

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

научно-практический журнал

УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА

scientific practical journal

UNIVERSITY CLINIC

№ 1 (50), 2024

Главный редактор

Игнатенко Г.А.

Зам. главного редактора

Колесников А.Н.

Ответственный секретарь

Смирнов Н.Л.

Редакционная коллегия

Багрий А.Э. (Донецк)

Балацкий Е.Р. (Донецк)

Дубовая А.В. (Донецк)

Игнатенко Т.С. (Донецк)

Клемин В.А. (Донецк)

Луцкий И.С. (Донецк)

Майлян Э.А. (Донецк)

Налетов С.В. (Донецк)

Оприщенко А.А. (Донецк)

Редакционный совет

Балькова Л.А. (Саранск)

Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону)

Вакуленко И.П. (Донецк)

Городник Г.А. (Донецк)

Григоренко А.П. (Белгород)

Крутиков Е.С. (Симферополь)

Кулемзина Т.В. (Донецк)

Лазаренко В.А. (Курск)

Максюков С.Ю. (Ростов-на-Дону)

Мамаева Е.В. (Казань)

Мухин И.В. (Донецк)

Обедин А.Н. (Ставрополь)

Прилуцкий А.С. (Донецк)

Слепушкин В.Д. (Владикавказ)

Тотиков В.З. (Владикавказ)

Усов В.Ю. (Томск)

Хараева З.Ф. (Нальчик)

Харченко В.В. (Курск)

Хмелевская И.Г. (Курск)

Шемонаев В.И. (Волгоград)

Шульгинова А.А. (Курск)

ISSN 1819-0464

Университетская Клиника

научно-практический журнал

University Clinic

scientific practical journal

№ 1 (50), 2024

Учредитель журнала

ФГБОУ ВО «Донецкий
государственный медицинский
университет имени М. Горького»

**Свидетельство о регистрации
средства массовой информации**

ПИ № ФС77-85473 от 17.07.2023 г.

Издатель журнала

ФГБОУ ВО «Донецкий
государственный медицинский
университет имени М. Горького»

Адрес редакции и издателя

283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16

Журнал зарегистрирован и индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, Index Copernicus International (ICI)

Рекомендовано к изданию

Ученым советом

ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ

Подписано в печать 11.03.2024

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

Содержание

<p>П.Н. Федуличев, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян, А.С. Клибэр ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА..... 5</p>	<p>Е.С. Поважная, О.А. Бешуля, И.В. Пеклун, И.В. Зубенко, Я.И. Юрченко ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИТОТЕРАПИИ И ЛАЗЕРОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ..... 47</p>
<p>В.В. Бибик СТРУКТУРА МЫШЕЛКОВОГО ХРЯЩА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ ПО ЗАВЕРШЕНИИ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА ЛИБО ТАРТРАЗИНА..... 10</p>	<p>Э.А. Майлян, Ю.С. Вакуленко, Э.А. Гайдай, Я.П. Кириченко, Д.А. Обштырь, Д.А. Матросов, В.В. Ткаченко ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ..... 52</p>
<p>Г.А. Игнатенко, И.В. Сарбаш, Ю.Д. Костямин, В.В. Потапов, О.К. Зенин, Н.А. Дашкина МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ..... 16</p>	<p>А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, М.С. Кишеня, А.И. Кисс, Д.М. Куприч, С.А. Паршиков ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА G-634С ГЕНА VEGFA НА ПОКАЗАТЕЛИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СУБДУРАЛЬНОЙ ГЕМАТОМОЙ..... 57</p>
<p>О.А. Бешуля, А.И. Кулиш, Н.Н. Бондаренко, И.И. Пацкань, Д.Н. Воробьев, А.А. Кошелев, К.Н. Непочатый ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕЛЕЗЕНКИ У ЛИЦ ПЕРВОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА В ГЕНДЕРНОМ АСПЕКТЕ..... 25</p>	<p>Е.Р. Балацкий, В.О. Демчук ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПИЛОНИДАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ..... 62</p>
<p>П.Н. Федуличев, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян, Н.А. Жильцов ЦИТОКИНЫ СУПЕРСЕМЕЙСТВА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ 30</p>	<p>Ю.И. Коценко ПРИОННЫЕ БЕЛКИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ, КЛИНИКО-ПАТОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ..... 67</p>
<p>Т.Л. Ряполова, А.А. Бойченко, О.Г. Токарева, К.С. Дрингаль ВЛИЯНИЕ ЖИЗНЕСТОЙКОСТИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ НА ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ СТУДЕНТОВ ПЕРВОГО КУРСА МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА 36</p>	<p>М.В. Вологина, К.А. Киба, В.И. Шемонаев ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КИНЕЗИОТЕЙПОВ У ПАЦИЕНТОВ С БРУКСИЗМОМ 77</p>
<p>Е.В. Хомутов, М.С. Кишеня, А.И. Кисс, Д.А. Иващенко, И.М. Гандак МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА..... 43</p>	<p>В.В. Медведева, Г.В. Котлубей, А.Ф. Смирнова, В.В. Сафонова, В.С. Шевченко ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ..... 81</p>

УДК 616.728.3-002+612.017.1:618.173-053.87

П.Н. Федуличев², Н.А. Резниченко², Э.А. Майлян¹, А.С. Клибэр¹¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк²Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки, Симферополь

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

В настоящее время остеоартрит (ОА) рассматривается как хроническое дегенеративное заболевание суставов, которое сопровождается деструктивными изменениями суставного хряща и субхондральной кости. ОА является широко распространенной патологией костно-мышечной системы, для которой характерны отек, болевой синдром и функциональная недостаточность сустава. Нарушение функции сустава неизбежно приводит к снижению качества жизни и инвалидности.

Заболеваемость ОА неуклонно растет и уже сейчас среди лиц пенсионного возраста частота выявления данной патологии достигает 33,2% [1]. Причем одними из наиболее часто поражаемых при заболевании являются коленные суставы [2]. Остеоартрит коленных суставов (гонартрит) сопряжен с существенным снижением трудоспособности и социальной адаптации, нарушением психологического состояния пациентов.

ОА характеризуется необратимыми дегенеративными изменениями сустава, а попытки использовать методы регенерации хряща по-прежнему сталкиваются с серьезной проблемой, которая, в первую очередь, обусловлена ограниченной регенеративной способностью хрящевой ткани. Поэтому патогенетическая терапия направлена на замедление прогрессирования заболевания. Не менее важно и поддержание качества жизни пациента с гонартритом, что обеспечивается облегчением симптомов заболевания, в том числе путем уменьшения болевых ощущений. Несмотря на значительные достижения последних лет в изучении патогенеза ОА, в разработке новых подходов в лечении заболевания и появлении терапевтических средств, тем не менее на данный момент не существует методов терапии, которые могли бы эффективно остановить патологический процесс и дальнейшее повреждение тканей сустава или могли бы успешно устранять любые из уже развившихся структурных нарушений хряще-

вой ткани [3]. Использование же методов эндопротезирования суставов при ОА может иметь негативные последствия, в частности инфекционные осложнения и фиброз [4]. Кроме того, хирургическое вмешательство является рискованной и дорогостоящей альтернативой консервативной терапии, а срок службы протезов ограничен.

Исходя из крайне высоких показателей распространенности ОА, а также отсутствия терапии, обеспечивающей структурно-функциональное восстановление суставов, в настоящее время востребованы новые инновационные подходы в лечении, которые должны основываться на глубоком понимании патогенеза заболевания. При этом необходимо учитывать, что ОА относится к группе заболеваний (остеопороз, атеросклероз и др.), в основе которых лежит воспаление низкой степени выраженности, обусловленное реакцией иммунной системы с развитием дисбаланса про- и противовоспалительных медиаторов [5-9]. Поэтому при вышеуказанных патологических состояниях, в том числе и при остеоартрите, актуальным является изучение молекулярных особенностей иммунных нарушений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить системную продукцию интерлейкинов (IL) -1 β , -4, -6, -8, -10 и -17A у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Согласно разработанного дизайна (типа «случай-контроль»), в работу были отобраны 155 женщин постменопаузального возраста с клинико-инструментальным подтвержденным первичным остеоартритом коленных суставов. Они вошли в основную группу. 250 женщин без

заболеваний опорно-двигательного аппарата составили контрольную группу.

При выполнении работы руководствовались критериями включения и не включения в исследование. Критерии включения в основную группу: женский пол, постменопауза, остеоартрит коленных суставов, письменное добровольное информированное согласие. Критерии включения в контрольную группу: женский пол, постменопауза, отсутствие заболеваний суставов, письменное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: мужской пол, травмы суставов, заболевания эндокринной и иммунной систем, ревматическая, психическая, онкологическая и гематологическая патология, острые или хронические воспалительные заболевания.

Показатели медианы и интерквартильного размаха возраста обследованных женщин и длительности постменопаузы, представленные в таблице 1, свидетельствуют об отсутствии различий двух выделенных групп по указанным характеристикам.

У всех женщин определяли в сыворотке крови концентрации IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-17A. Для этого использовали иммуноферментные тест-системы производства «Вектор-Бест» (РФ) и «eBiosciences» (США). Чувствительность использованных реагентов для определения концентраций IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-17A составила соответственно 1,0 пг/мл, 0,4 пг/мл, 0,5 пг/мл, 2,0 пг/мл, 1,0 пг/мл, 0,5 пг/мл. Диапазон измерений для IL-1 β был в пределах 0-250

пг/мл, для IL-4 – 0-100 пг/мл, для IL-6 – 0-300 пг/мл, для IL-8 – 0-250 пг/мл, для IL-10 – 0-500 пг/мл, для IL-17A – 1,6-100 пг/мл.

Отсутствие нормального распределения большинства количественных признаков обусловило использование непараметрических методов статистики. Для описания изученных показателей применяли медиану и квартили (Ме [Q1; Q3]). Анализ различий между двумя группами женщин по уровням цитокинов проводили с использованием U-теста Манна-Уитни. Для оценки связей между медиаторами межклеточного взаимодействия использовали ранговую корреляцию Спирмена (rs). Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты выполненного исследования цитокинов в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов представлены в таблице 2. В основной группе не было обнаружено нарушения системной продукции таких противовоспалительных цитокинов, как IL-4 ($p=0,532$) и IL-10 ($p=0,117$).

Между тем, основная и контрольная группа различались показателями в сыворотке крови провоспалительных цитокинов. Так, наличие ОА коленных суставов характеризовалось увеличением в 1,7 раза секреции IL-1 β ($p < 0,001$). При ОА также существенно (в 3,1 раза) была увеличена концентрация IL-6 ($p < 0,001$). Кроме того, статистический анализ показал нарастание при го-

Таблица 1. Показатели возраста и длительности постменопаузы у женщин с ОА коленных суставов (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная группа (n = 250)	Основная группа (n = 155)	P
Возраст, лет	62,0 [57,0; 69,0]	61,0 [56,0; 68,0]	0,598
Длительность постменопаузы, лет	14,0 [7,0; 20,0]	12,0 [6,0; 19,0]	0,114

Таблица 2. Результаты исследования цитокинов в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная группа (n = 250)	Основная группа (n = 155)	P
IL-1 β , пг/мл	2,6 [1,5; 4,1]	4,3 [1,8; 10,1]	<0,001
IL-4, пг/мл	2,2 [0,8; 3,3]	2,4 [0,4; 3,9]	0,535
IL-6, пг/мл	1,7 [0,1; 6,2]	5,2 [1,0; 14,5]	<0,001
IL-8, пг/мл	7,8 [4,6; 13,3]	11,0 [4,2; 21,3]	0,009
IL-10, пг/мл	4,2 [2,0; 8,5]	4,9 [2,6; 10,7]	0,117
IL-17A, пг/мл	3,0 [0,5; 6,6]	4,1 [1,4; 8,1]	0,020

нартрите уровней IL-8 (в 1,4 раза; $p=0,009$) и IL-17A (в 1,4 раза; $p=0,020$).

Корреляционный анализ между цитокинами был выполнен отдельно как в контрольной группе, так и среди пациентов с ОА коленных суставов. У женщин без патологии суставов было установлено всего 2 корреляционные связи. Значения провоспалительного цитокина IL-6 имели положительные ассоциации с другими провоспалительными медиаторами – интерлейкинами IL-1 β ($rs=0,169$; $p<0,05$) и IL-17A ($rs=0,292$; $p<0,05$).

В группе женщин с ОА коленных суставов между изучаемыми цитокинами было установлено 6 корреляционных связей. Значения IL-1 β имели прямую корреляцию с показателями IL-6 ($rs=0,233$; $p<0,05$), IL-8 ($rs=0,187$; $p<0,05$) и IL-17A ($rs=0,224$; $p<0,05$). Для IL-6 была характерна связь не только с IL-1 β , но и с IL-8 ($rs=0,256$; $p<0,05$) и IL-17A ($rs=0,284$; $p<0,05$). Кроме того, была выявлена положительная ассоциация между уровнями IL-8 и IL-17A ($rs=0,251$; $p<0,05$).

Таким образом, при выполнении исследования установлено значительное увеличение системной продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A) у женщин постменопаузального возраста, имеющих остеоартрит коленных суставов ($p<0,05$). При этом выработка противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) оставалась на уровне контрольных значений ($p>0,05$). Необходимо отметить, что корреляционный анализ показал наличие ассоциаций только между провоспалительными цитокинами и все эти корреляции были положительными. Причем в группе здоровых женщин было выявлено всего 2 ассоциации, тогда как среди пациентов основной группы – 6.

Полученные нами результаты согласуются с большинством литературных данных, которые свидетельствуют о том, что у больных ОА наряду с развитием локального воспаления отмечается и системный хронический воспалительный процесс, который сопровождается нарастанием сывороточных концентраций воспалительных цитокинов. Так, при обследовании 135 женщин и 49 мужчин различных возрастных групп, имеющих первичный ОА, было установлено повышение сывороточных уровней IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) [10]. Причем, наряду с этим авторы исследования обнаружили и увеличение сывороточных концентраций противовоспалительного цитокина IL-10.

В других работах было отмечено нарастание в сыворотке крови при гонартрозе только IL-1 β и TNF- α , тогда как значения IL-6 оставались в пределах нормы [11, 12]. Обращает внимание факт более выраженного увеличения в сыворот-

ке крови уровней как провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α , так и противовоспалительных IL-4 и IL-10 у пациентов с коксартрозом [13].

Полученные нами результаты, а также данные других авторов свидетельствуют о важной роли гиперпродукции провоспалительных цитокинов в патогенезе ОА. Все изученные нами провоспалительные интерлейкины (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A) участвуют в инициации патологического процесса и интенсивности развития ОА коленного сустава [3, 14, 15]. Установлено, что воспаление низкой степени выраженности, обусловленное вышеуказанными цитокинами, приводит к дисбалансу между анаболическими и катаболическими процессами, происходящими в суставе. Сложная сеть цитокинов, регулирующих эти процессы и клеточную коммуникацию, играет центральную роль в развитии и прогрессировании остеоартрита.

