletal dysfunctions. Functional disorders of the temporomandibular joint were assessed using the "Hamburg test". The psychoemotional status of patients was assessed using the clinical questionnaire of neurotic states by K.K. Yakhin, D.M. Mendelevich. **Results:** Among the examined patients, temporomandibular joint dysfunction in patients with anxiety and depression was much more common than in patients with stable psychological status, (28.3 ± 2.9) and (4.2 ± 1.3) % respectively. A statistically significant relationship between the development of temporomandibular joint pathologies and the psychoemotional status of the patient was revealed. **Conclusion:** Thus, anxiety and depressive states should be taken into account as a risk factor for the development of functional disorders of the temporomandibular joint.

Keywords: temporomandibular joint dysfunction, musculoskeletal dysfunction, psychoemotional status, functional occlusion disorders

Одной из самых сложных задач современной стоматологии являются диагностика и лечение функциональных нарушений зубочелюстной систе-

мы (дисфункции «жевательного органа»), которая представляет собой единую биомеханическую систему. Нарушения одного звена этой системы ведут

к различным последствиям, как в других звеньях зубочелюстной системы, так и во всем организме в целом [1].

Функциональные нарушения височно-нижнечелюстного сустава очень распространены в молодом возрасте, что позволяет отнести данную патологию к проблемам медико-социального значения и поставить в ряд важных задач, решение которых направлено на сохранение здоровья населения [2].

Мышечно-суставная дисфункция височно-нижнечелюстного сустава – симптомокомплекс, частовстречающийся в повседневной практике врача-стоматолога. В его развитии выделяют такие основные факторы, как окклюзионно-артикуляционные, общесоматические, нейромышечные, психологические, а также их сочетание. Полиэтиологичность данного заболевания приводит к неэффективности лечения, если корректируется только один из факторов [3].

Согласно окклюзионно-артикуляционной теории развития дисфункции височно-нижнечелюстного сустава одним из основных этиологических факторов развития является нарушения окклюзии, которые включают патологию прикуса, частичное либо полное отсутствие зубов, дефекты зубных рядов, патологическую стираемость, травмы зубов, деформацию окклюзионной поверхности зубов и зубных рядов, ошибки протезирования, а также другие ятрогении, связанные с ранее проводимым хирургическим, ортодонтическим и пародонтологическим лечением [4, 5].

По мнению многих авторов, особое место в развитии дисфункции височно-нижнечелюстного сустава занимает бруксизм [6]. Он способствует развитию дистрофии жевательной мускулатуры, приводит к функциональной перегрузке пародонта и в результате обеспечивает дисфункциональное состояние зубочелюстной системы. По мнению Рудольфа Славичека, парафункциональная активность зубочелюстной системы является способом регуляции организмом психологической нагрузки, а также следствием стрессового влияния окружающей среды на организм человека.

Также ряд авторов выделил тесную взаимосвязь между развитием функциональных нарушений височно-нижнечелюстного сустава и психоэмоциональным фактором, который вызывает гипертонус жевательной мускулатуры и выраженный болевой симптом (Булычева Е. А. и др., 2012; Горожанкина Е. А., 2005; Трезубов В. Н. и др., 2006; Jerjes W. et al., 2007). Стрессовое состояние приводит к активизации подсознательных процессов снижения психологической нагрузки, в частности с помощью зубочелюстной системы, которая выступает в качестве своеобразного «выпускного клапана». Постоянное психологическое напряжение, хронический эмоциональный стресс, депрессивное и тревожное состояние приводят к гипертонусу жевательных мышц, в результате возникает

быстрая утомляемость и спазм, что в дальнейшем способствует развитию функциональных нарушений в височно-нижнечелюстном суставе [7, 8].

Таким образом, выявление дисфункциональных состояний височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с неустойчивым психическим состоянием является актуальной задачей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить частоту встречаемости функциональных нарушений височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с различным психоэмоциональным статусом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет».

Объектом исследования явились 237 пациентов в возрасте от 20 до 29 лет, из них 110 и 127 женщин. До начала исследования от каждого испытуемого было получено письменное информированное согласие в соответствии с требованиями локального этического комитета. Проводилось обследование всех пациентов на предмет наличия функциональных нарушений височно-нижнечелюстного сустава, а также оценка их психоэмоционального статуса.

Оценка психоэмоционального статуса пациентов проводилась с использованием клинического опросника невротических состояний К.К. Яхина, Д.М. Менделевича (1978), который включает 6 шкал: 1) тревога; 2) невротическая депрессия; 3) астения; 4) истерический тип реагирования 5) обсессивно-фобические нарушения; 6) вегетативные нарушения. По результатам психодиагностического исследования пациенты по всем шкалам дифференцировались на 3 подгруппы: с высоким уровнем психического здоровья, с болезненным характером выявленных расстройств и неустойчивой психической адаптацией.

Для диагностики функциональных нарушений височно-нижнечелюстного сустава и установления степени ее выраженности проведен опрос и клинический осмотр исследуемых пациентов на предмет наличия таких патологий, как аномалии и деформации зубочелюстной системы, патологическая стираемость твердых тканей зубов, бруксизм, мышечно-суставные дисфункции.

После выявления патологий височно-нижнечелюстного сустава оценка дисфункции производилась согласно результатам «Гамбургского теста», который позволяет достаточно точно и быстро дать оценку функциональному состоянию височно-нижнечелюстного сустава на основе сбора анамнеза и оценки

следующих критериев: асимметричность открывания рта, наличие ограничения открывания рта, наличие внутрисуставных шумов, окклюзионный звук, болезненность при пальпации жевательных мышц, травматичность эксцентрической окклюзии зубов. На основе результатов теста согласно критериям оценки «Гамбургского теста» было выделено три группы: пациенты с ярко выраженной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, пациенты с высокой вероятностью развития дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и пациенты без видимых клинических признаков данной патологии (функциональная норма).

В ходе работы для каждого пациента была разработана экспресс-карта для определения ортодонтической, ортопедической, гнатологической патологии, а также психоэмоционального статуса пациентов.

Для вычисляемых относительных величин ошибка репрезентативности рассчитывалась по формуле:

$$m = \sqrt{\frac{p(100 - p)}{n}}$$

где p – показатель, выраженный в процентах;
 n – абсолютная величина;
 m – ошибка относительного показателя.

Результаты проводимых измерений для относительных величин записывали в следующем порядке $p \pm m$.

Была проведена статистическая обработка всех полученных качественных данных с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона, что позволило выявить статистическую значимость различий полученных результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования, анализа экспресс-карт пациентов было выявлено, что отсутствие патологии височно-нижнечелюстного сустава среди пациентов со стабильным психологическим состоянием встречалось чаще, чем у пациентов с неустойчивой психической адаптацией и нарушениями психоэмоционального статуса, $(21,9 \pm 2,7)$, $(11,0 \pm 2,0)$ и $(4,6 \pm 1,4)$ % всех обследованных пациентов соответственно).

Вероятность развития дисфункции височно-нижнечелюстного сустава наиболее часто отмечалась среди пациентов с неустойчивой психической адаптацией, $(10,1 \pm 2,0)$ %, несколько реже – среди пациентов со стабильным психическим состоянием, $(7,6 \pm 1,7)$ %, и с психоэмоциональными нарушениями, $(6,8 \pm 1,6)$ %.

Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава чаще всего отмечалась у пациентов с нарушениями психоэмоционального статуса, $(28,3 \pm 2,9)$ %, значи-

тельно реже – у пациентов с неустойчивой психической адаптацией, $(5,5 \pm 1,5)$ %, и при стабильном психоэмоциональном состоянии, $(4,2 \pm 1,3)$ % (табл., рис.).

Распределение пациентов по исследуемым критериям

Показатели	Пациенты со стабильным психическим состоянием	Пациенты с неустойчивой психической адаптацией	Пациенты с болезненным характером расстройств	Всего
Вероятность развития дисфункции височно-нижнечелюстного сустава	18	24	16	58
Выраженная дисфункция височно-нижнечелюстного сустава	10	13	67	90
Отсутствие клинических симптомов	52	26	11	89
Всего	80	63	94	237

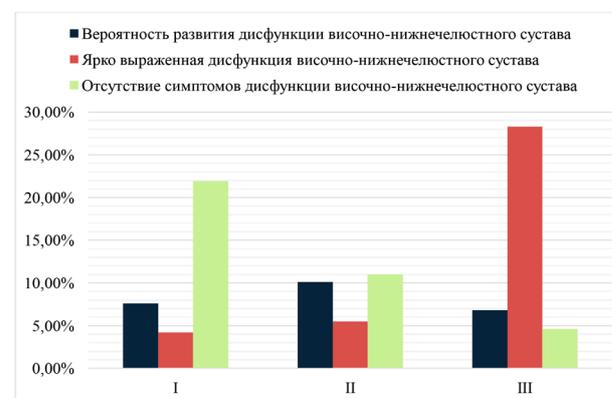


Рис. Частота встречаемости дисфункции височно-нижнечелюстного сустава среди пациентов с различным психоэмоциональным статусом: I – пациенты со стабильным психическим состоянием, II – пациенты с неустойчивой психической адаптацией, III – пациенты с болезненным характером расстройств

Таким образом, частота встречаемости дисфункции височно-нижнечелюстного сустава среди обследуемых пациентов составила $(38,0 \pm 3,2)$ %. При этом количество пациентов с данной патологией выше в группе, имеющей психоэмоциональные нарушения, а также у пациентов, склонных к их развитию (неустойчивой психической адаптацией). Для определения возможной взаимосвязи данных критериев проведена

статистическая обработка полученных качественных данных при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона, значение которого составило 86,157. Так как полученное значение превышает критическое значение χ^2 , соответствующее уровню значимости $p = 0,001$ (18,467), то связь между факторным и результативным признаками можно считать статистически значимой ($p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования отмечена достаточно высокая частота встречаемости дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с нарушениями психоэмоционального статуса, $(28,3 \pm 2,9)$ %. У пациентов со стабильным психоэмоциональным состоянием данная патология встречалась намного реже $(4,2 \pm 1,3)$ %. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между развитием патологий височно-нижнечелюстного сустава и психоэмоциональным статусом пациента. Анализ полученных данных показывает, что при ухудшении психологического состояния пациентов риск проявления дисфункций височно-нижнечелюстного сустава у них значительно возрастает. Таким образом, тревожные и депрессивные состояния необходимо учитывать как фактор риска развития функциональных нарушений височно-нижнечелюстного сустава.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Житко А.К. и др. Гнатология: основные понятия: учебное пособие. Казань, 2021. 30 с.
2. Вязьмин А.Я., Газинский В.В. Оценка качества жизни больных с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Инновационные технологии в практической стоматологии: материалы X региональной научно-практической конференции*. Иркутск, 2018:126–132.
3. Писаревский Ю.Л., Писаревский И.Ю., Шаповалов А.Г. и др. Актуальные вопросы гнатологии: учебное пособие. Чита, 2021. 68 с.
4. Ортопедическая стоматология: национальное руководство. Под ред. И.Ю. Лебедево, С.Д. Арутюнова, А.Н. Ряховского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 824 с.
5. Мокшанцев Д.А., Мамчиц Е.В., Брагин А.В. и др. Оценка результатов обследования пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава в зависимости от типа привычной двигательной активности. *Проблемы стоматологии*. 2021;1:161–165.
6. Жулев Е.Н., Вельмакина И.В., Тюрина К.С. Влияние уровня психоэмоционального напряжения на клинические проявления мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у лиц молодого возраста.

Современные проблемы науки и образования. 2018;1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27360>.

7. Пантелеев В.Д., Загорко М.В., Филипченкова С.И., Власенко Н.Ю. Исследование психологического статуса пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. *Стоматология*. 2014;1:34–36.
8. Подкорытов Ю.М., Ключников О.В., Газинский В.В. Изменения височно-нижнечелюстного сустава при синдроме дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Актуальные проблемы стоматологии детского возраста: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции*. Иркутск, 2021;192–195.

REFERENCES

1. Zhitko A.K. et al. Gnatology: basic concepts : study guide. Kazan, 2021. 30 p. (In Russ.).
2. Viaz'min A.Ia., Gazinskii V.V. Assessment of the quality of life of patients with temporomandibular joint dysfunction syndrome. *Innovatsionnye tekhnologii v prakticheskoi stomatologii: materialy X regional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii = Innovative technologies in practical dentistry. Materials of the X regional scientific and Practical conference*. Irkutsk, 2018: 126–132. (In Russ.).
3. Pisarevsky Yu. L., Pisarevsky I. Yu., Shapovalov A. G. et al. Topical issues of gnatology. Study guide. Chita, 2021. 68 p. (In Russ.).
4. Lebedenko I. Yu., Arutyunova S. D., Ryakhovsky A. N. Orthopedic dentistry: national guide. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016. 824 p. (In Russ.).
5. Mokshantsev D., Mamchits E., Bragin A., Retrunyuk V., Zubareva A. The estimation of the results of the patients with the temporo-mandibular joint dysfunction depending on the habitual physical activity type. *Problemy stomatologii = Actual Problems in Dentistry*. 2021;1:161–165. (In Russ.).
6. Zhulev E.N., Vel'makina I.V., Tyurina K.S. Influence of the level of psychoemotional stress on the clinical manifestations of the muscle-articular dysfunction of the temporomandibular joint in young people. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2018;1 (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27360>.
7. Panteleev V. D., Zagorko M. V., Filipchenkova S. I., Vlasenko N. Yu. Study of the psychological status of patients with dysfunction of the temporomandibular joint. *Stomatologiya = Dentistry*. 2014;1: 34–36. (In Russ.).
8. Podkory'tov Yu.M., Klyushnikov O.V., Gazinskij V.V. Changes in the temporomandibular joint in the syndrome of dysfunction of the temporomandibular joint. *Aktual'ny'e problemy stomatologii detskogo vozrasta = Current problems of pediatric dentistry(materials of the VII All-Russian Scientific and Practical Conference)*. Irkutsk, 2021:192–195. (In Russ.).

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

Информация об авторах

А.А. Эльканов – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии? Ставрополь, Россия; aha9107@yandex.ru

Д.В. Шавлакова – студентка 5-го курса стоматологического факультета? Ставрополь, Россия; d.shavlakova@mail.ru

Л.В. Кокаян – студентка 5-го курса стоматологического факультета, Ставрополь, Россия; lkokayan@mail.ru

Статья поступила в редакцию 29.12.2022; одобрена после рецензирования 06.06.2023; принята к публикации 16.06.2023.

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

Information about the authors

A.A. Elkanov – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry Stavropol, Russia; aha9107@yandex.ru

D.V. Shavlakova – 5th year student of the Faculty of Dentistry Stavropol, Russia; d.shavlakova@mail.ru

L.V. Kokayan – 5th year student of the Faculty of Dentistry, Stavropol, Russia; lkokayan@mail.ru

The article was submitted 29.12.2022; approved after reviewing 06.06.2023; accepted for publication 16.06.2023.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Научная статья

УДК 616.8-008.99

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-177-180>

Лямблиоз как причина острой крапивницы (клинический случай)

Г.Р. Сагитова¹, А.А. Антонова¹, О.В. Давыдова¹, М.Я. Ледяев²✉, А.М. Комарь²

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В статье описывается клинический случай острой крапивницы на фоне паразитарной инфекции у ребенка, проходившего обследование и лечение в педиатрическом отделении ГБУЗ АО «ДГБ № 1». Описание данного клинического случая показывает неоднозначность поиска верификации диагноза.

Ключевые слова: ребенок, крапивница, паразитарная инфекция, клинический случай

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-177-180>

Giardiasis as a cause of acute urticaria (case study)

G.R. Sagitova¹, A.A. Antonova¹, O.V. Davydova¹, M.Ya. Ledyayev²✉, A.M. Komar²

¹ Astrakhan Medical State University, Astrakhan, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The article describes a clinical case of acute urticaria against the background of a parasitic infection in a child who was examined and treated in the pediatric department of the State Budgetary Institution of Healthcare of JSC "Children's Hospital No. 1". The description of this clinical case shows the ambiguity of the search for verification of the diagnosis.