Нами обнаружено увеличение системной продукции всех изученных нами провоспалительных интерлейкинов. А выявленная между их уровнями положительная корреляционная связь подтверждает факт системного взаимосвязанного усиления их образования при ОА. Следует учитывать, что в нормальных условиях увеличение провоспалительного потенциала должно сопровождаться ответной реакцией защитных факторов – повышение выработки противовоспалительных цитокинов, чего в нашей работе мы не зарегистрировали. Это согласуется с утверждением, что в этиопатогенезе ОА важное значение имеют нарушения регуляторных механизмов, снижение супрессорных функций различных популяций лимфоцитов, которые реализуют свое регуляторное действие через противовоспалительные цитокины [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов характеризуются увеличением системной продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β ($p<0,001$), IL-6 ($p<0,001$), IL-8 ($p=0,009$) и IL-17A ($p=0,020$). При этом выработка противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) при гонартрозе остается на уровне контрольных значений ($p>0,05$). Корреляционный анализ свидетельствует о наличии положительных ассоциаций только между провоспалительными цитокинами. Установлено 2 корреляции в контрольной группе и 6 – среди женщин с ОА коленных суставов. Полученные результаты целесообразно учитывать при оказании специализированной медицинской помощи женщинам постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

П.Н. Федулечев², Н.А. Резниченко², Э.А. Майлян¹, А.С. Клибер¹

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

²Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки, Симферополь

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Цель работы. Изучить системную продукцию интерлейкинов (IL) -1 β , -4, -6, -8, -10 и -17A у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов. Материалы и методы. Обследовано 155 женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов (основная группа) и 250 женщин без заболеваний опорно-двигательного аппарата аналогичного возраста (контрольная группа). Результаты. Результаты исследования у женщин постменопаузального возраста сывороточных уровней цитокинов показали увеличение системной продукции при гонартрозе всех изученных провоспалительных медиаторов – IL-1 β (p<0,001), IL-6 (p<0,001), IL-8 (p=0,009) и IL-17A (p=0,020). Уровни же противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) при остеоартрите коленных суставов существенно не отличались от контрольных значений (p>0,05). Кроме того, вы-

полненный корреляционный анализ показал наличие положительных ассоциаций только между провоспалительными цитокинами: 2 корреляции в контрольной группе и 6 – среди женщин с остеоартритом коленных суставов. Заключение. Полученные данные свидетельствуют о наличии умеренного системного воспалительного процесса у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов со снижением функции регуляторных иммунных факторов. Особенности цитокинового баланса целесообразно учитывать при оказании специализированной медицинской помощи женщинам постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, остеоартрит, цитокины.

P.N. Fedulichev², N.A. Reznichenko², E.A. Maylyan¹, A.S. Kliber¹

¹FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

²S.I. Georgievsky Medical Institute of Vernadsky CFU, Simferopol

CYTOKINE STATUS IN KNEE OSTEOARTHRITIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Objective. To study the systemic production of interleukins (IL) -1 β , -4, -6, -8, -10 and -17A in postmenopausal women with knee osteoarthritis. Materials and methods. 155 postmenopausal women with knee osteoarthritis (main group) and 250 women without musculoskeletal diseases of the same age (control group) were examined. Results. The results of a study of serum levels of cytokines in postmenopausal women showed an increase in systemic production during gonarthrosis of all studied pro-inflammatory mediators - IL-1 β (p<0.001), IL-6 (p<0.001), IL-8 (p=0.009) and IL-17A (p=0.020). The levels of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in knee osteoarthritis did not differ significantly from control val-

ues (p>0.05). In addition, the correlation analysis performed showed the presence of positive associations only between proinflammatory cytokines: 2 correlations in the control group and 6 among women with knee osteoarthritis. Conclusion. The data obtained indicate the presence of a moderate systemic inflammatory process in postmenopausal women with knee osteoarthritis with a decrease in the function of regulatory immune factors. It is advisable to take into account the features of the cytokine balance when providing specialized medical care to postmenopausal women with knee osteoarthritis.

Key words: women, postmenopause, osteoarthritis, cytokines.

ЛИТЕРАТУРА

- Зборовская И.А., Мозговая Е.Э., Бедина С.А. и др. Остеоартроз – современный взгляд на лечение. Лекарственный вестник. 2019; 4: 7-15.
- Wang M.N., Liu L., Zhao L.P. et al. Research of inflammatory factors and signaling pathways in knee osteoarthritis. Zhongguo Gu Shang. 2020; 33 (4): 388-92. doi: 10.12200/j.issn.1003-0034.2020.04.020.
- Grässel S., Zaucke F., Madry H. Osteoarthritis: Novel Molecular Mechanisms Increase Our Understanding of the Disease Pathology. J Clin Med. 2021; 10 (9): 1938. doi: 10.3390/jcm10091938
- Jiang W., Chen H., Lin Y et al. Mechanical stress abnormalities promote chondrocyte senescence – The pathogenesis of knee osteoarthritis. Biomed Pharmacother. 2023; 167:

REFERENCES

- Zborovskaya I.A., Mozgovaya E.E., Bedina S.A. i dr. Osteoartroz – sovremennyy vzglyad na lechenie. Lekarstvennyi vestnik. 2019; 4: 7-15 (in Russian).
- Wang M.N., Liu L., Zhao L.P. et al. Research of inflammatory factors and signaling pathways in knee osteoarthritis. Zhongguo Gu Shang. 2020; 33 (4): 388-92. doi: 10.12200/j.issn.1003-0034.2020.04.020.
- Grässel S., Zaucke F., Madry H. Osteoarthritis: Novel Molecular Mechanisms Increase Our Understanding of the Disease Pathology. J Clin Med. 2021; 10 (9): 1938. doi: 10.3390/jcm10091938
- Jiang W., Chen H., Lin Y et al. Mechanical stress abnormalities promote chondrocyte senescence – The pathogenesis of knee osteoarthritis. Biomed Pharmacother. 2023; 167:

115552. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115552
5. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы: монография. Чита: ЗабГУ; 2021. 231.
 6. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе. Медико-социальные проблемы семьи. 2018; (1): 41-48.
 7. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018; 8 (1): 36-42.
 8. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Риск постменопаузального остеопороза и уровни цитокинов в зависимости от полиморфизма rs2234693 гена ESR1. Забайкальский медицинский вестник. 2018; (1): 45-51.
 9. Liu S., Deng Z., Chen K. et al. Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review). Mol Med Rep. 2022; 25 (3): 99. doi: 10.3892/mmr.2022.12615.
 10. Цвингер С.М., Говорин А.В., Караченова А.М. Особенности цитокинового баланса у больных остеоартрозом и атеросклерозом. Сибирское медицинское обозрение. 2020; (6): 70-74. doi: 10.20333/2500136-2020-6-70-74
 11. Белова С.В., Gladkova E.V., Zubavlenko R.A., Ульянов В.Ю. Системные проявления первичного остеоартроза коленных суставов у пациентов на ранней стадии его развития. Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2021; 2 (50): 71-78. doi: 10.20340/vmirvz.2021.2.CLIN.5
 12. Gladkova E.V., Ульянов В.Ю., Норкин И.А. Системные особенности клеточного иммунитета и процессы ремоделирования субхондральной кости при ранних проявлениях идиопатического гонартроза, сопровождающегося синовитом. ПОЛИТРАВМА. 2023; 2: 74-82.
 13. Мироманов А.М., Забелло Т.В., Мироманова Н.А. Влияние полиморфизма генов IL4-589C>T, FCGR2A-166-His>Arg, DEFB1-20G>A, DEFB1-52G>A на содержание TNF α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 у пациентов с первичным остеоартрозом тазобедренных суставов. Медицинская иммунология. 2020; 22 (5): 1009-1016. doi: 10.15789/1563-0625-EOI-2034
 14. Molnar V., Matišić V., Kodvanj I. et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021; 22 (17): 9208. doi: 10.3390/ijms22179208.
 15. Wang T., He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. Cytokine Growth Factor Rev. 2018; 44: 38-50. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.10.002.
 16. Motta F., Barone E., Sica A., Selmi C. Inflammaging and Osteoarthritis. Clin Rev Allergy Immunol. 2023; 64 (2): 222-238. doi: 10.1007/s12016-022-08941-1.
 5. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaya A.V. i dr. Vliyanie zagryazneniya okruzhayushchei sredy na sostoyanie zdorov'ya naseleniya: vzaimosvyaz' diselementoza s razlichnoi patologiei serdечно-sosudistoi sistemy: monografiya. Chita: ZabGU; 2021. 231 (in Russian).
 6. Mailyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Urovni gormonov i markerov kostnogo obmena pri postmenopauzal'nom osteoporoze. Mediko-sotsial'nye problemy sem'i. 2018; (1): 41-48 (in Russian).
 7. Mailyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. Syvoro-tochnye urovni tsitokinov pri postmenopauzal'nom osteoporoze. Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny. 2018; 8 (1): 36-42 (in Russian).
 8. Mailyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Risk postmenopauzal'nogo osteoporoza i urovni tsitokinov v zavisimosti ot polimorfizma rs2234693 gena ESR1. Zabaikal'skii meditsinskii vestnik. 2018; (1): 45-51 (in Russian).
 9. Liu S., Deng Z., Chen K. et al. Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review). Mol Med Rep. 2022; 25 (3): 99. doi: 10.3892/mmr.2022.12615.
 10. Tsvinger S.M., Govorin A.V., Karachenova A.M. Osobennosti tsitokinovogo balansa u bol'nykh osteoartrozom i aterosklerozom. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2020; (6): 70-74 (in Russian). doi: 10.20333/2500136-2020-6-70-74
 11. Belova S.V., Gladkova E.V., Zubavlenko R.A., Ul'yanov V.Yu. Sistemnye proyavleniya pervichnogo osteoartroza kolennykh sustavov u patsientov na rannei stadii ego razvitiya. Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz». Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e. 2021; 2 (50): 71-78 (in Russian). doi: 10.20340/vmirvz.2021.2.CLIN.5
 12. Gladkova E.V., Ul'yanov V.Yu., Norkin I.A. Sistemnye osobennosti kletochnoho immuniteta i protsessy remodelirovaniya subkhondral'noi kosti pri rannikh proyavleniyakh idiopaticheskogo gonartroza, soprovozhdayushchegosya sinoviiom. POLITRAVMA. 2023; 2: 74-82 (in Russian).
 13. Miromanov A.M., Zabello T.V., Miromanova N.A. Vliyanie polimorfizma genov IL4-589S>T, FCGR2A-166His>Arg, DEFB1-20G>A, DEFB1-52G>A na sodержanie TNF α , IL-1 β , IL-4 i IL-10 u patsientov s pervichnym osteoartrozom tazobedrennykh sustavov. Meditsinskaya immunologiya. 2020; 22 (5): 1009-1016 (in Russian). doi: 10.15789/1563-0625-EOI-2034
 14. Molnar V., Matišić V., Kodvanj I. et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021; 22 (17): 9208. doi: 10.3390/ijms22179208.
 15. Wang T., He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. Cytokine Growth Factor Rev. 2018; 44: 38-50. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.10.002.
 16. Motta F., Barone E., Sica A., Selmi C. Inflammaging and Osteoarthritis. Clin Rev Allergy Immunol. 2023; 64 (2): 222-238. doi: 10.1007/s12016-022-08941-1.

УДК 519.443:[613.648.4+613.37

В.В. Бибик

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ, Луганск

СТРУКТУРА МЫШЦЕЛКОВОГО ХРЯЩА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ ПО ЗАВЕРШЕНИИ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА ЛИБО ТАРТРАЗИНА

В настоящее время появляется все больше сведений о том, что синтетические химические вещества, используемые в качестве пищевых добавок, могут оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье человека. Доказано, что такие проблемы, как астма, синдром дефицита внимания и гиперактивности, некоторые кардиологические и онкологические заболевания, ожирение и многие другие, могут быть вызваны использованием пищевых красителей и консервантов [13]. Также, некоторые из пищевых добавок могут нарушать гормональный баланс и влиять на рост и развитие организма [14].

Имеются сведения о негативном влиянии длительного употребления бензоата натрия и тартразина на морфогенез костной и эндокринной систем [7-9]. Также имеются единичные сведения о том, что после длительного применения натрия бензоата либо тартразина угнетаются ростовые процессы нижней челюсти [1, 2]. При этом изменения челюстных костей неминуемо ведут к адентии, что негативно сказывается на качестве жизни [10, 12].

Поскольку длительное употребление натрия бензоата и тартразина негативно сказывается на состоянии костной системы, в этих условиях увеличивается риск развития низкоэнергетических переломов [7]. При повреждении даже одной из костей для обеспечения остеорепарации организм в целом отвечает комплексом реакций со стороны практически всех органов и систем [4, 11]. Достаточно подробно изучены морфологические реакции в ответ на перелом и со стороны зубо-челюстной системы [5]. Однако сведений о морфологической реакции зубо-челюстной системы в ответ на повреждение одной из костей скелета у биологических объектов длительно употреблявших высокие дозы красителей и консервантов в доступной литературе нет.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить изменения структуры мышечковых хрящей нижней челюсти у белых крыс после нанесения дефекта большеберцовых костей по завершении 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент был проведен на 210 белых крысах-самцах с исходной массой тела 200-210 г, распределенных на группы: группу КБК составили контрольные животные; группу ДБК – крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,0 мм в проксимальном метадиафизе большеберцовых костей, группы НБ1000 и ТТ31500 – крысы, которым внутривенно вводили 1 мл натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки либо 1 мл тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки; группы НБ1000Д и ТТ31500Д – крысы, которым наносили дефект большеберцовых костей по окончании затравки бензоатом натрия либо тартразином.

Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток, что соответствует стадиям формирования костного регенерата [3]. По окончании сроков эксперимента крыс эвтаназировали под эфирным наркозом, выделяли нижнюю челюсть и отделяли мышечковый отросток ветви. Выделенные фрагменты фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали 5% раствором муравьиной кислоты, обезжировали в спиртах возрастающей крепости, а затем заливали в парафин. Готовили гистологические срезы толщиной 4-6 мкм, изготовленные на микротоме МС-2, которые окрашивали гематоксилин-эозином. Программа морфометрии включала в себя измерение общей ширины мышечковых хрящей и ширины его отдельных

© В.В. Бибик, 2024

© Университетская Клиника, 2024

зон: покоя, пролиферации, гипертрофического хряща, эрозивной зоны и зоны субхондрального остеогенеза. В зоне субхондрального остеогенеза определяли содержание первичной спонгиозы и количество остеобластов [6].

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ. Использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонфферони; статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Внутрижелудочное введение подопытным животных бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразина 1500 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось угнетением костеобразовательной активности мышечелковых хрящей.

Общая ширина мышечелкового хряща в группе НВ1000 с 3 по 24 сутки эксперимента была меньше значений группы КБК на 6,33%, 5,68%, 4,73% и 3,49%. С 3 по 24 сутки после окончания заправки бензоатом натрия ширина зоны покоя отставала от значений группы КБК на 5,38%, 5,79%, 4,77% и 3,50%, ширина зоны эрозии – на 5,54%, 4,45%, 3,76% и 3,55%, а ширина зоны субхондрального остеогенеза – на 8,36%, 7,25%, 6,65% и 5,76%. Ширина зон пролиферации и гипертрофического хряща отставала от значений группы КБК с 3 по 15 сутки периода реадaptации – на 8,00%, 7,13% и 6,00%, и на 5,80%, 4,99% и 3,91%.

При этом в зоне субхондрального остеогенеза количество первичной спонгиозы и остеобластов отставали от значений группы КБК с 3 по 24 сутки периода реадaptации на 6,74%, 6,51%, 5,61% и 4,81%, и на 7,10%, 6,77%, 5,41% и 4,47% соответственно.

В группе ТТ31500 с 3 по 45 сутки периода реадaptации общая ширина мышечелкового хряща нижней челюсти была меньше значений группы КБК на 9,11%, 8,86%, 7,37%, 5,79% и 3,75%, ширина зоны пролиферации – на 10,82%, 10,41%, 7,67%, 4,80% и 4,04%, а ширина зоны субхондрального остеогенеза – на 11,26%, 11,05%, 10,42%, 8,42% и 5,78%. С 3 по 24 сутки периода реадaptации от значений группы КБК отставали также ширина зоны покоя – на 8,98%, 8,79%, 7,98% и 5,93%, ширина зоны гипертрофического хряща – на 8,28%, 8,43%, 6,71% и 5,59%, а также ширина зоны эрозии – на 7,80%, 7,74%, 5,45% и 4,99% соответственно. Также, во все сроки периода реадaptации удельное количество первичной спонгиозы и количество остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза оставались меньше значений группы КБК на 8,63%, 8,46%,

7,70%, 6,56% и 4,65%, а также на 10,46%, 10,47%, 9,01%, 7,17% и 4,96%.

Общая ширина мышечелкового хряща нижней челюсти у животных группы ДБК с 10 по 45 сутки после операции была меньше значений группы КБК на 4,70%, 6,82%, 7,78% и 5,05%. В тот же период, с 10 по 45 сутки после операции, меньше значений группы КБК были: ширина зоны покоя – на 3,21%, 5,77%, 7,28% и 3,82%, ширина зоны пролиферации – на 5,35%, 7,53%, 7,36% и 4,23%, ширина зоны гипертрофического хряща – на 5,02%, 7,12%, 8,08% и 5,64%, и ширина зоны эрозии – на 4,15%, 5,72%, 7,12% и 4,77%.

При этом ширина зоны субхондрального остеогенеза с 3 по 45 сутки после операции была меньше значений группы КБК на 5,60%, 6,32%, 8,36%, 9,18% и 6,91%, а удельное количество первичной спонгиозы и остеобластов в ней – на 4,42%, 5,61%, 6,74%, 8,65% и 5,98%, а также на 4,75%, 6,00%, 7,60%, 9,63% и 6,16% соответственно.

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением нарушения структурно-функционального состояния мышечелковых хрящей нижней челюсти.

Общая ширина мышечелкового хряща нижней челюсти животных группы НВ1000Д была меньше значений группы НВ1000 с 10 по 45 сутки после операции на 4,28%, 7,05%, 8,81% и 4,69%. Это происходило за счет сужения всех его зон: с 10 по 45 сутки периода реадaptации ширина зоны пролиферации была меньше значений группы НВ1000 на 5,41%, 8,18%, 12,41% и 6,39%, ширина зоны гипертрофического хряща – на 5,01%, 7,86%, 8,95% и 4,86%, ширина зоны эрозии – на 5,18%, 6,01%, 7,94% и 5,66%, а ширина зоны субхондрального остеогенеза – на 4,13%, 7,80%, 10,50% и 7,46%. Ширина зоны покоя была меньше значений группы НВ1000 к 15 и 24 суткам периода реадaptации на 5,31% и 5,65%.

Наконец, в зоне субхондрального остеогенеза количество остеобластов на единицу площади с 10 по 45 сутки после операции было меньше значений группы НВ1000 на 4,95%, 8,75%, 10,39% и 7,12%, а количество первичной спонгиозы с 15 по 45 сутки – на 6,64%, 10,06% и 7,94%.

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось значительным усугублением нарушения структурно-функционального состояния мышечелковых хрящей нижней челюсти.

Общая ширина мышечелкового хряща нижней челюсти животных группы ТТ31500Д была меньше значений группы ТТ31500 с 15 по 45

сутки после операции на 5,54%, 7,85% и 6,38%. Преимущественно это происходило за счет того, что ширина зоны пролиферации с 10 по 45 сутки периода реадaptации была меньше значений группы ТТ31500 на 4,77%, 7,28%, 11,86% и 7,70%, а ширина зоны субхондрального остеогенеза с 15 по 45 сутки – на 4,44%, 9,55% и 8,25%. Также, с 15 по 45 сутки периода реадaptации меньше значений группы ТТ31500 были: ширина зоны покоя – на 4,19%, 4,45% и 4,89%, ширина зоны гипертрофического хряща – на 6,03%, 7,89% и 6,35%, и ширина зоны эрозии – на 5,42%, 7,15% и 5,80%.

Также, с 15 по 45 сутки после операции количество первичной спонгиозы в зоне субхондрального остеогенеза было меньше значений группы ТТ31500 на 4,81%, 9,45% и 8,73%, а количество остеобластов на единицу площади – на 6,73%, 8,73% и 8,70%.

Из полученных данных следует, что внутрижелудочное введение бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразина в дозе 1500 мг/кг/массы в течение 60 суток сопровождается угнетением костеобразовательной функции мышечловых хрящей нижней челюсти, которое максимально выражено на 3 сутки по окончании заправки, а затем постепенно восстанавливается. После введения бензоата натрия с 24 суток эксперимента статистически значимые отличия от группы КБК не регистрируются, а после введения тартразина сохраняются статистически значимые отличия большинства показателей гистоморфометрии мышечловых хрящей от значений группы КБК.

Оба вышеуказанных препарата вызывают прямое повреждение молекулы ДНК митохондрий, что ведет к нарушению синтеза АТФ в клетках организма [15] и, вероятно, в хондробластах мышечловых хрящей, что сопровождается нарушением их структуры.

В то же время тартразин выступает еще и как хелатообразующий агент с молекулами меди, цинка и марганца [15], а следовательно связывает их. Указанные микроэлементы выступают как кофакторы различных ферментов и энергетических циклов. В результате их недостаток также может негативно сказываться на морфофункциональной активности хондробластов мышечловых хрящей нижней челюсти.

Нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось угнетением костеобразовательной функции мышечлового хряща нижних челюстей уже с 3 суток после операции. Угнете-

ние костеобразовательной функции мышечлового хряща нижней челюсти у крыс группы ДБК достигало максимума к 24 суткам после операции, затем постепенно восстанавливалось, но и к 45 суткам сохранялось статистически значимое отличие с аналогичными показателями группы КБК.

Нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением угнетения морфо-функционального состояния мышечловых хрящей нижней челюсти с 10 суток по окончании заправки. К 45 суткам после операции отставание большинства показателей гистоморфометрии от значений группы НБ1000 все еще сохранялось. После заправки тартразином, как правило, отклонения достигали максимума к 24 суткам после операции, а затем намечалась тенденция к восстановлению. Но к 45 суткам после операции отставание большинства показателей гистоморфометрии мышечловых хрящей нижней челюсти от значений группы ТТ31500 все еще сохранялось.

Выводы

Внутрижелудочное введение бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразина в дозе 1500 мг/кг/массы в течение 60 суток сопровождается угнетением костеобразовательной активности мышечловых хрящей нижней челюсти. После введения тартразина выявленные изменения являются более выраженными и медленнее восстанавливаются. Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождается усугублением угнетения морфофункционального состояния мышечловых хрящей нижней челюсти с 10 суток по окончании заправки. После заправки бензоатом натрия к 45 суткам после операции отставание большинства показателей гистоморфометрии от значений группы НБ1000 все еще сохраняется. После заправки тартразином нарушения структурно-функционального состояния мышечловых хрящей нижней челюсти достигают максимума к 24 суткам после операции, а затем намечалась тенденция к восстановлению. Но к 45 суткам после операции отставание большинства показателей гистоморфометрии мышечловых хрящей нижней челюсти от значений группы ТТ31500 все еще сохранялось.

В.В. Бибик

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ, Луганск

СТРУКТУРА МЫШЦЕЛКОВОГО ХРЯЩА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ ПО ЗАВЕРШЕНИИ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА ЛИБО ТАРТРАЗИНА

Цель исследования: установить изменения структуры мышечелковых хрящей нижней челюсти у белых крыс после нанесения дефекта большеберцовых костей по завершении 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина. Материал и методы. 210 белых лабораторных крыс-самцов с исходной массой тела 200-210 г были распределены на группы: 1-ю группу – контроль; 2-ю и 3-ю группы – крысы, которым внутривентриально вводили 1 мл бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки либо 1 мл тиотриазолина в дозе 1500 мг/кг/сутки; 4-ю группу – крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,0 мм в проксимальном метадиафизе большеберцовых костей, и 5-6-ю группы – которым наносили дефект большеберцовых костей по окончании затравки бензоатом натрия либо тартразином. Выделяли нижнюю челюсть, отделяли мышечелковый отросток и проводили гистоморфометрии срезов мышечелкового хряща, окрашенных гематоксилин-эозином. Результаты. Внутривентриальное введение бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождается угнетением костеобразовательной активности мышечелковых хрящей нижней челюсти. После введения тартразина выявленные изменения являются более выраженными и медленнее восстанавливаются. Нанесение дефекта в

большеберцовых костях после 60-суточного введения бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождается усугублением угнетения морфо-функционального состояния мышечелковых хрящей нижней челюсти с 10 суток по окончании затравки. После затравки бензоатом натрия к 45 суткам после операции отставание большинства показателей гистоморфометрии от значений 2-й группы все еще сохраняется. После затравки тартразином нарушения структурно-функционального состояния мышечелковых хрящей нижней челюсти достигают максимума к 24 суткам после операции, а затем намечалась тенденция к восстановлению. Но к 45 суткам после операции отставание большинства показателей гистоморфометрии мышечелковых хрящей нижней челюсти от значений 3-й группы все еще сохранялось. Заключение: Длительное применение натрия бензоата либо тартразина сопровождается нарушением структуры мышечелковых хрящей нижней челюсти. Повреждение большеберцовых костей после затравки натрия бензоатом либо тартразином сопровождается усугублением нарушения структуры мышечелковых хрящей нижней челюсти.

Ключевые слова: крысы, костный дефект, бензоат натрия, тартразин, нижняя челюсть, мышечелковый хрящ.

V.V. Bibik

FSBEI HE «Saint Luka Lugansk State Medical University» MOH Russia, Lugansk

STRUCTURE OF THE CONDYLAR CARTILAGE OF THE MANDIBLE IN WHITE RATS AFTER A DEFECT IN THE TIBIA BONES AT THE COMPLETION OF A 60-DAY ADMINISTRATION OF SODIUM BENZOATE OR TARTRAZINE

Aim of the study: to establish changes of the structure of the condylar cartilages of the lower jaw in white rats in white rats after causing a defect in the tibia at the end of a 60-day administration of sodium benzoate or tartrazine. Material and methods. 210 white rats with an initial body weight of 200-210 g were divided into groups: group 1 – control animals; groups 2-3- rats that were injected intragastrically with 1 ml of NB at a dose of 1000 mg/kg/day or 1 ml of TTZ at a dose of 1500 mg/kg/day; group 4 – rats that received a through defect with a diameter of 2.0 mm in the proximal metadiaphysis of the tibia, and groups 5-6 – which received a defect in the tibia after priming with sodium benzoate or tartrazine. The mandible was isolated, condylar process was separated and histomorphometry was performed on sections of condylar cartilage stained with hematoxylin-eosin. Results. Intragastric administration of sodium benzoate at a dose of 1000 mg/kg/day or tartrazine at a dose of 1500 mg/kg/day for 60 days is accompanied by inhibition of the bone-forming activity of the condylar cartilages of the lower jaw. After administration of tartrazine, the identified changes are more pronounced and recover more slowly. Causing a defect in the tibia after a 60-day ad-

ministration of sodium benzoate at a dose of 1000 mg/kg/day or tartrazine at a dose of 1500 mg/kg/day is accompanied by worsening inhibition of the morpho-functional state of the condylar cartilages of the lower jaw from 10 days after the end of the seeding. After priming with sodium benzoate, by 45 days after surgery, the lag of most histomorphometric indicators from the values of group 2 still persists. After priming with tartrazine, disturbances in the structural and functional state of the condylar cartilages of the lower jaw reach a maximum by 24 days after surgery, and then there is a tendency to recovery. But by 45 days after the operation, the lag of most histomorphometry indicators of the condylar cartilages of the lower jaw from the values of the 3rd group still persisted.

Conclusion: Long-term use of sodium benzoate or tartrazine is accompanied by a violation of the structure of the condylar cartilages of the mandible. Damage to the tibia after seeding with sodium benzoate or tartrazine is accompanied by worsening disruption of the structure of the condylar cartilages of the lower jaw.