Keywords: child, urticaria, parasitic infection, clinical case

Паразитарные болезни остаются серьезной проблемой здравоохранения. В 2020 г. зарегистрировано 173,43 тыс. случаев паразитарных заболеваний, на долю детей до 17 лет приходится 86,7 % всех случаев паразитарных заболеваний. Превышение среднероссийского показателя заболеваемости паразитарными болезнями зарегистрировано в 34 субъектах Российской Федерации.

Наиболее распространенной протозойной инвазией является лямблиоз. Удельный вес заболеваемости детей до 17 лет лямблиозом составляет 73 % от всех случаев, показатель заболеваемости данной возрастной группы в 2020 г. составил 46,14 на 100 тыс., что на 41,65 % ниже уровня 2019 г. и в 4,4 раза ниже 2011 г.

Максимальная заболеваемость лямблиозом приходится на детей в возрасте от 3 до 6 лет (59,50 на 100 тыс. возрастной группы), у детей до 1 года зарегистрировано 210 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость лямблиозом на территории РФ распределяется неравномерно – при среднем показателе по стране 13,06 на 100 тыс. населения [1].

В большинстве случаев заражение происходит через воду открытых поверхностных водоемов, почву, животных и др. [2, 3].

Возбудители-паразиты могут локализоваться в любом органе, клиническая симптоматика, как правило, неспецифична [4, 5, 6, 7]. В первую очередь паразиты влияют на иммунную систему человека, что приводит к развитию острой аллергической реакции. Связь степени выраженности аллергодерматита с паразитарной инвазией отмечается во многих исследованиях [8].

В связи с этим создаются диагностические трудности в практике врача педиатра, что конечно ложится бременем на экономическую, психологическую и социальную составляющую для семьи и медицинского учреждения. Практическому врачу приходится регулярно сталкиваться с проблемой дифференциальной диагностики заболеваний и поиском путей рациональной терапии [9, 10].

В качестве клинического примера рассмотрим клинический случай острой крапивницы на фоне паразитарной инфекции у ребенка, взятого из истории болезни

© Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Давыдова О.В., Ледяев М.Я., Комарь А.М., 2023

© Sagitova G.R., Antonova A.A., Davydova O.V., Ledyayev M.Ya., Komar A.M., 2023

пациента, который проходил обследование и лечение в педиатрическом отделении ГБУЗ Астраханской области «Детская городская поликлиника № 1» (далее – ГБУЗ АО «ДГБ № 1»).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок К., 5 лет. Заболел остро с появлением сыпи на коже. Врачом скорой медицинской помощью доставлен в приемное отделение ГБУЗ АО «ДГБ № 1» с диагнозом: «Острая крапивница».

Ребенок рожден от первой беременности и родов со сроком гестации 39 недель. Беременность протекала без особенностей. Находился на грудном вскармливании до года. Профилактические прививки – по национальному календарю. На диспансерном учете не состоял. Травм, операций не было. Гемотрансфузий не проводилось. Семья ребенка относится к категории благополучных. В семье имеются домашние животные: собака и кошка.

Перенесенные заболевания: острая респираторная инфекция верхних дыхательных путей (ОРИ ВДП), острый бронхит. Контакта с инфекционными больными не было.

Анамнез заболевания. До пяти лет у ребенка аллергологический анамнез был спокоен, семейный анамнез не отягощен. За три месяца до основного заболевания у ребенка отмечался однократно жидкий водянистый стул, боли в эпигастрии, снижение аппетита. В течение двух суток данные клинические проявления регрессировались. Через две недели родители ребенка впервые обратились в приемное отделение ГБУЗ АО «ДГБ № 1» с диагнозом: Острая крапивница. Была оказана медицинская помощь, от госпитализации отказались. Были даны рекомендации пройти обследование и лечение в поликлинике по месту жительства.

При осмотре состояние средней степени тяжести, в сознании. На осмотр реагирует спокойно. Менингеальные знаки отрицательные. На зудящей коже пятна и волдыри различного размера и формы, возвышающиеся над поверхностью кожи и располагающиеся по всей поверхности тела с максимальной концентрацией на верхней части туловища. Зев – гиперемии и налетов нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос свободное, выделений нет. Аускультативно: в легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. ЧДД – 25 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 106 в мин. Сатурация 98 %. Аппетит снижен. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Гепатоспленомегалии нет. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Мочеиспускание безболезненное, регулярное. Стул: чередование запоров и поносов.

Ребенок переведен в профильное отделение, где в ходе обследования выставлен диагноз: Острая крапивница, неуточненная.

В стационаре при лабораторно-инструментальном исследовании было обнаружено:

1. Общий анализ крови – $Eg - 4,2 \times 10^{12}/л$, $Hb - 122 г/л$, $Le - 10 \times 10^9/л$, $\Theta - 8 \%$, $COЭ - 12 мм/ч$.

2. Биохимический анализ крови: белок общий – 60 г/л; СРБ – отрицательный; АСТ – 23 МЕ/л; АЛТ – 25 МЕ/л; билирубин общий – 10 ммоль/л; холестерин – 3,6 ммоль/л; глюкозы – 4,4 ммоль/л; ЩФ – 350 МЕ/л.

3. Исследование количества иммуноглобулинов: повышение E до 20 МЕ/мл (норма до 1,7) и M до 1,5 г/л (норма 0,8), снижение G до 3,5 г/л (норма 4,6), практически отсутствуют антитела класса A.

4. УЗИ брюшной полости: невыраженная спленомегалия, по другим органам без изменений.

5. Исследование крови на гепатиты B и C, ВИЧ, хламидии, микоплазмы, вирус Эпштейна – Барр: не обнаружены.

6. Копрограмма: выявлены слизь, нейтральный жир, жирные кислоты в умеренных количествах, увеличение лейкоцитов до 7 в поле зрения.

7. Первое исследование кала на лямблиоз был отрицательный. Через три дня провели исследование на лямблиоз на фоне слабительного средства (у ребенка отсутствовал стул): выявили вегетативные формы и цисты лямблий.

По результатам анамнеза, клинических симптомов, лабораторно-инструментального исследования, в стационаре был выставлен клинический диагноз: Острая крапивница на фоне паразитарной инфекции (лямблиоз).

На фоне проводимого лечения паразитарных инфекций была отмечена положительная динамика: отмечалось понижение всех аллергических проявлений. После окончания курса было проведено контрольное паразитологическое обследование для определения эффективности лечения, поскольку возможно бессимптомное течение лямблиоза и отсутствовали его четко выраженные симптомы. Контроль проводили через 2–3 недели после терапии, через один и три месяца.

При осмотре ребенка через три месяца кожных проявлений не было обнаружено, стул до одного раза в сутки, оформленной консистенции, без патологических примесей. При исследовании кала выявлялись 1–2 Le в поле зрения. Исследование кала на лямблиоз был отрицательный.

Выводы. Демонстрируемый пример свидетельствует о необходимости врача педиатра быть настроенным в части риска наличия глистных инвазий у детей дошкольного возраста, особенно в семье, которых есть домашние животные, а также отсутствие неблагоприятного аллергофона. Использовать провокационные тесты: слабительные, желчегонные (в данном случае отсутствие стула на протяжении нескольких дней мотивировало медработников назначить слабительное) для уточнения диагноза. Конечно, не забывать о первичной профилактике

гельминтных инвазий, кулинарной обработке пищевых продуктов, регулярной дегельминтизации и вакцинации домашних животных.