Key words: rats, bone defect, sodium benzoate, tartrazine, mandible, condylar cartilage.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биби́к В.В. Рост и формообразование нижней челюсти у белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2022; 3: 90-94.
2. Биби́к В.В., Лузин В.И. Влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина на рост и формообразование нижних зубов у белых крыс. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2023; Т. 8, 1: 61-67.
3. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. Ортопедия, травматология и протезирование. 2006; 1: 77-84.
4. Лузин В.И., Ивченко В.К., Ивченко Д.В., Skorobogatov A.N., Lubenets A.A. Прочность плечевой кости при имплантации в большеберцовую кость гидроксиапатитного материала ОК-015. Травма. 2007; 8 (4): 387.
5. Лузин В.И., Морозов В.Н. Макро- и микроэлементный состав нижней челюсти половозрелых крыс при имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилапатита, насыщенного солями железа в различных концентрациях. Вестник проблем биологии и медицины. 2012; 3 (94): 145-149.
6. Лузин В.И., Морозов В.Н. Современные представления о морфо-функциональной организации нижней челюсти крыс. Український морфологічний альманах. 2011; 9 (4): 161-166.
7. Лукьянцева Г.В., Лузин В.И., Морозов В.Н. Влияние 60-дневного введения бензоата натрия на прочностные характеристики костей скелета белых крыс в период реадaptации. Травма. 2014; 15 (3): 30-32.
8. Морозов В.Н. Влияние 60-ти дневного введения тартразина в различных дозах на ультраструктуру фолликулярных клеток щитовидной железы крыс. Медицинская наука и образование Урала. 2022; 4 (112): 76-79.
9. Морозов В.Н., Лузин В.И., Морозова Е.Н., Тверской А.В., Шевченко Т.С., Коншина В.П. Влияние 60-ти дневного введения бензоата натрия и нанесения дефекта в большеберцовых костях крыс на ультраструктуру фолликулярных клеток щитовидной железы. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2021; 19 (4): 33-38.
10. Нуржанова С.С., Удочкина Л.А. Частичная вторичная адентия у мужчин и женщин зрелого и пожилого возраста г. Астрахани. Астраханский медицинский журнал. 2010; 5 (1): 74-80.
11. Соловьева И.В., Панкратьев А.А., Демьяненко Е.В., Биби́к В.В., Пашченко Н.А., Oberemok С.Е., Фролов И.Р. Функциональное состояние аденогипофиза, щитовидных и надпочечных желез после введения мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костно-керамического регенерата. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2022; 1 (169): 93-102.
12. Удочкина Л.А., Нуржанова С.С. Показатели частичной вторичной адентии у мужчин и женщин зрелого и пожилого возраста г. Астрахани. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2010; 5 (1): 437.
13. Amin K.A., Al-Shehri F.S. Toxicological and safety assessment of tartrazine as a synthetic food additive on health biomarkers: A review. African Journal of Biotechnology. 2018; 17 (6): 139-149. doi: 10.5897/AJB2017.16300
14. Raposa B., Pónusz R., Gerencsér G., Budán F., Gyöngyi Z., Tibold A., Hegyi D., Kiss I., Koller Á., Varjas T. Food addi-

REFERENCES

1. Bibik V.V. Rost i formoobrazovanie nizhnei chelyusti u belykh kryс pri nanesenii defekta v bol'shebortsovoi kosti posle 60-sutochnogo vvedeniya natriya benzoata libo tartrazina. Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova. 2022; 3: 90-94 (in Russian).
2. Bibik V.V., Luzin V.I. Vliyanie naneseniya defekta v bol'shebortsovoi kosti posle 60-sutochnogo vvedeniya natriya benzoata libo tartrazina na rost i formoobrazovanie nizhnikh zubov u belykh kryс. Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii. 2023; T. 8, 1: 61-67 (in Russian).
3. Korzh N.A., Dedukh N.V. Reparativnaya regeneratsiya kosti: sovremennyi vzglyad na problemu. Stadii regeneratsii. Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye. 2006; 1: 77-84 (in Russian).
4. Luzin V.I., Ivchenko V.K., Ivchenko D.V., Skorobogatov A.N., Lubenets A.A. Prochnost' plechevoi kosti pri implantatsii v bol'shebortsovuyu kost' gidroksiapatitnogo materiala OK-015. Travma. 2007; 8 (4): 387 (in Russian).
5. Luzin V.I., Morozov V.N. Makro- i mikroelementnyi sostav nizhnei chelyusti polovozrelykh kryс pri implantatsii v bol'shebortsovuyu kost' biogennoy gidroksilapatita, nasyshchennogo solyami zheleza v razlichnykh kontsentratsiyakh. Vestnik problem biologii i meditsiny. 2012; 3 (94): 145-149 (in Russian).
6. Luzin V.I., Morozov V.N. Sovremennyye predstavleniya o morfo-funktsional'noi organizatsii nizhnei chelyusti kryс. Ukraïns'kii morfologichnii al'manakh. 2011; 9 (4): 161-166 (in Russian).
7. Luk'yantseva G.V., Luzin V.I., Morozov V.N. Vliyanie 60-dnevnogo vvedeniya benzoata natriya na prochnostnyye kharakteristiki kostei skeleta belykh kryс v period readaptatsii. Travma. 2014; 15 (3): 30-32 (in Russian).
8. Morozov V.N. Vliyanie 60-ti dnevnogo vvedeniya tartrazina v razlichnykh dozakh na ul'trastrukturu follikulyarnykh kletok shchitovidnoi zhelezy kryс. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2022; 4 (112): 76-79 (in Russian).
9. Morozov V.N., Luzin V.I., Morozova E.N., Tverskoi A.V., Shevchenko T.S., Konshina V.P. Vliyanie 60-ti dnevnogo vvedeniya benzoata natriya i naneseniya defekta v bol'shebortsovykh kostyakh kryс na ul'trastrukturu follikulyarnykh kletok shchitovidnoi zhelezy. Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova. 2021; 19 (4): 33-38 (in Russian).
10. Nurzhanova S.S., Udochkina L.A. Chastichnaya vtorichnaya adentiya u muzhchin i zhenshchin zrelogo i pozhilogo vozrasta g. Astrakhani. Astrakhanskii meditsinskii zhurnal. 2010; 5 (1): 74-80 (in Russian).
11. Solov'eva I.V., Pankrat'ev A.A., Dem'yanenko E.V., Bibik V.V., Pashchenko N.A., Oberemok S.E., Frolov I.R. Funktsional'noe sostoyanie adenogipofiza, shchitovidnykh i nadpochechnykh zhelez posle vvedeniya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok na raznykh stadiyakh formirovaniya kostno-keramicheskogo regenerata. Problemy ekologicheskoi i meditsinskoi genetiki i klinicheskoi immunologii. 2022; 1 (169): 93-102 (in Russian).
12. Udochkina L.A., Nurzhanova S.S. Pokazateli chastichnoi vtorichnoi adentii u muzhchin i zhenshchin zrelogo i pozhilogo vozrasta g. Astrakhani. Zdorov'e – osnova cheloveche-skogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya. 2010; 5 (1): 437 (in Russian).
13. Amin K.A., Al-Shehri F.S. Toxicological and safety assessment of tartrazine as a synthetic food additive on health biomarkers: A review. African Journal of Biotechnology. 2018; 17 (6): 139-149. doi: 10.5897/AJB2017.16300
14. Raposa B., Pónusz R., Gerencsér G., Budán F., Gyöngyi Z., Tibold A., Hegyi D., Kiss I., Koller Á., Varjas T. Food addi-

- tives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tart-razine modify the expression of NFκB, GAD-D45α, and MAPK8 genes. *Physiol Int.* 2016; 103 (3): 334-343. doi: 10.1556/2060.103.2016.3.6
15. Visweswaran B., Krishnamoorthy G. Oxidative Stress by Tartrazine in the Testis of Wistar Rats. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences.* 2012; 2 (3): 44-49.
16. Zengin N., Yüzbaşıoğlu D., Unal F., Yılmaz S., Aksoy H. The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. *Food Chem. Toxicol.* 2011; 49 (4): 763-769. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.040
- tives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tart-razine modify the expression of NFκB, GAD-D45α, and MAPK8 genes. *Physiol Int.* 2016; 103 (3): 334-343. doi: 10.1556/2060.103.2016.3.6
15. Visweswaran B., Krishnamoorthy G. Oxidative Stress by Tartrazine in the Testis of Wistar Rats. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences.* 2012; 2 (3): 44-49.
16. Zengin N., Yüzbaşıoğlu D., Unal F., Yılmaz S., Aksoy H. The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. *Food Chem. Toxicol.* 2011; 49 (4): 763-769. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.040

УДК 616.079.7

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Сарбаш², Ю.Д. Костямин¹, В.В. Потапов¹, О.К. Зенин³, Н.А. Дашкина¹¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк²ГБУ ДНР «Республиканская клиническая больница имени М.И. Калинина», Донецк³ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза

МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Сердечно-сосудистые заболевания в экономически развитых странах на протяжении многих лет остаются серьезной проблемой современного здравоохранения, это связано с высокими показателями заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Лидирующее место среди причин смертности занимает ишемическая болезнь сердца [2, 3].

Раннее выявление дисфункции кардиореспираторной системы имеет особое значение в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Информативность данных исследований крайне важна как на ранних, так и поздних этапах развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Определение толерантности к физической нагрузке (ТФН) является одним из важнейших способов выявления дисфункции кардиореспираторной системы [4,5]. Также оценка ТФН является весомым предиктором рисков развития грозных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, что в свою очередь оказывает решающее значение для определения дальнейшей тактики лечения. В настоящее время определение ТФН сводится к определению величин:

- метаболического эквивалента (METs, Ед МЭ),
 - мощности максимальной нагрузки (W, Вт)
- [6].

В настоящее время представлены убедительные данные, свидетельствующие о связи максимально достигнутой величины METs с риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Также многие авторы считают, что одним из основных количественных показателей определения ТФН в настоящее время является расчет величины METs [8].

Именно поэтому мы остановились на детальном изучении величины показателя METs (Ед МЭ) в рамках определения ТФН у пациентов, которые требуют наиболее щадящего режима выполнения нагрузочных проб.

Для определения значений вышеназванных показателей применяются пробы с физической

нагрузкой, путем проведения тредмил-теста, велоэргометрии и лестничной пробы [9]. Каждый из этих методов имеет как преимущества перед другими, так и недостатки [9].

Поэтому на повестке дня стоит вопрос поиска простого и универсального метода оценки ТФН, включающего в себя все достоинства вышеперечисленных методов с отсутствием свойственным им недостатков.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать методику расчета универсального количественного показателя оценки ТФН с использованием наиболее физиологичных и доступных методов исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе кардиологического диспансера ГБУ ДНР «РКБ имени М.И. Калинина» в период 2021-2023 гг. В исследование были включены результаты нагрузочных проб 1024 человек в возрасте от 42 до 83 лет с различными сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет – 153, аутоиммунный тиреоидит – 71, ожирение – 307, синдром обструктивного апноэ сна – 102, бронхиальная астма – 27 и другие) с диагнозом ишемическая болезнь сердца, среди которых мужчин было 587, женщин – 437.

Критериями включения в исследования были пациенты с ишемической болезнью сердца, которая была верифицирована согласно рекомендациям Евразийской ассоциации кардиологов и Американской кардиологической ассоциации; характерными жалобами; данными анамнеза; данными объективного исследования (аускультация, перкуссия и пальпация); подписавшие осознанное согласие. Диагноз ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения был установлен на основе проведенной коронароан-

гиографии и пробы ЭКГ с нагрузкой (велоэргометрия, тредмилэргометрия, лестничная проба при холтеровском мониторировании ЭКГ).

Критериями исключения были пациенты с такими заболеваниями как: постоянная форма фибрилляции предсердий; декомпенсированный порок сердца; синдром слабости синусового узла; другие состояния здоровья, являющиеся противопоказанием для проведения нагрузочных проб [6].

Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами институционального и национального исследовательских комитетов, Хельсинкской декларацией 1964 года и последующими поправками к ней. Перед сбором клинических материалов от всех участников было получено информированное согласие.

Каждому пациенту проводились: диагностическая лестничная проба при холтеровском мониторировании ЭКГ, велоэргометрия. В обоих случаях ТФН оценивалась по величине выполненной нагрузки в Вт, а также в Ед МЭ по предложенной нами формуле.

Холтеровское мониторирование ЭКГ было выполнено на аппаратно-программном комплексе «Кардиотехника-07-3/12» (ООО «Инкарт», г. Санкт-Петербург, РФ). Проводилась одновременная регистрация 12-ти отведений с использованием одноразовых электродов. В ходе мониторирования пациенты вели дневник с отметкой жалоб (сердцебиение, перебои в работе сердца, приступы удушья, боль в сердце), а также указанием результатов проведенной пробы с физической нагрузкой (диагностической лестничной пробы), которая проводилась дважды трижды в течение проведения ХМ ЭКГ.

Диагностическая лестничная проба выполнялась строго в присутствии медицинского персонала. Непосредственно перед пробой пациенту рекомендовалось восстановить частоту сердечных сокращений и частоту дыхания в течение 3-5 минут [10]. Перед выполнением нагрузки фиксировалось артериальное давление и частота сердечных сокращений. Для определения уровня толерантности к физической нагрузке с помощью диагностической лестничной пробы пациент выполнял подъем по лестнице в умеренно-быстром темпе, при появлении каких-либо неприятных ощущений (боль в области сердца, выраженная одышка, чувство перебоев в работе сердца, сердцебиение и/или выраженная физическая усталость) проба прекращалась. Для купирования приступа стенокардии использовался нитроглицерин или нитроспрей. При отсутствии неприятных ощущений подъем выполнялся минимум на 4 этажа. В конце пробы в дневник мониторирования ЭКГ фиксировалось количество пройденных ступеней, время начала лестничной пробы и время выполнения нагрузки в секундах, при наличии жалоб они также указывались. Производились измерение и внесение в дневник следующих данных: рост (см), вес (кг), возраст (лет) и пол.

При выполнении велоэргометрии грудные электроды накладывались в стандартном положении. Во время нагрузки постоянно мониторировались частота сердечных сокращений и ЭКГ, оценивались клинические симптомы. В конце каждой ступени нагрузки и в период восстановления каждые 2 минуты до восстановления исходных показателей проводилось измерение артериального давления. Велоэргометрия проводилась по стандартной методике – ступенчатая непрерывно возрастающая нагрузка с длительностью каждой ступени 3 минуты, изначально в программное обеспечение вводилась должная величина нагрузки в Вт, которая была рассчитана по формуле Тавровской Т.В. [6], нагрузка задавалась эргометром Corival в Вт автоматически с помощью программного обеспечения, ТФН определялась по достигнутой мощности нагрузки в Вт.

Таким образом, в исследовании определяли величины следующих показателей:

- расчетная мощность должной нагрузки – $W(p)$ (Вт) – по формуле Тавровской Т.В.

$$W(p) = 73 + 2,15 \times m - 2,12 \times y \quad (1),$$

где $W(p)$ – расчетная мощность должной нагрузки (Вт), m – масса тела (кг), y – возраст (лет);

- расчетная должная величина метаболического эквивалента – METs(p) (Ед МЭ) – по формуле Morris С.К.

$$METs(p) = 18 - (0,15 \times y) \quad (2),$$

где METs(p) – расчетная должная величина метаболического эквивалента (Ед МЭ), y – возраст (лет);

- достигнутая мощность нагрузки – $W(d)$ (Вт) – рассчитывалась для диагностической лестничной пробы по формуле

$$W(d) = A \times K1 \div t \quad (3),$$

где $W(d)$ – достигнутая мощность нагрузки (Вт), A – объем выполненной работы при подъеме по лестнице вверх (кг×м), $k1$ – коэффициент перевода в Вт (=6,14), t – время подъема по лестнице (с);

- достигнутая величина метаболического эквивалента определялась

а) по авторской формуле – METs(д/авт) (Ед МЭ):

$$METs(d/авт) = ((W(d) \times 1MET(p/авт)) + (444 - (y - 18) \times 2,9)) \div m \quad (4),$$

где METs(д/авт) – достигнутая величина метаболического эквивалента, рассчитанная по авторской формуле (Ед МЭ); $W(d)$ – мощность нагрузки

ки (Вт); 1MET(р/авт) – скорость базального метаболизма, принятая за условную единицу (млO₂/мин/кг); у – возраст (лет); m – масса тела (кг);

б) по формуле Тавровской Т.В. – METs(д/тав) (Ед МЭ)

$$METs(d/mav) = (90 + 3,44 \times W(d)) \div m \quad (5),$$

где METs(д/тав) – достигнутая величина метаболического эквивалента, рассчитанная по формуле Тавровской Т.В. (Ед МЭ); W(д) – достигнутая мощность нагрузки (Вт); m – масса тела (кг);

- расчетная скорость базального метаболизма – 1MET(р/авт) (млO₂/мин/кг) – рассчитывалась по авторской формуле

$$1MET(p/avt) = (((11,936 \times m + 587,728 \times h - 8,129 \times y + 191,027 \times k + 29,279) \div 1440) \times 208,3) \div m \quad (6),$$

где 1MET(р/авт) – скорость базального метаболизма, принятая за условную единицу (млO₂/мин/кг); m – масса тела (кг); h – рост (м); у – возраст (лет); k – пол (муж = 1; жен = 0).