В решении проблем профилактики паразитарных болезней требуется объединение интересов и сотрудничества специалистов разных профилей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году. Государственный доклад. М., 2021. 256 с.
2. Козловский А.А. Гельминтозы у детей Гомельской области. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2016;1:68–83.
3. Козловский А.А. Гельминтозы у детей Гомельской области. *Медицинские новости*. 2015;6(249):19–25.
4. Авдюхина Т.И., Константинова Т.Н., Кучеря Т.В., Горбунова Ю.П. Лямблиоз. М., 2003. 30 с.
5. Захарова И.Н., Авдюхина Т.И., Бережная И.В. и др. Диагностика и лечение лямблиоза у детей: учебное пособие. Под ред. проф. И.Н. Захаровой. М., 2015. 113 с.
6. Захарова И.Н., Авдюхина Т.И., Дмитриева Ю.А. и др. Лямблиоз у детей. *РМЖ, Педиатрия*. 2013;24:1161–1166.
7. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. Ред. А.Б. Ходжаяна, С.С. Козлова, М.В. Голубевой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 448 с.
8. Торопова Н.П., Сафронова Н.А., Синявская О.А. и др. Дерматозы и паразитарные болезни у детей и подростков: Аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики: практ. пособие для врачей педиатров, дерматовенерологов, аллергологов. 2-е изд., перераб. и доп. Екатеринбург, 2004. 60 с.
9. Сагитова Г.Р., Нураденов Х.П. Клинико-статистическая характеристика подростков с заболеваниями органов пищеварения и оценка качества их стационарного лечения. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;6:1042.
10. Сагитова Г.Р., Каменева О.П., Пермяков П.Е. Боль в животе. Тактика действий педиатра. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. Астрахань, 2011.

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

Информация об авторах

Гулнара Рафиковна Сагитова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; sagitova-gulnara04@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>

Алена Анатольевна Антонова – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены и ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; fduescn-2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>

Оксана Владимировна Давыдова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; oksada2009@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5616-7342>

Михаил Яковлевич Ледяев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ledyaevmikhail@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1414-8789>
Анастасия Михайловна Комарь – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; a.m.ledyaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8276-4757>

Статья поступила в редакцию 11.04.2022; одобрена после рецензирования 20.08.2022; принята к публикации 12.05.2023.

REFERENCES

1. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow, 2021. 256 p. (In Russ.).
2. Kozlovskiy A.A. Helminthiasis in children of the Gomel region. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e* = International reviews: clinical practice and health. 2016;1:68–83. (In Russ.).
3. Kozlovskiy A.A. Helminthiasis in children of the Gomel region. *Meditsinskie novosti* = Medical news. 2015;6(249):19–25. (In Russ.).
4. Avdyukhina T.I., Konstantinova T.N., Kucherya T.V., Gorbunova Yu.P. Giardiasis. Moscow, 2003. 30 p. (In Russ.).
5. Zakharova I.N., Avdyukhina T.I., Berezhnaya I.V. et al. Diagnosis and treatment of giardiasis in children: textbook. allowance. Ed. by I.N. Zakharovoy. Moscow, GBOU DPO RMAPO, 2015. 113 p. (In Russ.).
6. Zakharova I.N., Avdyukhina T.I., Dmitrieva Yu.A., Budaeva E.K., Skorobogatova E.V. Giardiasis in children. *RMZH, Pediatriya* = Russian Medical Journal, Pediatrics. 2013;24:1161–1166. (In Russ.).
7. Medical parasitology and parasitic diseases. A.B. Khodzhan, S.S. Kozlov, M.V. Golubeva (eds.). Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2014. 448 p. (In Russ.).
8. Toropova N.P., Safronova N.A., Sinyavskaya O.A. et al. Dermatitis and parasitic diseases in children and adolescents: Aspects of pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment and prevention: prakt. a manual for pediatricians, dermatovenerologists, allergists. 2nd ed. Ekaterinburg, 2004. 60 p. (In Russ.).
9. Sagitova G.R., Nuradenov Kh.P. Clinical and statistical characteristics of adolescents with diseases of the digestive system and assessment of the quality of their inpatient treatment. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education. 2014;6:1042. (In Russ.).
10. Sagitova G.R., Kameneva O.P., Permyakov P.E. Abdominal pain. Abdominal pain. Pediatrician tactics. A textbook for the system of postgraduate and additional professional education of doctors. Astrakhan, 2011. (In Russ.).

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

Information about the authors

Gulnara R. Sagitova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics with a postgraduate course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; sagitova-gulnara04@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>

Alyona A. Antonova – Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Hygiene and Assistant of the Department of Hospital Pediatrics with a postgraduate course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; fduecn-2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>

Oksana V. Davydova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics with a postgraduate course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; oksada2009@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5616-734>

Mikhail Y. Ledyayev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ledyaevmikhail@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1414-8789>

Anastasia M. Komar – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Children's Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; a.m.ledyaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8276-4757>

The article was submitted 11.04.2022; approved after reviewing 20.08.2022; accepted for publication 12.05.2023.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Научная статья

УДК 616.981.21/958.7

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-181-184>

Коронавирусная инфекция (COVID-19): клинический случай тяжелого течения у новорожденного ребенка

О.А. Карпухина, Л.В. Крамарь ✉, А.А. Арова, Т.Ю. Ларина

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В статье представлен клинический случай тяжелого течения коронавирусной инфекции (COVID-19) у новорожденного ребенка. Клинико-лабораторное обследование и лечение пациента проводили в соответствии с методическими рекомендациями по лечению коронавирусной инфекции у детей. Несмотря на проводимую терапию, на третьи сутки пребывания в стационаре смерть новорожденного наступила вследствие развития полиорганной недостаточности. На патологоанатомическом вскрытии выявлено острое диффузное альвеолярное повреждение легких по типу острого респираторного дистресс-синдрома взрослых на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии и синдрома системной воспалительной реакции.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, острое диффузное альвеолярное повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, синдром системной воспалительной реакции, новорожденный ребенок

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-181-184>

Coronavirus infection (COVID-19): clinical case of a severe disease in a newborn

O.A. Karpukhina, L.V. Kramar ✉, A.A. Arova, T.Yu. Larina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The article presents a single clinical case of a severe coronavirus infection (COVID-19) in a newborn. Clinical and laboratory examination and treatment of the patient were carried out in accordance with the guidelines for the treatment of coronavirus infection in children. On the third day of hospitalization neonatal death occurred due to the development of multiple organ failure despite the medical therapy. An autopsy revealed diffuse alveolar damage (DAD) of the type of adult respiratory distress syndrome (ARDS) accompanied by bilateral polysegmental pneumonia and systemic inflammatory response syndrome.

Keywords: COVID-19, coronavirus, diffuse alveolar damage, acute respiratory distress syndrome (ARDS), systemic inflammatory response syndrome, newborn

Вирус SARS-CoV-2 инфицирует людей любого возраста, однако тяжелые формы с поражением легких чаще возникают у пожилых и лиц с сопутствующими коморбидными заболеваниями [1]. Тяжелые формы у детей встречаются менее чем в 1 % случаев, при этом наиболее часто они отягощают имеющуюся преморбидную патологию [2]. Вертикальный путь передачи от матери к плоду в настоящее время не подтвержден, инфицирование коронавирусом детей младшего возраста, в основном, происходит от членов семьи воздушно-капельным путем [3].

Современной эпидемиологической особенностью коронавирусной инфекции можно считать смену в 2022 г. доминирующих штаммов SARS-CoV-2 с последующим изменением клинической картины: у детей заболевание протекает как обычная респираторная вирусная инфекция с преимущественно легким (20,9 %) и среднетяжелым (79,1 %) течением [4]. Однако тяжелые случаи коронавирусной инфекции у детей продолжают регистрироваться повсеместно [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ летального случая коронавирусной инфекции у новорожденного ребенка на основании оценки анамнестических, клинических и лабораторных данных.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находился новорожденный ребенок, проходивший лечение в отделении реанимации инфекционного стационара ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница» (ГБУЗ ВОДКБ) в период с 20.09.2022 по 23.09.2022 с острой коронавирусной инфекцией. Инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, была подтверждена методом ПЦР. Клинико-лабораторное обследование пациентов и оценку тяжести заболевания проводили в соответствии с методическими рекомендациями по лечению коронавирусной инфекции у детей. Клиническое обследование включало

определение общего анализа крови, мочи, биохимические тесты, коагулограмму, белки острой фазы воспаления (С-реактивного белка, D-димера), пульсоксиметрию, рентгенографическое исследование органов грудной клетки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Девочка М. в возрасте 17 дней была доставлена в ОРИТ инфекционного отделения ГБУЗ ВОДКБ из ЦРБ одного из районов области на третий день болезни в тяжелом состоянии. Транспортировка осуществлялась с респираторной поддержкой увлажненным кислородом через носовые катетеры из-за дыхательной недостаточности.

Анамнез жизни: ребенок родился от 1-й беременности, первых родов путем кесарева сечения на сроке 38 недель. Беременность протекала на фоне артериальной гипертензии, отеков, по рекомендациям врача-гинеколога в 3-м триместре принимала допегит.

Вес при рождении 3420 г, рост 51 см, период адаптации в роддоме протекал гладко. При генетическом скрининге патологии не выявлено, вакцинирована БЦЖ и против гепатита В. При проведении эхокардиографии был диагностирован гемодинамически незначимый врожденный порок сердца (открытые общий артериальный проток и овальное окно). От перевода в отделение патологии новорожденных пациентка отказалась. Выписана домой на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии. Находилась на грудном вскармливании.

18.09.2022 в возрасте 2 недель у девочки повысилась температура тела до 37,6 °С, появился кашель. За 3 дня до заболевания у матери отмечались незначительные симптомы ОРВИ (насморк, кашель без нарушения общего состояния). Ребенок был госпитализирован в педиатрическое отделение ЦРБ с диагнозом «Острая респираторная инфекция».

В течение первых суток состояние средней тяжести, температура держалась на субфебрильных цифрах, сохранялся сухой кашель. В общем анализе крови: лейкоциты – $29,3 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $5,24 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 189 г/л, анализ мочи без патологии. Был назначен интерферон альфа-2β в свечах, амоксициллин (20 мг/кг/сут.), симптоматическая терапия.

На третий день болезни стали прогрессивно нарастать признаки дыхательной недостаточности (экспираторная одышка при плаче и беспокойстве), аускультативно в легких выслушивались сухие хрипы по всем легочным полям, ЧД – 46 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС – 150 уд./мин, SpO₂ – 94 %. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, не вздут. Пупочная ранка чистая, сухая. Печень на 2 см ниже реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул за сутки был 4 раза, кашицеобразный, желтого

цвета без патологических примесей. Мочеиспускание свободное.

Был выполнен экспресс-тест на SARS-CoV-2, который дал положительный результат. В экстренном порядке 21.09.2022 ребенок переведен в инфекционный стационар ГБУЗ ВОДКБ с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован); внебольничная вирусно-бактериальная двусторонняя полисегментарная пневмония. Бронхообструктивный синдром, ДН 2-й степени».

При поступлении по тяжести состояния ребенок, минуя приемный покой, был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При осмотре – в сознании, вялая, крик громкий. Неврологический статус без особенностей. Температура – 36,7 °С. Видимые слизистые оболочки розовые, чистые, влажные. Зев гиперемирован, миндалины не увеличены, наложений нет. Дыхание самостоятельное. Над легкими перкуторно легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно – жесткое дыхание, ослабленное в нижних отделах. Хрипы сухие, необильные, проводные с обеих сторон. Одышка в покое умеренная (62 в минуту), экспираторного типа, при беспокойстве нарастает до 74 в минуту, в акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура. SpO₂ – 88 % без кислородной поддержки, при дыхании увлажненным кислородом через носовые канюли – 99 %. Тоны сердца глухие, ритмичные ЧСС – 172 в минуту. Гемодинамика стабильная, симптом белого пятна – до 3 с. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под реберной дуги на 1,5 см, селезенка не пальпируется. Мочится самостоятельно, стула не было.

Со слов мамы, в течение последних суток девочка отказывалась от еды. С целью обеспечения суточного объема питания был установлен назогастральный зонд.

В ОРИТ было проведено обследование: в общем анализе крови гемоглобин 139 г/л, гиперлейкоцитоз ($50,82 \times 10^9/\text{л}$), сдвиг формулы влево до миелоцитов (4 %), тромбоцитоз ($517 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ 5 мм/ч. При исследовании провоспалительных маркеров установлены высокие уровни СРБ (48,0 мкг/л), Д-димера (2,28 мкг/мл). Уровень ферритина повышен до 608,3 мкг/л, а уровни креатинина, мочевины, АЛТ и билирубина – в пределах возрастной нормы. Прокальцитонинотест – 2 нг/мл. Показатели коагулограммы (от 22.09.2022) – АЧТВ 33,4 с, фибриноген 1,02 г/л, протромбин 96 %, МНО 3,7, тромбиновое время 17,1 с. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки была выявлена картина двусторонней полисегментарной пневмонии.

На основании полученных данных выставлен диагноз «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован); внебольничная вирусно-бактериальная двусторонняя полисегментарная пневмония, ДН 2-й степени. Синдром системной воспалительной реакции».

Назначено лечение: амоксициллин/клавуланат (30 мг/кг по амоксициллину) 3 раза/сут. внутривенно, гриппферон по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз/сут., дексаметазон 1 мг/кг/сут, пентаглобин из расчета 5 мл/кг в течение 3 дней, гепарин микроструйно 1 ЕД/кг/ч, фуросемид 1 мг/кг/сут. Респираторная поддержка – увлажненный кислород через назальные канюли 1–2 л/мин. Питание – молочная смесь по 80 мл 7 раз/сут.

В течение первых суток состояние ребенка оставалось стабильно тяжелым. Сохранялась кислородная зависимость: получал респираторную поддержку

кислородом через носовые канюли 1–2 л/мин, сатурация – на уровне 95–97 %, одышка не усиливалась.

На второй день (22.09.2022) у девочки стала нарастать дыхательная недостаточность, увеличилась одышка, тахикардия (ЧСС – 184 ударов в минуту). Была переведена на назальный СРАР с параметрами потока 8 л/мин, FiO₂ – 0,4, проводились переводы ребенка в прон-позицию. В течение дня симптомы дыхательной недостаточности нарастали, показатели кислотно-щелочного состояния постоянно ухудшались (табл.).

Показатели кислотно-щелочного состояния крови в динамике наблюдения

Дата	pH	pO ₂ , мм рт. ст.	pCO ₂ , мм рт. ст.	BE, ммоль/л	Лактат, ммоль/л	K ⁺ , ммоль/л	Na ⁺ , ммоль/л	Ca ²⁺ , ммоль/л
20.09.22	7,37	73,3	23,1	-10,2	1,0	3,24	141,2	1,41
21.09.22	7,25	53,5	30,1	-12,7	0,9	2,89	134,4	1,48
22.09.22 12 часов	7,33	23,3	49,7	-0,6	0,9	4,8	142,0	1,26
22.09.22 18 часов	7,32	26,1	52,6	0,3	3,6	4,38	144,4	1,27
22.09.22 24 часа	7,31	14,2	45,3	-3,7	1,7	4,94	140,1	1,34

Вечером была переведена на ИВЛ аппаратом «Авента-У» в режиме SIMV. В течение следующей ночи у ребенка продолжалось прогрессивное снижение сатурации, что потребовало повышения концентрации кислорода в дыхательной смеси, и в конце третьих она составила 100 %. При попытке увеличения давления на вдохе, сатурация в крови падала до 90 %, переводы ребенка в прон-позицию эффекта не давали. Нарастало ослабление дыхания по всем полям.

На следующие сутки (23.09.2022 г.) в 06 часов сатурация упала до 70 %, в легких при аускультации выслушивалось выраженное ослабление дыхания. Повышение давления на вдохе до 22 мбар было без эффекта. Отмечалась брадикардия с переходом в асистолию. Были начаты реанимационные мероприятия, и в 07 часов была зафиксирована биологическая смерть, которая наступила от острой кардио-респираторной недостаточности на фоне массивного поражения легких.

Патологоанатомическое исследование показало наличие диффузного альвеолярного повреждения легких по типу острого респираторного дистресс-синдрома взрослых: макрофагальный альвеолит, нарушения кровообращения с кровоизлияниями, тромбозами, внутриаальвеолярный и интерстициальный отек, гиалиновые мембраны легких. Осложнения основного заболевания: десквамативно-катаральный трахеобронхит; двусторонняя полисегментарная пневмония. Синдром системной воспалительной реакции с полиорганной недостаточностью (центрлобулярные некрозы гепатоцитов, диффузный некроз эпителия почечных канальцев, дистрофия

паренхиматозных органов; очаговый интерстициальный миокардит). Акцидентальная инволюция тимуса 3-я стадия. Миелоз селезенки. Множественные точечные кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки. Гидроторакс справа, гидроперитонеум, гидроперикард. Отек головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети в периоде новорожденности представляют группу высокого риска как по вирусным, так и по бактериальным инфекциям. Данный клинический случай демонстрирует тяжелое течение коронавирусной инфекции у новорожденного ребенка без отягощающего преморбидного фона. Приведенный пример показывает важность ранней диагностики новой коронавирусной инфекции и своевременной госпитализации новорожденных детей, имеющих клинические признаки острого респираторного заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Александрович Ю.С., Байбарина Е.Н., Баранов А.А. и др. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2). *Педиатрическая фармакология*. 2020;2:103–118. doi: 10.15690/pf.v17i2.2096.
2. Шакмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н. и др. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста. *Детские инфекции*. 2021;20(2):5–9. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9.
3. Hong H., Wang Y., Chung H.T., Chen C.J. Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

in Newborns, Infants and Children. *Pediatrics and Neonatology*. 2020;61(2):131–132. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001.