Авторская формула для определения 1MET(р/авт) была получена на основании модификации формулы расчета энергетической потребности организма в сутки в покое (REE – Resting energy expenditure) (7), описанной в статье Twan ten Haaf и Peter J.M. Weijs [7, 10, 11]

$$REE(d) = (11,936 \times m + 587,728 \times h - 8,129 \times y + 191,027 \times k + 29,279) \quad (7),$$

где REE(d) – энергетическая потребность покоя в сутки (ккал/день), m – масса тела (кг), h – рост (м), у – возраст (лет), k – пол (муж = 1; жен = 0).

В формуле было использовано значение объема кислорода в миллилитрах, потребляемое при высвобождении 1 килокалории энергии, которое составило 208,3 млO₂/ккал (определено с помощью среднего калорического эквивалента кислорода в покое – 4,8 ккал/лO₂ [12, 13]). Скорость базального метаболизма рассчитывалась с учетом затрат 1 мл кислорода за 1 минуту на 1 килограмм массы тела (млO₂/мин/кг)[14, 15].

В ходе оценки ТФН по данным велоэргометрии и диагностической лестничной пробы при суточном мониторинговании ЭКГ с целью выявления различий сравнивались результаты авторской методики (4) и методики Тавровской Т.В. При этом учитывались данные результатов пациентов, которые достигли субмаксимальной частоты сердечных сокращений (80% и более от максимальной частоты сердечных сокращений).

Уровень ТФН определялся с учетом должных и выполненных единиц метаболического эквивалента, а также скорости базального метаболизма по достигнутому проценту должного максимального потребления кислорода (%ДМПК) по шкале Пироговой Е.А.[16], где уровень оценивался как: низкий при 50-60%; ниже средне-

го 61-74%; средний 75-90%; выше среднего 91-100%; высокий 101% и более.

Статистический анализ данных проведен с помощью пакета прикладных программ «Statistica 12», «MedCalc 8.2» и приложения для статистики Microsoft Excel 2010 «Статистические методы». Определялись следующие показатели описательной статистики: среднее (M), минимум, максимум, ошибка средней арифметической (m), среднее квадратичное отклонение (SD). Для антропометрических, клинических и инструментальных показателей, которые использовались в работе, рассчитывали среднее арифметическое значение и его ошибку (M±m). Статистическое сравнение выполнялось с помощью критерия Стьюдента для параметрических переменных и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, степень корреляции определялась с применением метода Спирмена. Большинство исследованных показателей подчинялись закону нормального распределения. Уровень значимости всех статистических тестов был принят за 0,05 (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя на сегодня и известна формула расчета выполненной нагрузки из Вт в Ед МЭ (из инструкции к стресс-системе SICARD 460 S (Siemens)), предложенная Тавровской Т.В. [6], нами была выявлена значительная погрешность в расчетах (в особенности у людей с отклонениями массы тела и у пожилых). Вследствие сравнительного анализа значений должной величины нагрузки у пациентов мужского пола в возрасте 40 лет с различной массой тела представленные в METs (Ед МЭ) по различным методам расчета (табл. 1.), было выявлено значительное отклонение величины показателя METs(p) по Тавровской Т.В. от METs(p) по Morris C.K.

В дальнейшем нами была выдвинута гипотеза, что такая погрешность возникает вследствие разницы скорости базального метаболизма, которая значительно варьирует у пациентов в зависимости от индекса массы тела, пола и возраста [17]. Однако, эти параметры не учитывались в уравнении, которое было предложено Тавровской Т.В., так как за величину 1MET было принято стандартизированное значение 1,2 ккал/мин, что соответствовало потреблению 3,5 мл/кг кислорода за 1 минуту (данное значение было определено у мужчины 40 лет с массой тела 70 кг в покое в сидячем положении) [10].

Таким образом в ходе исследования возникла потребность в выведении формулы по вычислению скорости базального метаболизма (1MET) и перерасчету выполненной и/или должной нагрузки из Вт в Ед МЭ с учетом массы тела, роста, пола и возраста пациентов.

Таблица 1.

Результаты вычисления расчетной должной величины метаболического эквивалента для мужчины 40 лет с различной массой тела ($M \pm m$, Ед МЭ).

Метод расчета	Масса тела (кг)				
	70-79	80-89	90-99	100-109	100-120
Авторский	11,96±0,18	11,41±0,14	10,99±0,11	10,64±0,09	10,35±0,08
Morris С.К.	12±0	12±0	12±0	12±0	12±0
Тавровской Т.В.	8,05±0,02	7,95±0,05	7,86±0,01	7,82±0,01	7,8±0,05

По данным нашего варианта расчета показателя 1MET для мужчины с массой тела 80 кг без ожирения в зависимости от возраста (от 18 до 80 лет) наблюдалась регрессионная модель, которая характеризовалась коэффициентом корреляции Пирсона (r_{xy}) = 1,000, что соответствует весьма высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Наблюдаемая зависимость показателя 1MET от возраста описывалась уравнением линейной регрессии (рис. 1.).

Также в ходе исследования нами была выявлена сильная прямая корреляционная связь между показателями $W \times 1MET$ и $METS \times m$ (коэффициент корреляции Пирсона (r_{xy}) = 0,998 ($p < 0,05$), коэффициент корреляции Спирмена (R_{xy}) = 1 ($p < 0,05$)), что позволило рассчитать коэффициент разницы данных показателей, а в дальнейшем формулу для перерасчета выполненной и должной величины нагрузки из Вт в Ед МЭ (рис. 2.). Наблюдаемая зависимость показателя $METS \times m$ от показателя $W \times 1MET$ описывалась уравнением линейной регрессии (рис. 3.).

Исходя из полученных данных нами был сделан вывод о наличии математической закономерности показателей $METS \times m$ и $W \times 1MET$, сле-

довательно, возникла необходимость в числовом обозначении их разницы в зависимости от возраста с шагом в 1 год

$$METS \times m - W \times 1MET = (METS \times m(max) - W \times 1MET(max)) - (y - 18) \times K = 444 - (y - 18) \times K (8),$$

где $METS \times m$ – произведение выполненных или должных величин в METs на массу тела ($METS \times kg$), $W \times 1MET$ – произведение выполненных или должных величин в Вт на скорость базального метаболизма ($Вт \times млO_2/мин/кг$), $METS \times m(max)$ – максимальное значение произведения выполненных или должных величин в METs на массу тела, $W \times 1MET(max)$ – максимальное значение произведения выполненных или должных величин в Вт на скорость базального метаболизма; y – возраст (лет), K – коэффициент разницы произведений $METS \times m$ и $W \times 1MET$ с шагом возраста в 1 год в диапазоне от 18 до 80 лет (= 2,9).

Таким образом, нами получена формула, предложенная для перевода должных или выполненных величин нагрузки из Вт в Ед МЭ

$$W = (METS \times m - (444 - (y - 18) \times 2,9) \div 1MET (9)$$

и для перерасчета выполненной или должной величины нагрузки из Ед МЭ в Вт

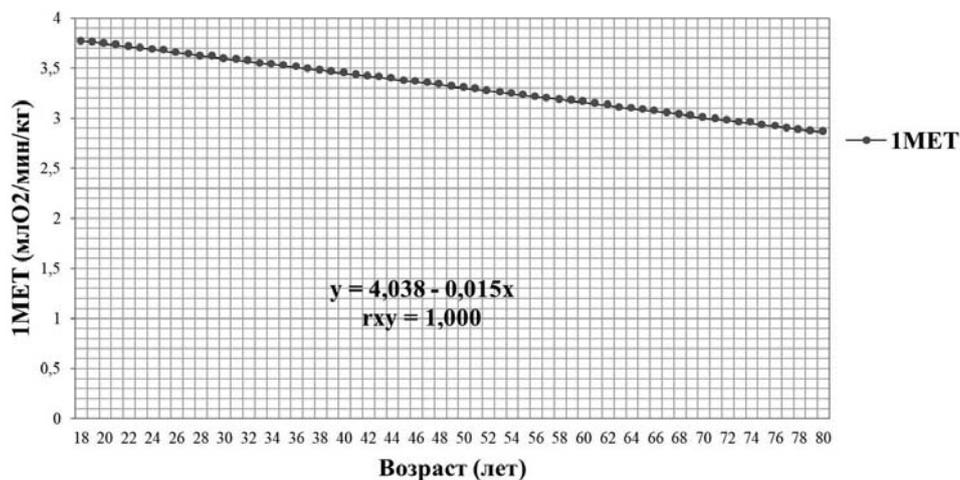


Рис. 1. Скорость базального метаболизма (млO₂/мин/кг) у мужчины с массой тела 80 кг без ожирения в возрасте от 18 до 80 лет.

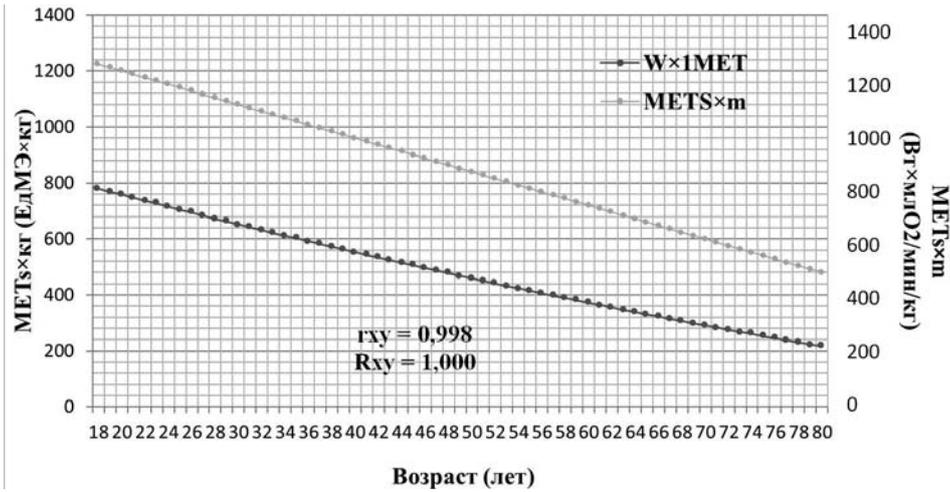


Рис. 2. Сильная прямая корреляция между показателями $W \times 1MET$ и $METs \times m$ в зависимости от возраста.

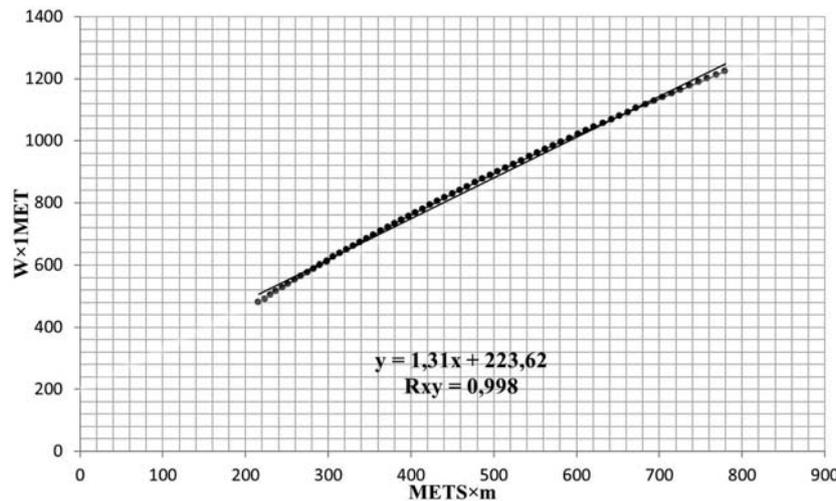


Рис. 3. Регрессионная функция, описывающая зависимость показателей $W \times 1MET$ от $METs \times m$.

$METs = ((W \times 1MET) + (444 - (y - 18) \times 2,9)) \div m$ (10),

где W – мощность нагрузки (Вт); $METs$ – величина метаболического эквивалента (Ед МЭ); $1MET$ – скорость базального метаболизма, принятая за условную единицу ($млO_2/мин/кг$); y – возраст (лет); m – масса тела (кг).

Следовательно, нами была выведена необходимая формула для определения $1MET$ и формулы трансформации величины выполненной и должной нагрузок из Вт в Ед МЭ и наоборот, которые учитывали данные массы тела, роста, пола и возраста пациента.

На следующем этапе исследования нами были проанализированы и статистически обработаны величины следующих показателей, которые подчинялись нормальному закону распределения: $W(p/тав)$, $METs(p)$, $W(д)$, $METs(д/тав)$, $METs(д/авт)$, $1MET(p/авт)$.

Определены средние величины: $M \pm m(W(p/тав)) = 73,65 \pm 15,77$; $Me(W(p/тав)) = 77$; $M \pm m(METs(p)) = 7,18 \pm 0,66$; $Me(METs(p)) = 7,5$; $M \pm m(W(д)) = 54,975 \pm 8,88$; $Me(W(д)) = 57$; $M \pm m(METs(д/тав)) = 3,21 \pm 0,32$; $Me(METs(д/тав)) = 3,3$; $M \pm m(METs(д/авт)) = 4,308 \pm 0,35$; $Me(METs(д/авт)) = 4,37$; $M \pm m(1MET(p/авт)) = 1,40 \pm 0,1$; $Me(1MET(p/авт)) = 1,43$. Уже на этом этапе можно увидеть значительную разницу в показателях средних величин между методиками расчета по Тавровской Т.В. и авторской методике: $M \pm m$ ($3,21 \pm 0,32$ и $4,308 \pm 0,35$); Me ($3,3$ и $4,37$).

В ходе исследования было выявлено, что авторская формула для перерасчета величины должной нагрузки из Вт в Ед МЭ имеет большее сродство со значением должной величины метаболического эквивалента в Ед МЭ определяемого по формуле Morris С.К. Сред-

нее значение из таблицы 1: авторский расчет $M \pm m(\text{METs}(p/\text{авт})) = 11,06 \pm 0,58$; расчет по Morris C.K. $M \pm m(\text{METs}(\text{Morris})) = 12$; расчет по Тавровской Т.В. $M \pm m(\text{METs}(\text{Тавр})) = 7,9 \pm 0,1$. Также, исходя из таблицы 1, можно сделать вывод о более точном определении авторской формулой должной величины METs (Ед МЭ) относительно массы тела пациента по отношению к формуле определения METs(p) по Morris C.K.

Пользуясь полученными данными, следующим этапом был проведен сравнительный анализ уровня ТФН пациентов, который был определен: традиционным методом оценки в Вт без перерасчета в Ед МЭ, авторским методом с перерасчетом в Ед МЭ и методом Тавровской Т.В. с перерасчетом в Ед МЭ (табл. 2.).