4. Крамарь Л.В., Карпухина О.А., Ларина Т.Ю., Пелих Д.Г. Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;3(19):29–33. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-29-33.

5. Каплунов К.О., Крамарь Л.В., Шишиморов И.Н., Заячникова Т.Е. Первичная характеристика детей с ПЦР-подтвержденным диагнозом COVID-19 в Волгоградской области. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;1(77):94–97. doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-94-97.

REFERENCES

1. Alexandrovich Y.S., Baybarina E., Baranov A.A. et al. Management of children with disease caused by new coronavirus infection (SARS-CoV-2). *Pediatric pharmacology*. 2020;2:103–118. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v17i2.2096.

2. Shakmaeva M.A., Chernova T.M., Timchenko V.N. et al. Features of a new coronavirus infection in children of different ages. *Detskie infekcii = Children's infections*. 2021;20(2): 5–9. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9.

3. Hong H., Wang Y., Chung H.T., Chen C.J. Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Newborns, Infants and Children. *Pediatrics and Neonatology*. 2020;61(2):131–132. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001.

4. Kramar L.V., Karpukhina O.A., Larina T. Yu., Pelih D.G. Clinical and laboratory characteristics of a new coronavirus infection (COVID-19) in children cognitive activity. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;3(19):29–33. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-29-33.

5. Kaplunov K.O., Kramar L.V., Shishimorov I.N., Zayachnikova T.E. The primary characteristics of children with PCR-confirmed COVID-19 in Volgograd region. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;1(77):94–97. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-94-97.

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

Информация об авторах

Оксана Александровна Карпухина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; oxanela@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5110-801X>

Любовь Васильевна Крамарь – кандидат медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; lubov-kramar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6913-2835>

Анна Анатольевна Арова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских инфекционных болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; anna-arova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5008-53355>

Татьяна Юрьевна Ларина – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекционных болезней Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; linatank@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2105-6658>

Статья поступила в редакцию 21.01.2023; одобрена после рецензирования 26.04.2023; принята к публикации 12.05.2023.

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

Information about the authors

Oksana A. Karpukhina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; oxanela@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5110-801X>

Lyubov V. Kramar – Candidate of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; lubov-kramar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6913-2835>

Anna A. Arova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; anna-arova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5008-53355>

Tatiana Yu. Larina – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; linatank@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2105-6658>

The article was submitted 21.01.2023; approved after reviewing 26.04.2023; accepted for publication 12.05.2023.

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Пархоменко А.Н., Шемонаев В.И., Барулин А.Е., Осокин А.В., Малолеткова А.А., Калиниченко Б.М.
Взаимное влияние постуры и кинематики височно-нижнечелюстного сустава 3

Лопушков А.В., Бурчуладзе Н.Ш., Попов А.С., Михин В.С., Китаева А.В., Киктева О.С., Туровец М.И., Михин И.В.
Соматические системные осложнения панкреонекроза: обзор литературы 13

Калитин К.Ю., Спасов А.А., Муха О.Ю., Придворов Г.В.
Фармакологические модели шизофрении у животных, применимые для изучения нейрорептиков 20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Яманова Г.А., Кудрин Р. А., Орлов Д.В.
Спектральные параметры сердечного ритма – маркер риска развития дезадаптации учащихся различных учебных заведений 29

Македонова Ю.А., Венскель Е.В., Осыко А.Н., Александров А.В., Павлова-Адамович А.Г., Венскель И.В.
Ультразвуковое исследование анатомии жевательных мышц при их гипертонусе 35

Шкарин В.В., Поройский С.В., Македонова Ю.А., Дьяченко С.В.
Ретроспективный анализ распространенности заболеваний слизистой оболочки рта в Волгоградской области 40

Дианов С.В., Магомедов К.Р., Алимагомедов Ш.М., Авдеев А.И.
Эпидемиология доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений бедренной кости на основе анализа пациентов, получавших ортопедическую помощь 48

Гндоян И.А., Петраевский А.В., Кузнецова Н.А., Куштарева Л.Б.
Влияние прогрессивной очковой коррекции на показатели гидродинамики глаза и некоторые окулярные морфометрические параметры у лиц с пресбиопией 57

Кочетова Т.Ф., Илюхин Д.Д., Козлов В.В.
Распространенность и структура нарушения рефракции среди школьников г. Красноярск 63

Кондакова Л.И., Калашикова С.А., Полякова Л.В.
Морфофункциональный статус интерстициальных эндокриноцитов (клеток Лейдига) при преждевременном старении, вызванном темновой депривацией 70

Неклюдова А.В., Белан Э.Б., Андреева М.В., Копань С.В.
Особенности продукции интерлейкинов-4, -8, -10 и -18 при нормально протекающей беременности в третьем триместре 74

Бугаева Л.И., Денисова Т.Д., Тюренков И.Н., Петров В.И., Мелихова Н.С.
Влияние нового соединения, проявляющего гипогликемическую активность, на процессы репродукции крыс-самок 78

Бугаева Л.И., Багметова В.В., Мальцев М.В., Кузубов А.В., Лаврова Е.Б., Кузубова Е.А., Багметов М.Н.
Влияние стресса, вызванного хронической изоляцией, на генеративную функцию крыс-самцов 83

Сперанская Е.М., Голубцова Н.Н., Деревянченко С.П., Денисенко Л.Н.
Экспрессия VEGFR-3 в лимфатических сосудах собственной пластинки десны человека с учетом возраста и воспаления 88

Ярыгина Е.Н., Попков В.С., Кривенцев А.Е.
Влияние периимплантных мягких тканей на стабильность кристаллической кости в области денальных имплантатов 92

Макурдумян Д.А., Матвеев А.П., Подгорнова Е.Н.
Результаты диагностики и лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с аномалиями прикуса 96