По данным таблицы 2 традиционный метод оценки ТФН и метод Тавровской Т.В. показали практически одинаковые результаты: высокий уровень ТФН – 363(35,5%) и 362(35,4%); уровень ТФН выше среднего – 72(7%) и 87(8,5%); средний уровень ТФН – 156(15,2%) и 180(17,6%); уровень ТФН ниже среднего – 138(13,5%) и 166(16,2%); низкий уровень ТФН – 295(28,8%) и 229(22,3%). Авторский метод (с перерасчетом в Ед МЭ) продемонстрировал большее количество пациентов с ТФН, которая была ниже средней и низкой (279(27,3%); 390(38%)) и значительно меньше результатов с высокой ТФН (120(11,7%)) относительно двух других методов оценки представленных в таблице 2.

Также следует отметить, что при расчете должной и выполненной величины нагрузки (Ед МЭ) по представленным авторским формулам у пожилых и людей с избыточной массой тела (ИМТ более 25) в большинстве случаев субмаксимальная нагрузка выполнялась за 6-7 минут при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений. Это было достигнуто благодаря использованию в формуле расчетного значения скорости базального метаболизма (1MET) и применению расчетной тощей массы тела у пациентов с ИМТ более 25 [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная нами формула для перерасчета мощности выполненной нагрузки из Вт в Ед МЭ имеет практическое значение для пациентов с отсутствием возможности проведения вело- или тредмилэргометрии в виду наличия заболеваний опорно-двигательного аппарата, низкой физической активности, антропометрических особенностей или других противопоказаний. К положительным сторонам использования диагностической лестничной пробы с применением наших формул можно отнести: увеличение числа пациентов, которые могут подлежать проведению пробы с физической нагрузкой с регистрацией ЭКГ (в целях диагностики ишемической болезни сердца, оценки толерантности к физической нагрузке и др.), диагностическую лестничную пробу могут выполнять пациенты пожилого (60-74 лет), старческого (\Rightarrow 75 лет), а также дети младшего школьного (7-12 лет) и подросткового (13-18 лет) возрастов, беременные, пациенты с физическими отклонениями, а также пациенты с низким уровнем физических возможностей; увеличение точности и специфичности определения толерантности к физической нагрузке; экономическая выгода. Предпочтительней использование холтеровского мониторирования с поддержкой дистанционного телеметрического ЭКГ-мониторинга для диагностики ишемической болезни сердца, что можно отнести к относительным недостаткам данного варианта исследования.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности применяемых формул и метода диагностической лестничной пробы в целом. Данная методика проведения и вычисления критериев оценки нагрузочной пробы позволяет более достоверно определять риски сердечно-сосудистых происшествий [18, 19] и функциональный класс стенокардии напряжения, что в свою очередь оказывает влияние на тактику ведения пациента с ишемической болезнью сердца. Достоверность расчета имеет

Таблица 2.

Результаты оценки ТФН традиционным метод оценки в Вт без перерасчета в Ед МЭ, авторским методом с перерасчетом в Ед МЭ и методом предложенным Тавровской Т.В. с перерасчетом в Ед МЭ.

Метод расчета	Уровень ТФН				
	Высокий	Выше средней	Средний	Ниже средней	Низкий
Традиционный метод оценки ТФН в Вт без перерасчета в Ед МЭ	363 (35,5%)	72 (7%)	156 (15,2%)	138 (13,5%)	295 (28,8%)
Авторский метод с перерасчетом в Ед МЭ	120 (11,7%)	49 (4,8%)	186 (18,2%)	279 (27,3%)	390 (38%)
Метод Тавровской Т.В. с перерасчетом в Ед МЭ	362 (35,4%)	87 (8,5%)	180 (17,6%)	166 (16,2%)	229 (22,3%)

преимущество перед другими общепринятыми подходами благодаря индивидуальному определению величины скорости базального метаболизма с учетом массы тела, роста, возраста и пола пациентов. Использование предложенных

критериев расчета в оценке результатов диагностической лестничной пробы позволит стандартизировать подход к интерпретации данных и тем самым уменьшить степень оператор-зависимости этого метода диагностики.

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Сарбаш², Ю.Д. Костямин¹, В.В. Потапов¹, О.К. Зенин³, Н.А. Дашкина¹

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

²ГБУ ДНР «Республиканская клиническая больница имени М.И. Калинина», Донецк

³ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза

МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

В ходе исследования были обследованы 1024 пациента (мужчин – 587, женщин – 437) с ишемической болезнью сердца. Проводили диагностическую лестничную пробу и велоэргометрию. Для оценки толерантности к физической нагрузке определяли: расчетную мощность должной нагрузки (Вт), расчетную должную величину метаболического эквивалента (Ед МЭ), достигнутую мощность нагрузки (Вт), достигнутую величину метаболического эквивалента (определялась по авторской формуле и по формуле Тавровской Т.В.) (Ед МЭ), расчетную скорость базального метаболизма (млО₂/мин/кг) по авторской формуле, массу тела (кг), рост (м), возраст пациентов (лет). Сравнивали результаты вычисления по уже известным и авторским формулам для расчета 1MET и METs. Осуществляли сравнительный анализ результатов оценки толерантности к физической нагрузке по результатам данных вычислений.

В результате была разработана методика и формула перерасчета мощности выполненной нагрузки из ватт в единицы метаболического эквивалента для оценки толерантности к физической нагрузке. Выявлены достоверные различия между полученными значениями расчетов по уже известными формулами (Тавровской Т.В и Morris С.К.) и авторской (в большей степени у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ более 25) и пожилых). Авторский метод продемонстрировал большее количество пациентов с толерантностью к физической нагрузке, которая была ниже средней и низкой (279(27,3%); 390(38%)) и значительно меньше результатов с высокой толерантностью к физической нагрузке (120(11,7%)) относительно двух других методов оценки представленных в работе. Индивидуальность в подходе определения вы-

полненной и достигнутой величины нагрузки в единицах метаболического эквивалента была достигнута благодаря использованию в формуле расчетного значения скорости базального метаболизма и применению расчетной тощей массы тела у пациентов с ожирением.

Предложенная формула для перерасчета мощности выполненной нагрузки из ватт в единицы метаболического эквивалента может использоваться для оценки толерантности к физической нагрузке у пациентов в условиях отсутствия возможности проведения вело- или тредмилэргометрии, например, при наличии заболеваний опорно-двигательного аппарата, низкой физической активности, антропометрических особенностей или других ограничивающих факторов. Данная методика проведения и вычисления нагрузочной пробы позволяет более достоверно определять риски сердечно-сосудистых происшествий и функциональный класс стенокардии напряжения, что в свою очередь оказывает влияние на тактику ведения пациента с ишемической болезнью сердца. Достоверность расчета имеет преимущество перед другими общепринятыми подходами благодаря индивидуальному определению величины скорости базального метаболизма с учетом массы тела, роста, возраста и пола пациентов. Использование предложенных критериев расчета в оценке результатов диагностической лестничной пробы позволит стандартизировать подход к интерпретации данных и тем самым уменьшить степень оператор-зависимости этого метода диагностики.

Ключевые слова: толерантность к физической нагрузке, кардиореспираторная система, метаболический эквивалент, диагностическая лестничная проба.

G.A. Ignatenko¹, I.V. Sarbash², Yu.D. Kostyamin¹, V.V. Potapov¹, O.K. Zenin³, N.A. Dashkina¹

¹FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

²SBI DPR «M.I. Kalinin Republic Clinical Hospital», Donetsk

³FSBEI HE «Penza state University», Penza

METHODOLOGY FOR ASSESSING EXERCISE TOLERANCE

During the study, 1024 patients (men – 587, women – 437) with coronary heart disease were examined. A diagnostic staircase test and bicycle ergometry were performed. To assess exercise tolerance, the following were determined: the calculated power of the required

load (W), the calculated required value of the metabolic equivalent (ME units), the achieved load power (W), the achieved value of the metabolic equivalent (determined by the author's formula and by the formula proposed by T.V. Tavrovskaya.) (ME units), estimated basal metabol-

ic rate (mlO₂/min/kg) according to the author's formula, body weight (kg), height (m), patient age (years). The calculation results were compared using already known and original formulas for calculating 1MET and METs. A comparative analysis of the results of assessing exercise tolerance was carried out using these calculations.

As a result, a methodology and formula was developed for recalculating the power of the performed load from watts into metabolic equivalent units to assess exercise tolerance. Significant differences were revealed between the obtained calculation values using already known formulas (T.V. Tavrovskaya and C.K. Morris) and the author's (to a greater extent in patients with excess body weight (BMI more than 25) and the elderly). The author's method demonstrated a larger number of patients with exercise tolerance, which was below average and low (279(27.3%); 390(38%)) and significantly fewer results with high exercise tolerance (120(11.7%)) relative to the other two assessment methods presented in the work. Individuality in the approach to determining the completed and achieved load in metabolic equivalent units was achieved through the use of the calculated value of basal metabolic rate in the formula and the use of calculated lean body mass in obese patients.

The proposed formula for recalculating the power of the performed load from watts into metabolic equivalent units can be used to assess exercise tolerance in patients in conditions where it is not possible to conduct bicycle or treadmill ergometry, for example, in the presence of diseases of the musculoskeletal system, low physical activity, anthropometric characteristics or other limiting factors. This method of conducting and calculating a stress test makes it possible to more reliably determine the risks of cardiovascular events and the functional class of exertional angina, which in turn influences the management tactics of a patient with coronary heart disease. The reliability of the calculation has an advantage over other generally accepted approaches due to the individual determination of the basal metabolic rate, taking into account the body weight, height, age and gender of the patients. The use of the proposed calculation criteria in assessing the results of the diagnostic stair climb test will allow us to standardize the approach to data interpretation and thereby reduce the degree of operator dependence of this diagnostic method.

Key words: exercise tolerance, cardiorespiratory system, metabolic equivalent, diagnostic stair climb test.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lobo, M.D., Sobotka P.A., Pathak A. Interventional procedures and future drug therapy for hypertension. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (15): 1101-1111.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. Heart disease and stroke statistics – 2016 update a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133 (4): 38-360.
3. Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. *Медицина и организация здравоохранения.* 2019; 4 (1): 56-63.
4. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии (2-е издание). М.; 2003. 296.
5. Zipes D.P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine 7th ed. Philadelphia. 2005.
6. Тавровская Т.В. Велоэргометрия: практическое пособие для врачей. СПб; 2007. 134.
7. Ahmed H.M., Al-Mallah M.H., McEvoy J.W., Nasir K., Blumenthal R.S., Jones S.R., Brawner C.A., Keteyian S.J., Blaha M.J. Maximal Exercise Testing Variables and 10-Year Survival: Fitness Risk Score Derivation from the FIT Project. *Mayo Clinic Proceedings.* 2015; 90 (3): 346-355.
8. Morris C.K., Myers J., Froelicher V.F., Charles K., Takeo Kawaguchi, Kenji Ueshima, Alisa Hideg B.A. Nomogram based on metabolic equivalents and age for assessing aerobic exercise capacity in men. *Journal of the American College of Cardiology.* 1993; 22 (1): 175-182.
9. Сергиенко И.В., Ежов М.В., Аншелес А.А., Попова А.Б., Чубыкина У.В. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии. М.; 2021. 54.
10. ten Haaf T., Weijs P.J. Resting energy expenditure prediction in recreational athletes of 18-35 years: confirmation of Cunningham equation and an improved weight-based alternative. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e108460. doi: 10.1371/journal.pone.0108460
11. Reale R.J., Roberts T.J., Lee K.A., Bonsignore J.L., Anderson M.L. Metabolic rate in adolescent athletes: the development and validation of new equations, and comparison to previous models. *Human Kinetics Journals.* 2020; 3 (4): 249-257.
12. Delsoglio M., Achamrah N., Berger M. M., Pichard C. Indirect calorimetry in clinical practice. *Journal of Clinical Medicine.* 2019; 8 (9): 1387.
13. Johnstone A.M., Rance K. A., Murison S. D., Duncan J. S.,

REFERENCES

1. Lobo, M.D., Sobotka P.A., Pathak A. Interventional procedures and future drug therapy for hypertension. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (15): 1101-1111.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. Heart disease and stroke statistics – 2016 update a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133 (4): 38-360.
3. Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Serdechno-sosudistaya zaboлеваemost' – odna iz vazhnei-shikh problem zdravookhraneniya. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya.* 2019; 4 (1): 56-63 (in Russian).
4. Aronov D.M., Lupanov V.P. Funktsional'nye proby v kardiologii (2-e izdanie). M.; 2003. 296 (in Russian).
5. Zipes D.P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine 7th ed. Philadelphia. 2005.
6. Tavrovskaya T.V. Veloergometriya: prakticheskoe posobie dlya vrachei. SPb; 2007. 134 (in Russian).
7. Ahmed H.M., Al-Mallah M.H., McEvoy J.W., Nasir K., Blumenthal R.S., Jones S.R., Brawner C.A., Keteyian S.J., Blaha M.J. Maximal Exercise Testing Variables and 10-Year Survival: Fitness Risk Score Derivation from the FIT Project. *Mayo Clinic Proceedings.* 2015; 90 (3): 346-355.
8. Morris C.K., Myers J., Froelicher V.F., Charles K., Takeo Kawaguchi, Kenji Ueshima, Alisa Hideg B.A. Nomogram based on metabolic equivalents and age for assessing aerobic exercise capacity in men. *Journal of the American College of Cardiology.* 1993; 22 (1): 175-182.
9. Sergienko I.V., Ezhov M.V., Ansheles A.A., Popova A.B., Chubykina U.V. Funktsional'nye nagruzochnye proby v kardiologii. M.; 2021. 54 (in Russian).
10. ten Haaf T., Weijs P.J. Resting energy expenditure prediction in recreational athletes of 18-35 years: confirmation of Cunningham equation and an improved weight-based alternative. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e108460. doi: 10.1371/journal.pone.0108460
11. Reale R.J., Roberts T.J., Lee K.A., Bonsignore J.L., Anderson M.L. Metabolic rate in adolescent athletes: the development and validation of new equations, and comparison to previous models. *Human Kinetics Journals.* 2020; 3 (4): 249-257.
12. Delsoglio M., Achamrah N., Berger M. M., Pichard C. Indirect calorimetry in clinical practice. *Journal of Clinical Medicine.* 2019; 8 (9): 1387.
13. Johnstone A.M., Rance K. A., Murison S. D., Duncan J. S.,

- Speakman, J. R. Additional anthropometric measures may improve the predictability of basal metabolic rate in adult subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 60 (12): 1437-44.
14. Koo T.K., Li M.Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016; 15 (2): 155-163. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012
15. Nelson K. M., Weinsier R. L., Long C. L., Schutz Y. Prediction of resting energy expenditure from fat-free mass and fat mass. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992; 56 (5): 848-56.
16. Пирогова Е.А. Совершенствование физического состояния человека. К.; 1989. 167.
17. Henry C.J.K. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. 2005; 8 (7A): 1133-52.
18. Vandarakis D., Salacinski A. J., Broeder C.E. A comparison of cosmed metabolic systems for the determination of resting metabolic rate, *Research in Sports Medicine*. 2013; 21 (2): 187-94.
19. Bernstein R.S., Thornton J.C., Yang M.U., Wang J., Redmond A.M., Pierson R.N. Prediction of the resting metabolic rate in obese patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1983; 37 (4): 595-602.
- Speakman, J. R. Additional anthropometric measures may improve the predictability of basal metabolic rate in adult subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 60 (12): 1437-44.
14. Koo T.K., Li M.Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016; 15 (2): 155-163. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012
15. Nelson K. M., Weinsier R. L., Long C. L., Schutz Y. Prediction of resting energy expenditure from fat-free mass and fat mass. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992; 56 (5): 848-56.
16. Pirogova E.A. Sovershenstvovanie fizicheskogo sostoyaniya cheloveka. K.; 1989. 167 (in Russian).
17. Henry C.J.K. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. 2005; 8 (7A): 1133-52.
18. Vandarakis D., Salacinski A. J., Broeder C.E. A comparison of cosmed metabolic systems for the determination of resting metabolic rate, *Research in Sports Medicine*. 2013; 21 (2): 187-94.
19. Bernstein R.S., Thornton J.C., Yang M.U., Wang J., Redmond A.M., Pierson R.N. Prediction of the resting metabolic rate in obese patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1983; 37 (4): 595-602.