<i>Фоменко И.В., Сидорук В.А., Касаткина А.Л., Сидорук А.В., Тимаков И.Е.</i> Особенности дифференциальной диагностики одонтогенных кист у детей	100
<i>Полякова Л.В., Калашникова С.А., Фогель А.В.</i> Морфогенез тиреопатий по данным экспрессии Oct3/4, PNH3, CK8, CK18 при хронической эндогенной интоксикации	105
<i>Тодоров С.С., Тодоров С.С. (мл.), Дерибас В.Ю., Казьмин А.А.</i> Морфоиммуногистохимические изменения коронарных артерий в ранние сроки после стентирования.	109
<i>Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А.</i> Факторы риска развития жизнеугрожающих ишемических событий и летального исхода у больных инфарктом миокарда	116
<i>Завьялов С.Н., Брюхин Г.В.</i> Морфофункциональная характеристика сократительных кардиомиоцитов у потомства крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа в ранний неонатальный период.	121
<i>Ермилов В.В., Букатин М.В., Зятямина М.С., Барканова О.Н., Барканов В.Б., Колобродова Н.А., Кузнецова О.Ю., Щербакова Т.Н., Соколова А.В.</i> Сравнительная морфологическая характеристика пролиферативной активности и содержания ДНК в ядрах клеток различных фенотипов злокачественных опухолей легкого	125
<i>Карапетян Г.Э., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Петрушко С.И.</i> Применение озонотерапии, ультразвука и криотерапии в лечении инфицированных и гнойных ран на фоне хронической венозной недостаточности	131
<i>Печеникова В.А., Корчинская А.Д., Петровская Н.Н.</i> Фиброз как ключевое звено в морфогенезе экстрагенитального эндометриоза	137
<i>Лайпанова Х.М., Мирошников А.Е., Шатилова Ю.А., Жаркин Н.А.</i> Комплексная профилактика акушерской травмы на основе метода биологической обратной связи	142
<i>Щитенко Ю.И., Жукова Н.П.</i> Клинические маркеры проявлений рецидивирующих вульвовагинитов в допубертатном возрасте	147
<i>Ахмадиев П.А., Хисматуллина З.Р., Исхаков Э.Р.</i> Ориентационные привычки крыс в новых условиях пространственной среды на фоне перорального введения трансфер фактора	153
<i>Нургалиева Е.А., Линецкая О.И., Левина Я.В., Нуруллина Т.Н., Рогова Н.В.</i> Перспективы фармакотерапии сахарного диабета с применением коррекции микробиоты желудочно-кишечного тракта	157
<i>Шкарин В.В., Орлов Д.В., Кудрин Р.А., Робертус А.И.</i> Вариабельность сердечного ритма при различном эмоциональном интеллекте у медработников ПЦР-лабораторий	161
<i>Нетребенко А.С., Гуреев В.В., Покровский М.В., Якушев В.И., Сапрыкина Е.Г., Затолокина М.А.</i> Протективное влияние комбинации пептида, имитирующего альфа-спираль эритропозтина бета, и инфликсимаба на эпителий канальцев нефрона при ишемически-реперфузионном повреждении почек.	168
<i>Эльканов А.А., Шавлакова Д.В., Кокаян Л.В.</i> Определение частоты встречаемости функциональных нарушений височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с различным психоэмоциональным статусом	172
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	
<i>Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Давыдова О.В., Ледеяев М.Я., Комарь А.М.</i> Лямблиоз как причина острой крапивницы (клинический случай)	177
<i>Картухина О.А., Крамарь Л.В., Арова А.А., Ларина Т.Ю.</i> Коронавирусная инфекция (COVID-19): клинический случай тяжелого течения у новорожденного ребенка.	181

CONTENT

REVIEW ARTICLES

- Parkhomenko A.N., Shemonaev V.I., Barulin A.E., Osokin A.V., Maloletkova A.A., Kalinichenko B.M.*
Mutual influence of postures and kinematics of the temporomandibular joint 3
- Lopushkov A.V., Burchuladze N.Sh., Popov A.S., Mikhin V.S., Kitaeva A.V., Kikteva O.S., Turovets M.I., Mikhin I.V.*
Somatic systemic complications of pancreatic necrosis: a review of the literature 13
- Kalitin K.Y., Spasov A.A., Mukha O.Y., Pridvorov G.V.*
Pharmacological animal models of schizophrenia for antipsychotic drug discovery and development 20

ORIGINAL RESEARCHES

- Yamanova G.A., Kudrin R.A., Orlov D.V.*
Heart rate variability is a marker of the risk of maladaptation of students of various educational institutions 29
- Makedonova Yu.A., Venskel E.V., Osyko A.N., Alexandrov A.V., Pavlova-Adamovich A.G., Venskel I.V.*
Ultrasound examination of the anatomy of the masticatory muscles in their hypertonicity 35
- Shkarin V.V., Poroytskiy S.V., Makedonova Yu.A., Dyachenko S.V.*
Retrospective analysis of the prevalence of diseases of the oral mucosa in the Volgograd region 40
- Dianov S.V., Magomedov K.R., Alimagomedov Sh.M., Avdeev A.I.*
Epidemiology of benign tumors and pseudo tumoral lesions of the femur based on an analysis of patients receiving orthopedic care 48
- Gndoyan I.A., Petraevsky A.V., Kuznetsova N.A., Kushtareva L.B.*
Influence of progressive spectacles correction on the eye hydrodynamics indicators and ocular morphometric parameters in presbyopic persons 57
- Kochetova T.F., Ilyukhin D.D., Kozlov V.V.*
Prevalence and structure of refractive error among schoolchildren in Krasnoyarsk 63
- Kondakova L.I., Kalashnikova S.A., Polyakova L.V.*
Morphofunctional status of interstitial endocrinocytes (Leydig cells) with premature aging caused by dark deprivation 70
- Neklyudova A.V., Belan E.B., Andreeva M.V., Kopan S.V.*
The features of the production of interleukins-4, -8, -10 and -18 in normal third trimester pregnancy. 74
- Bugaeva L.I., Denisova T.D., Tyurenkov I.N., Petrov V.I., Melikhova N.S.*
Aspects of effect of novel compound exhibiting hypoglycemic activity on female rat reproduction processes 78
- Bugaeva L.I., Bagmetova V.V., Maltsev M.V., Kuzubov A.V., Lavrova E.B., Kuzubova E.A., Bagmetov M.N.*
Influence of stress caused by chronic isolation on the reproductive function of male rats 83
- Speranskaya E.M., Golubtsova N.N., Derevyanchenko S.P., Denisenko L.N.*
Expression of VEGFR-3 in the lymphatic vessels of the human gum lamina proper within the age and inflammation 88
- Yarygina E.N., Popkov V.S., Kriventsev A.E.*
The effect of peri-implant soft tissues on the stability of the sacral bone in the area of dental implants 92
- Makurdumyan D.A., Matveev A.P., Podgornova E.N.*
Results of diagnosis and treatment of temporomandibular joint dysfunction in patients with malocclusion 96
- Fomenko I.V., Sidoruk V.A., Kasatkina A.L., Sidoruk A.V., Timakov I.E.*
Features of differential diagnosis of odontogenic cysts in children 100

<i>Polyakova L.V., Kalashnikova S.A., Vogel A.V.</i> Morphogenesis of thyropathies according to expression Oct3/4, PHH3, CK8, CK18 in chronic endogenous intoxication	105
<i>Todorov S.S., Todorov S.S. (Jr.), Deribas V.Yu., Kazmin A.A.</i> Morphoimmunohistochemical changes in the coronary arteries early after stenting	109
<i>Prokofieva T.V., Polunina O.S., Polunina E.A.</i> Risk factors for life-threatening ischemic events and death in patients with myocardial infarction	116
<i>Zavyalov S.N., Bryukhin G.V.</i> Morphofunctional characteristics of working cardiomyocytes in offspring of mothers with experimental type 1 diabetes in the early neonatal period	121
<i>Ermilov V.V., Bukatin M.V., Zatyamina M.S., Barkanova O.N., Barkanov V.B., Kolobrodova N.A., Kuznetsova O.Yu., Shcherbakova T.N., Sokolova A.V.</i> Comparative morphological characteristics of the proliferative activity and DNA content in the nuclei of cells of different lung cancer phenotypes	125
<i>Karapetyan G.E., Pakhomova R.A., Kochetova L.V., Petrushko S.I.</i> Clinical application of ozone therapy, ultrasound and cryotherapy in the treatment of infected and purulent wounds on the background of chronic venous insufficiency	131
<i>Pechenikova V.A., Korchinskaya A.D., Petrovskaya N.N.</i> Fibrosis as a key link in the morphogenesis of extragenital endometriosis	137
<i>Laipanova H.M., Miroshnikov A. E., Shatilova J.A., Zharkin N.A.</i> Comprehensive obstetric injury prevention based on the biological feedback method	142
<i>Shchitenko Yu.I., Zhukova N.P.</i> Clinical features of recurrent vulvovaginitis in prepubertal age girls with extragenital diseases	147
<i>Akhmadiev P.A., Hismatullina Z.R., Iskhakov E.R.</i> Orientational habits in new spatial environmental conditions during oral administration of the transfer factor in rats	153
<i>Nurgaleeva E.A., Linetskaya O.I., Levina Ya.V., Nurullina T.N., Rogova N.V.</i> Prospects for pharmacotherapy of diabetes mellitus using modern approaches to the correction of the gut microbiota	157
<i>Shkarin V.V., Orlov D.V., Kudrin R.A., Robertus A.I.</i> Heart rate variability at different emotional intelligence in healthcare workers of PCR laboratories	161
<i>Netrebenko A.S., Gureev V.V., Pokrovskiy M.V., Yakushev V.I., Saprykina E.G., Zatulokina M.A.</i> Protective effect of a combination of the peptide mimicking the spatial structure of the B erythropoietin chain and infliximab on the epithelium of the nephron tubules in renal ischemia-reperfusion injury	168
<i>Elkanov A.A., Shavlakova D.V., Kokayan L.V.</i> Determination of the frequency of occurrence of functional disorders of the dental system in patients with different psycho-emotional status	172
GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS	
<i>Sagitova G.R., Antonova A.A., Davydova O.V., Ledyayev M.Ya., Komar A.M.</i> Giardiasis as a cause of acute urticaria (case study)	177
<i>Karpukhina O.A., Kramar L.V., Arova A.A., Larina T.Yu.</i> Coronavirus infection (COVID-19): clinical case of a severe disease in a newborn	181