УДК 616.411-073.43-053.84-055

**О.А. Бешуля, А.И. Кулиш, Н.Н. Бондаренко, И.И. Пацкань,
Д.Н. Воробьев, А.А. Кошелев, К.Н. Непочатый**

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» МЗ РФ, Донецк

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕЛЕЗЕНКИ У ЛИЦ ПЕРВОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА В ГЕНДЕРНОМ АСПЕКТЕ

Ультразвуковое исследование является стандартным методом при обследовании больных с патологией органов брюшной полости. Это исследование высокоинформативно, доступно, неинвазивно, его можно провести в течении короткого времени и повторять неоднократно с целью наблюдения в динамике. Оно хорошо переносится и не оказывает радиационного воздействия [1, 2].

Размеры органа индивидуальны и физиологически изменчивы, соответственно могут варьировать в достаточно широких пределах, о чем говорят данные ряда авторов [3-6]. Таким образом, изучение особенностей ультразвуковых параметров селезенки у лиц первого периода зрелого возраста в гендерном аспекте является актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить особенности количественных параметров селезенки с помощью ультразвукового исследования у лиц первого периода зрелого возраста Донецкого региона в гендерном аспекте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 170 условно здоровых человек (мужчин – 80 человек (47%) в возрасте 22-35 года, женщин – 90 человек (53%) в возрасте 21-35 лет). Основные критерии отбора – отсутствие: заболеваний и травм селезенки в анамнезе, очаговой патологии органа, жалоб на состояние здоровья в момент исследования. Ультразвуковое исследование проводил один оператор по определенной методике в В-режиме серой шкалы в стандартных положениях [7, 8]. Измеряли такие ультразвуковые параметры селезенки: ее длину, ширину и толщину, площади продольного и поперечного сечения органа, диаметр селезеночной вены определяли в области ворот селезенки и тела поджелудочной железы, длину и ширину ворот.

Результаты, полученные в ходе исследования, были обработаны в пакете прикладных программ (Microsoft Excel, Statistica 10.0) [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При ультразвуковом исследовании были определены количественные параметры селезенки. У мужчин первого периода зрелого возраста Донецкого региона они имели следующие значения: среднее значение показателя длины органа – $11,94 \pm 1,01$ см, максимальное – 14,17 см, минимальное – 9,16 см; среднее значение площади продольного сечения – $48,94 \pm 10,01$ см², минимум и максимум составили 76,76 см² и 27,31 см² соответственно; среднее значение длины ворот селезенки – $6,01 \pm 0,87$ см, при максимальном его значении – 8,15 см, минимальном – 3,95 см; среднее значение ширины ворот органа – $3,78 \pm 0,63$ см, максимальное значение расположилось на уровне 5,33 см, а минимальное – 2,24 см.

Медиана ширины селезенки оказалась равной 5,92 см, максимум этого параметра – 8,16 см, минимум – 4,19 см. Медиана толщины органа соответствует значению 5,61 см, при максимальном значении – 8,91 см и минимальном – 4,03 см. Для показателя площади поперечного сечения медиана равна – 36,26 см², максимальное значение – 61,96 см², минимальное – 24,68 см². Медиана диаметра селезеночной вены у ворот – 0,71 см, максимальное значение достигает 0,91 см, минимальное – 0,55 см. Медиана диаметра селезеночной вены у тела поджелудочной железы – 0,69 см, наибольшее и наименьшее значения указанной величины составили 0,99 см и 0,54 см соответственно.

Установлены параметры селезенки у женщин Донецкого региона: среднее значение длины селезенки – $10,91 \pm 0,99$ см, максимальное значение

Таблица.

Диапазоны значений количественных параметров селезенки у лиц первого периода зрелого возраста Донецкого региона

	Мужчины	Женщины
Длина селезенки	11-12 см (37,5%)	10-11 см (35,55%)
Ширина органа	6,0-6,5 см (23,5%)	5,0-5,5 см (28,8%)
Толщина селезенки	5-6 см (45%)	4,5-5,0 см (38,89%)
Площадь продольного сечения	50-60 см ² (38,75%)	35-40 см ² (26,67%)
Площадь поперечного сечения	30-40 см ² (22,5%)	30-35 см ² (26,67%)
Диаметр селезеночной вены у ворот	0,6-0,7 см (43,75%) 0,7-0,8 см (43,75%)	0,6-0,7 см (57,78%)
Диаметр селезеночной вены у тела поджелудочной железы	0,6-0,7 см (51%)	0,6-0,7 см (56,67%)
Длина ворот селезенки	6-7 см (42,5%)	5,0-5,5 см (27,78%)
Ширина ворот селезенки	3,5-4 см (31,25%)	3,0-3,5 см (31,11%)

ние – 13,02 см, минимальное – 8,67 см; среднее значение площади продольного сечения – 40,66±7,49 см², наибольшее значение – 62,70 см², наименьшее – 25,81 см²; среднее значение длины ворот селезенки – 5,56±0,78 см, максимальное значение – 7,47 см, минимальное – 3,53 см; среднее значение ширины ворот селезенки – 3,56±0,56 см, максимальное значение – 5,23 см, минимальное – 2,48 см.

Медиана ширины органа – 5,66 см, максимальное значение – 7,56 см, минимальное – 4,06 см. Медиана толщины селезенки составила – 4,69 см, ее максимальное значение – 6,08 см, минимальное – 3,43 см. Медиана площади поперечного сечения равна 31,14 см², максимальное значение – 53,74 см², минимальное – 14,73 см². Медиана диаметра селезеночной вены у ворот – 0,70 см, максимальное значение составило 0,93 см, а минимальное – 0,61 см. Медиана диаметра селезеночной вены у тела поджелудочной железы составила 0,68 см, максимальное значение – 0,96 см, минимальное – 0,54 см.

У мужчин установлены следующие, наиболее часто встречающиеся, диапазоны значений количественных параметров селезенки: длина органа 11-12 см (у 37,5%), ее ширина 6,0-6,5 см (у 23,5%), толщина селезенки 5-6 см (у 45%), площадь продольного сечения 50-60 см² (у 38,75%), площадь поперечного сечения 30-40 см² (у 22,5%), диаметр селезеночной вены у ворот 0,6-0,7 см (у 43,75%) и 0,7-0,8 см (у 43,75%), диаметр селезеночной вены у тела поджелудочной железы 0,6-0,7 см (у 51%), длина ворот селезенки 6-7 см (у 42,5%), ширина ворот органа 3,5-4 см (у 31,25%).

Выявлено, что преобладающие диапазоны значений количественных параметров селезенки

у женщин такие: длины селезенки 10-11 см (у 35,55%), ширины органа 5,0-5,5 см и 5,5-6,0 см (по 28,8% соответственно), толщины селезенки 4,5-5,0 см (у 38,89%), площади продольного сечения 35-40 см² (у 26,67%), площади ее поперечного сечения 30-35 см² (у 26,67%), диаметра селезеночной вены у ворот 0,6-0,7 см (у 57,78%), диаметра селезеночной вены у тела поджелудочной железы 0,6-0,7 см (у 56,67%), длины ворот селезенки 5,0-5,5 см (у 27,78%), ширины ворот органа 3,0-3,5 см (у 31,11%) (см. табл.).

В результате статистического анализа с применением параметрического критерия Стьюдента для независимых выборок было выяснено, что следующие количественные параметры селезенки статистически значимо отличаются у мужчин и женщин первого периода зрелого возраста ($p < 0,05$): длина, площадь продольного сечения, диаметр селезеночной вены у ворот, длина и ширина ворот органа. При чем установили, что эти показатели у мужчин достоверно превышают аналогичные показатели у женщин на уровне значимости $p < 0,05$.

Среднее значение длины селезенки у мужчин – 11,94±1,01 см, что достоверно больше, чем у женщин – 10,91±0,99 см ($p < 0,001$). Среднее значение площади продольного сечения у мужчин составило 48,94±10,01 см² и было достоверно больше, чем у женщин – 40,66±7,49 см² ($p < 0,001$). Среднее значение длины ворот селезенки у мужчин – 6,01±0,87 см, что достоверно больше, чем у женщин – 5,56±0,78 см ($p < 0,001$). Среднее значение ширины ворот органа у мужчин – 3,78±0,63 см, и было достоверно больше, чем у женщин – 3,56±0,56 см ($p < 0,05$).

На основании статистического анализа с использованием непараметрического критерия

Манна-Уитни для независимых выборок мы определили, что статистически значимые отличия количественных параметров селезенки у мужчин и женщин были у таких параметров ($p < 0,05$): толщины селезенки, площади поперечного сечения, диаметра селезеночной вены у ворот органа. Эти показатели у мужчин достоверно превышают аналогичные показатели у женщин на уровне значимости $p < 0,05$.

Медиана толщины органа у мужчин – 5,61 см и была достоверно больше, чем у женщин – 4,69 см ($p < 0,001$). Медиана площади поперечного сечения у мужчин составила 36,26 см², что достоверно больше, чем у женщин – 31,14 см². Меди-

ана диаметра селезеночной вены у ворот органа у мужчин – 0,71 см, что достоверно больше, чем у женщин – 0,70 см ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Определены количественные параметры селезенки лиц первого периода зрелого возраста Донецкого региона. Длина, толщина, площадь продольного сечения, площадь поперечного сечения селезенки, диаметр селезеночной вены у ворот, длина и ширина ворот органа имеют статистически значимые различия у мужчин и женщин ($p < 0,05$), при этом у мужчин значения этих показателей были достоверно выше.

О.А. Бешуля, А.И. Кулиш, Н.Н. Бондаренко, И.И. Пацкань, Д.Н. Воробьев, А.А. Кошелев, К.Н. Непочатый

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕЛЕЗЕНКИ У ЛИЦ ПЕРВОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА В ГЕНДЕРНОМ АСПЕКТЕ

Цель работы – определить особенности количественных параметров селезенки с помощью ультразвукового исследования у лиц первого периода зрелого возраста Донецкого региона в гендерном аспекте.

В исследовании приняли участие 170 условно здоровых человек (мужчин – 80 человек (47%) в возрасте 22-35 года, женщин – 90 человек (53%) в возрасте 21-35 лет). При ультразвуковом исследовании измеряли следующие параметры селезенки: ее длину, ширину и толщину, площади продольного и поперечного сечения органа, диаметр селезеночной вены определяли в области ворот селезенки и тела поджелудочной железы, длину и ширину ворот.

Результаты, полученные в ходе исследования, были обработаны в пакете прикладных программ (Microsoft Excel, Statistica 10.0).

При ультразвуковом исследовании были определены количественные параметры селезенки.

Для мужчин характерны следующие, наиболее часто встречающиеся, диапазоны значений количественных параметров селезенки: длина органа 11-12 см, ее ширина 6,0-6,5 см, толщина селезенки 5-6 см, площадь продольного сечения 50-60 см², площадь поперечного сечения 30-40 см², диаметр селезеночной вены у ворот 0,6-0,7 см и 0,7-0,8 см, диаметр селезеночной вены у тела поджелудочной железы 0,6-0,7 см, длина ворот селезенки 6-7 см, ширина ворот органа 3,5-4 см.

Выявлено, что преобладающие диапазоны значений количественных параметров селезенки у женщин такие: длины селезенки 10-11 см, ширины органа 5,0-5,5 см и 5,5-6,0 см, толщины селезенки 4,5-5,0 см, площади продольного сечения 35-40 см², площади ее поперечного сечения 30-35 см², диаметра селезеночной вены у ворот 0,6-0,7 см, диаметра селезеночной вены у тела поджелудочной железы 0,6-0,7 см, длины ворот селезенки 5,0-5,5 см, ширины ворот ор-

гана 3,0-3,5 см.

В результате статистического анализа с применением параметрического критерия Стьюдента для независимых выборок было выяснено, что следующие количественные параметры селезенки статистически значимо отличаются у мужчин и женщин первого периода зрелого возраста ($p < 0,05$): длина, площадь продольного сечения, диаметр селезеночной вены у ворот, длина и ширина ворот органа. При чем установили, что эти показатели у мужчин достоверно превышают аналогичные показатели у женщин на уровне значимости $p < 0,05$.

На основании статистического анализа с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок мы определили, что статистически значимые отличия количественных параметров селезенки у мужчин и женщин были у таких параметров ($p < 0,05$): толщины селезенки, площади поперечного сечения, диаметра селезеночной вены у ворот органа. Эти показатели у мужчин достоверно превышают аналогичные показатели у женщин на уровне значимости $p < 0,05$.

Выводы

Определены количественные параметры селезенки лиц первого периода зрелого возраста Донецкого региона. Длина, толщина, площадь продольного сечения, площадь поперечного сечения селезенки, диаметр селезеночной вены у ворот, длина и ширина ворот органа имеют статистически значимые различия у мужчин и женщин ($p < 0,05$), при этом у мужчин значения этих показателей были достоверно выше.

Ключевые слова: мужчины, женщины, первый период зрелого возраста, длина селезенки, ширина и толщина селезенки, площади продольного и поперечного сечения органа, диаметр селезеночной вены в области ворот селезенки и тела поджелудочной железы, длина и ширина ворот селезенки.

O.A. Beshulia, A.I. Kulish, N.N. Bondarenko, I.I. Patskan, D.N. Vorobyov, A.A. Koshelev, K.N. Nepochatyy

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

FEATURES OF ULTRASOUND PARAMETERS OF THE SPLEEN IN PERSONS OF THE FIRST PERIOD OF ADULTHOOD IN THE GENDER ASPECT

The purpose of the work: to determine the features of the quantitative parameters of the spleen using ultrasound in people of the first period of adulthood of the Donetsk region in the gender aspect.

The study involved 170 conditionally healthy people (men – 80 people (47%) aged 22-35 years old, 90 women (53%) aged 21-35 years). Ultrasound examination measured the following parameters of the spleen: its length, width and thickness, the area of the longitudinal and cross-section of the organ, the diameter of the splenic vein was determined in the area of the gate of the spleen and the body of the pancreas, the length and width of the gate.

The results obtained during the study were processed in an application software package (Microsoft Excel, Statistica 10.0).