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ РАБОТ В ЖУРНАЛЕ

В ежеквартальный научно-практический журнал «Вестник Волгоградского государственного медицинского университета» (<https://journals.eco-vector.com/1994-9480>) принимаются оригинальные научно-исследовательские статьи, соответствующие следующим отраслям науки и группам специальностей научных работников в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени:

Медицинские науки	3.1.4. Акушерство и гинекология
	3.1.5. Офтальмология
	3.1.7. Стоматология
	3.1.8. Травматология и ортопедия
	1.5.5. Физиология человека и животных
	1.5.22. Клеточная биология
	3.1.18. Внутренние болезни
	3.1.20. Кардиология
	3.1.9. Хирургия
	3.1.13. Урология и андрология
	3.3.1. Анатомия человека
	3.3.2. Патологическая анатомия
	3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Работы должны являться оригинальными исследованиями авторов, имеющими существенное значение для соответствующей области научных знаний. Работа должна сопровождаться направительным письмом организации и содержать собственноручные подписи всех авторов и направление в печать руководителя подразделения. Размер статьи – до 8–10 страниц, включая таблицы и все иллюстративные материалы. Публикации бесплатны для всех авторов, в том числе плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ

Статья предоставляется в печатном варианте с подписями всех авторов и в электронном варианте на CD или по электронной почте на адрес vestnik@volgmed.ru в текстовом формате «.doc». Статья оформляется с полями по 2,5 см со всех сторон, набор через 1,5 интервала, абзацный отступ 1,25 см. Основной шрифт – Times New Roman, 14. Таблицы, схемы и рисунки помещаются в тексте по ходу изложения.

Титульная часть должна содержать:

- индекс УДК;
 - название статьи;
 - инициалы и фамилии авторов;
 - наименование организации, подразделения (обязательны цифровые сноски от фамилий авторов при наличии нескольких организаций);
 - развернутую аннотацию (до 250 слов) или резюме (250–300 слов), которое содержит введение, материалы и методы, результаты, выводы;
 - ключевые слова (3–15);
 - сведения о финансировании, благодарности (при наличии).
- Английский перевод титульной части: название, авторы, организация, аннотация (резюме), ключевые слова.

Текст статьи излагается в соответствии с пунктами:

- цель работы;
- методика исследования;
- результаты исследования и обсуждение;
- заключение.

После текста статьи должны быть размещены:

- СПИСОК ИСТОЧНИКОВ – перечень затекстовых библиографических ссылок, включающий записи только на ресурсы, которые упомянуты или цитируются в основном тексте статьи. Библиографические записи в СПИСКЕ ИСТОЧНИКОВ нумеруют и располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи: 1, 2, 3 и т.д. В тексте ссылки ставятся в квадратных скобках. Дополнительно приводят перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице (REFERENCES). Оба списка должны быть оформлены стилем Vancouver Style;
- сведения об авторах: ФИО полностью, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail, контактный (мобильный) телефон каждого автора, ORCID (при наличии).

Также необходимо указать почтовый адрес одного из авторов для пересылки журналов при оформлении подписки.

Основные сведения об авторах содержат:

- имя, отчество, фамилию автора (полностью);
- наименование организации (учреждения), её подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т.п.);

– адрес организации (учреждения), её подразделения, где работает или учится автор (город и страна);

– электронный адрес автора (e-mail);

– открытый идентификатор учёного (Open Researcher and Contributor ID – ORCID) (при наличии).

Адрес организации (учреждения), где работает или учится автор, может быть указан в полной форме.

Электронный адрес автора приводят без слова "e-mail", после электронного адреса точку не ставят.

ORCID приводят в форме электронного адреса в сети «Интернет». В конце ORCID точку не ставят.

Наименование организации (учреждения), её адрес, электронный адрес и ORCID автора отделяют друг от друга запятыми.

В случае, когда автор работает (учится) в нескольких организациях (учреждениях), сведения о каждом месте работы (учёбы) указывают после имени автора на разных строках и связывают с именем с помощью надстрочных цифровых обозначений.

Иллюстративный материал должен быть подготовлен для черно-белой печати, цветная печать оговаривается с редакцией дополнительно. Подписи под рисунками печатаются непосредственно после рисунка. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать методы окраски и увеличение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

Цитируемая литература приводится после заключения статьи в порядке цитирования источников в тексте статьи. Максимальный объем – 10 источников, указания на публикации старше 10 лет должны являться исключениями (приоритеты, основные методы, общепринятые классификации или стандарты). Не допускаются ссылки на неопубликованные статьи, тезисы и препринты. По диссертационным работам возможны ссылки только на авторефераты.

Список источников должен быть полностью продублирован на английском языке в формате References с указанием при переводе источников с русского языка (In Russ.).

Примеры оформления:

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Ланда И.В. Фактор роста нервов (NGF) и его роль в условиях нормы и патологии. *Успехи физиологических наук*. 2019;50(4):64–80.
2. Воробьев А.А., Соловьева И.О., Андрющенко Ф.А. и др. Терминология и классификация экзоскелетов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;3(55):71–78.
3. Santucci D., Racca A., Alleva E. When nerve growth factor met behavior. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1331:205–214. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_13.
4. Деларю В.В., Туровская Н.Г. Специальная психология: учебное пособие. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2018. 164 с.
5. Кочконян А.С., Арутюнян Ю.С., Кочконян Т.С. и др. Клиническая анатомия зубов и зубочелюстных сегментов. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015. 188 с.

REFERENCES

1. Kuznik B.I., Davydov S.O., Landa I.V. Nerve growth factor (NGF) and its role in conditions of norm and pathology. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in physiological sciences*. 2019;50(4):64–80. (In Russ.).
2. Vorobyev A.A., Solovyeva I.O., Andrushhenko F.A., Zasyapkina O.A., Krivonozhkina P.S., Pozdnjakov A.M. Terminology and classification of exoskeletons. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2015;3(55):71–78. (In Russ.).
3. Santucci D., Racca A., Alleva E. When nerve growth factor met behavior. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1331:205–214. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_13.
4. Delarue V.V., Turovskaya N.G. Special psychology: textbook. Volgograd: VolgGMU Publishing House; 2018. 164 p. (In Russ.).
5. Kochkonyan A.S., Harutyunyan Yu.S., Kochkonyan T.S. et al. Clinical anatomy of teeth and dentoalveolar segments. Stavropol: StGMU Publishing House; 2015. 188 p. (In Russ.).

ПОДГОТОВКА К ПУБЛИКОВАНИЮ И ИЗДАТЕЛЬСКИЕ ПРАВА

Окончательное решение о публикации принимается на заседании редакционной коллегии с учетом заключения рецензента.

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 20, № 2. 2023

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Регистрационный номер 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 – декабрь 2022 г.), утвержденный Президиумом Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки Российской Федерации

Редактирование *Н. Н. Золиной*
Компьютерная верстка *М. Ю. Лепеско*
Оформление обложки *С. И. Помещиков*

Директор Издательства ВолгГМУ *И. В. Казимирова*

Дата выхода в свет 30.06.2023 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура Times New Roman. Уч.-изд. л. 20,86. Усл.-печ. л. 22,09 + 0,23 (подписная карточка).
Тираж 100 экз. Заказ № 191.

Цена свободная.

Учредитель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

Адрес издателя:
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

Адрес редакции:
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Отпечатано в производственно-полиграфическом отделе Издательства ВолгГМУ.
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Подписной индекс: ПП653