The quantitative parameters of the spleen were determined by ultrasound examination.

The following, most common ranges of values of quantitative parameters of the spleen are characteristic for men: organ length 11-12 cm, its width 6.0-6.5 cm, spleen thickness 5-6 cm, longitudinal cross-sectional area 50-60 cm², cross-sectional area 30-40 cm², diameter of the splenic vein at the gate 0.6-0.7 cm and 0.7-0.8 cm, the diameter of the splenic vein at the body of the pancreas is 0.6-0.7 cm, the length of the spleen gate is 6-7 cm, the width of the organ gate is 3.5-4 cm.

It was revealed that the predominant ranges of values of quantitative parameters of the spleen in women are as follows: spleen length 10-11 cm, organ width 5.0-5.5 cm and 5.5-6.0 cm, spleen thickness 4.5-5.0 cm, longitudinal cross-sectional area 35-40 cm², cross-sectional area 30-35 cm², diameter of the splenic vein in the gate is 0.6-0.7 cm, the diameter of the splenic vein in the body of the pancreas is 0.6-0.7 cm, the length of the spleen gate is

5.0-5.5 cm, the width of the organ gate is 3.0-3.5 cm.

As a result of statistical analysis using the Student's parametric criterion for independent samples, it was found that the following quantitative parameters of the spleen differ statistically significantly in men and women of the first period of adulthood ($p < 0.05$): length, longitudinal cross-sectional area, diameter of the splenic vein at the gate, length and width of the organ gate. Moreover, it was found that these indicators in men significantly exceed similar indicators in women at a significance level of $p < 0.05$.

Based on statistical analysis using the nonparametric Mann-Whitney criterion for independent samples, we determined that statistically significant differences in the quantitative parameters of the spleen in men and women were in the following parameters ($p < 0.05$): spleen thickness, cross-sectional area, diameter of the splenic vein at the organ gate. These indicators in men significantly exceed similar indicators in women at the significance level of $p < 0.05$.

Conclusions

The quantitative parameters of the spleen of persons of the first period of adulthood in the Donetsk region have been determined. The length, thickness, longitudinal cross-sectional area, cross-sectional area of the spleen, diameter of the splenic vein at the gate, length and width of the organ gate have statistically significant differences in men and women ($p < 0.05$), while in men the values of these indicators were significantly higher.

Key words: men, women, the first period of adulthood, the length of the spleen, the width and thickness of the spleen, the longitudinal and cross-sectional area of the organ, the diameter of the splenic vein in the area of the gate of the spleen and the body of the pancreas, the length and width of the gate of the spleen.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тулупов А.Н., Мануковский В.А., Арискина О.Б., Афанасьева И.С., Афончиков В.С. и др. Политравма: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 960.
2. Труфанов Г.Е., ред. Лучевая диагностика: учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 484.
3. Труфанов Г.Е., Рязанова В.В., ред. Практическая ультразвуковая диагностика: руководство для врачей: в 5 т. Т. 1. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов брюшной полости. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 240.
4. Маркина Н.Ю., Кислякова М.В. Клинические нормы. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: справочник в таблицах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 272.
5. Маркина Н.Ю., Кислякова М.В. Ультразвуковая диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 240.
6. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека: учебник. 13-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 896.
7. Сиди П.С., Чонг В.К. Измерения при ультразвуковом исследовании. М.: Медицинская литература; 2009. 333.
8. Митьков В.В., ред. Практическое руководство по ульт-

REFERENCES

1. Tulupov A.N., Manukovskii V.A., Ariskina O.B., Afanas'eva I.S., Afonchikov V.S. i dr. Politravma: rukovodstvo dlya vrachei. M.: GEOTAR-Media; 2022. 960 (in Russian).
2. Trufanov G.E., red. Luchevaya diagnostika: uchebnik. 3-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2023. 484 (in Russian).
3. Trufanov G.E., Ryazanova V.V., red. Prakticheskaya ul'trazvukovaya diagnostika: rukovodstvo dlya vrachei: v 5 t. T. 1. Ul'trazvukovaya diagnostika zabolevanii organov bryushnoi polosti. M.: GEOTAR-Media; 2016. 240 (in Russian).
4. Markina N.Yu., Kislyakova M.V. Klinicheskie normy. Ul'trazvukovoe issledovanie organov bryushnoi polosti: spravochnik v tablitsakh. M.: GEOTAR-Media; 2023. 272 (in Russian).
5. Markina N.Yu., Kislyakova M.V. Ul'trazvukovaya diagnostika. M.: GEOTAR-Media; 2018. 240 (in Russian).
6. Prives M.G., Lysenkov N.K., Bushkovich V.I. AnATOMiya cheloveka: uchebnik. 13-e izd., ispr. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2022. 896 (in Russian).
7. Sidi P.S., Chong V.K. Izmereniya pri ul'trazvukovom issle-

- тразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. М.: Видар; 2011. 720.
9. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина; 2011. 480.
8. Mit'kov V.V., red. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. Obshchaya ul'trazvukovaya diagnostika. M.: Vidar; 2011. 720 (in Russian).
9. Lang T.A., Sesik M. Kak opisyyvat' statistiku v meditsine. Annotirovannoe rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. M.: Prakticheskaya meditsina; 2011. 480 (in Russian).

УДК 616.728.3-002+612.017.1:618.173-053.87

П.Н. Федуличев², Н.А. Резниченко², Э.А. Майлян¹, Н.А Жильцов¹¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк²Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки, Симферополь

ЦИТОКИНЫ СУПЕРСЕМЕЙСТВА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

В последние годы понятие остеоартрита (гонартрита, ОА) претерпело определенные изменения и в настоящее время заболевание рассматривается как многогранная патология, характеризующаяся хроническим поражением всех тканей сустава [1]. При ОА происходит дегенерация и потеря хряща, воспаление синовиальной оболочки и изменение окружающих связок с вовлечением в патологический процесс около суставной кости с образованием остеофитов и развитием склероза.

Остеоартрит является наиболее распространенной формой заболевания опорно-двигательного аппарата и характерен для лиц пожилого и старческого возраста. В последние годы показатели заболеваемости ОА демонстрируют неуклонный рост. Причем частота ОА увеличивается и в более ранних возрастных группах. В России среди лиц в возрасте 18 лет и старше распространенность ОА достигает 13% [2].

Основными клиническими проявлениями ОА являются хроническая боль и ограничение функции суставов, которые значительно снижают качество жизни пациентов, оказывают влияние на трудоспособность и приводят к инвалидизации. При этом уменьшается у пациента способность к социальной адаптации, нарастает чувство тревожности, развивается депрессия и т.д.

Все изменения в тканях сустава при ОА сопровождаются вовлечением в патологический процесс различных типов клеток, в частности хондроцитов, синовиоцитов, остеокластов, остеобластов, остеоцитов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов и др. Причем эти изменения в значительной мере опосредованы медиаторами межклеточного взаимодействия. Через цитокины происходит обмен информацией между клетками иммунной системы, синовиальной оболочки, хрящевой и костной ткани. А преобладание воспалительного потенциала, который формируется в основном благодаря повышен-

ной продукции провоспалительных цитокинов, приводит к характерным для ОА морфологическим изменениям – дегенерации хрящевого матрикса, фиброзу и контрактуре связочно-капсулярной ткани, склерозу субхондральной кости и т.д.

В настоящее время особое внимание в патогенезе ОА отводится цитокинам суперсемейства фактора некроза опухоли, которые могут образовываться как местно в тканях сустава, так и поступать из костной ткани, сосудистого русла [1]. В эту группу цитокинов на основании гомологии последовательностей включены 19 лигандов и 29 рецепторов, играющих важную роль в механизмах иммунного ответа, развитии воспаления, обеспечении клеточной пролиферации, апоптозе, ангиогенезе и онкогенезе [3]. Из них одним из наиболее важных цитокинов является фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). В последнее время пристальное внимание исследователей патогенеза ОА также уделяется остеобластам и системе RANK/RANKL/OPG, где RANK и RANKL – активатор рецептора ядерного фактора κ B и его лиганд соответственно, а OPG – остеопротегерин. Нарушения функции остеобластов и баланса в вышеуказанной системе цитокинов обеспечивают развитие не только патологии кости, но и могут обуславливать поражение суставных тканей при ОА [4]. Все цитокины этой системы (RANK, RANKL и OPG) также как и TNF- α являются представителями суперсемейства фактора некроза опухоли.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать сывороточные показатели TNF- α , RANKL и OPG при ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

© П.Н. Федуличев, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян, Н.А Жильцов, 2024

© Университетская Клиника, 2024

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего под наблюдением было 405 женщин постменопаузального возраста, из них 155 – характеризовались наличием клинических проявлений остеоартрита коленных суставов (основная группа). Диагноз ОА был подтвержден рентгенологически. Остальные 250 женщин, не имеющие патологию суставов, составили контрольную группу. Две группы женщин были сопоставимы по возрасту и длительности постменопаузального периода. Так, показатели (Me [Q1; Q3]) возраста в основной и контрольной группе составили 62 [57; 69] года и 61 [56; 68] год соответственно ($p=0,598$), а длительности постменопаузы – 12 [6; 19] лет и 14 [7; 20] лет соответственно ($p=0,114$).

Критерии включения в исследование: женский пол, постменопауза, остеоартрит коленных суставов, письменное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: мужской пол, травмы суставов, заболевания эндокринной и иммунной систем, ревматическая, психическая, онкологическая и гематологическая патология, острые или хронические воспалительные заболевания.

Концентрации TNF- α , RANKL и OPG определялись в сыворотке крови венозной крови, отобранной стандартным образом. Использовали метод иммуноферментного анализа. Для выполнения методики применяли коммерческие тест-системы производства «Вектор-Бест» (РФ) и «Biomedica Medizinprodukte» (Австрия).

Описательная статистика включала использование непараметрических методов. Для описания изученных показателей применяли медиану и квартили (Me [Q1; Q3]). Анализ различий между двумя группами женщин по уровням цитокинов проводили с использованием U-теста Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненными исследованиями установлено отсутствие изменений сывороточных уровней остеопротегерина у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов. Так, в контрольной группе показатели OPG составили 76,5 [52,7; 104,0] пг/мл, а в группе женщин с заболеванием суставов – 81,5 [55,0; 105,3] пг/мл ($p=0,500$).

Вместе с этим у больных с гонартрозом выявлено существенное увеличение концентраций в сыворотке крови RANKL (рис. 1). Если его значения в контрольной группе составили 3,7 [2,1; 6,6] пг/мл, то в основной группе показатели вышеуказанного цитокина были в 1,32 раза выше и равнялись 4,9 [2,5; 10,8] пг/мл ($p=0,001$).

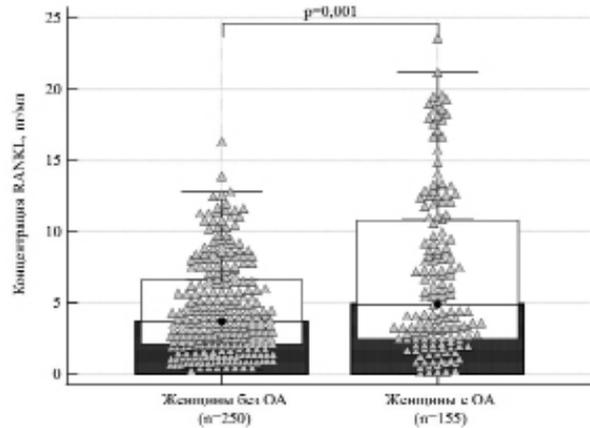


Рис. 1. Сывороточные концентрации RANKL при ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

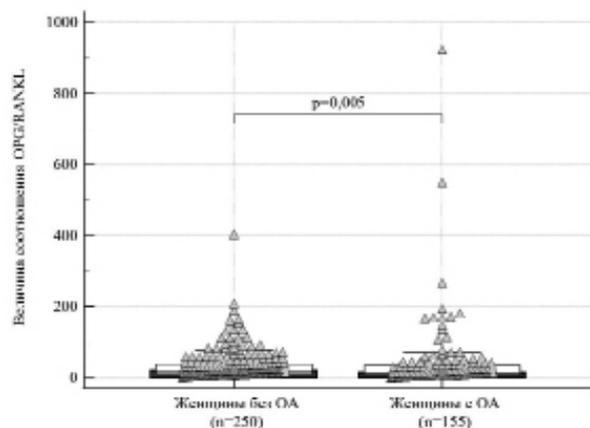


Рис. 2. Показатели индекса OPG/RANKL при ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

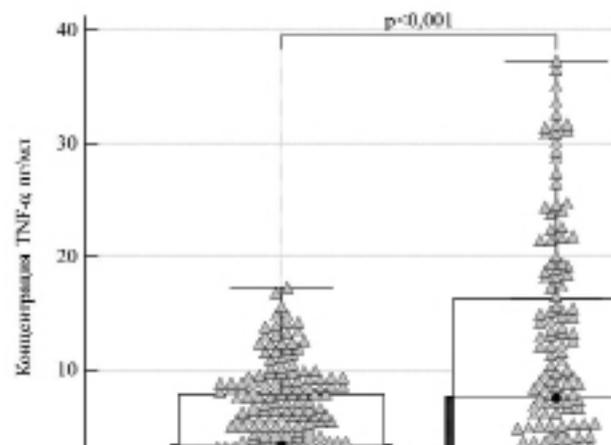


Рис. 3. Сывороточные концентрации TNF- α при ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

Существенное нарастание сывороточных уровней RANKL при сохранении системной продукции OPG обусловило у женщин с ОА коленных суставов изменение индекса OPG/RANKL (рис. 2.). У женщин постменопаузального возраста с гонартритами были характерны показатели соотношения OPG/RANKL на 32,2% более низкие, чем в контрольной группе (13,7 [7,0; 35,7] против 20,2 [11,3; 39,2] в контроле; $p=0,005$).

Нарастание концентраций RANKL у женщин с поражением суставов сочеталось с увеличением и продукции одного из наиболее сильных провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (рис. 3.). При ОА коленных суставов концентрации его были в 2,27 раза выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$). У здоровых женщин показатели TNF- α составили 3,3 [0,7; 7,8] пг/мл, а у пациентов с ОА коленных суставов – 7,5 [1,9; 16,3] пг/мл.

Таким образом, выполненные исследования позволили установить вовлечение в патологический процесс при гонартрите у женщин постменопаузального возраста двух из трех изученных цитокинов суперсемейства фактора некроза опухоли. При патологии суставов была обнаружена увеличенная системная продукция RANKL ($p=0,001$) и TNF- α ($p<0,001$) при сохранении сывороточных показателей OPG на уровне контрольных значений ($p=0,500$).

К настоящему времени при ОА выделяют различные патогенетические механизмы, посредством которых в конечном итоге происходит дегенерация тканей сустава и появляются характерные для заболевания симптомы. В развитии ОА определенную роль имеют дисбаланс функции макрофагов, хондроцитов, синовиоцитов и других типов клеток, метаболические нарушения, митохондриальная дисфункция, изменения в системах окислительного стресса, клеточного старения, апоптоза и т.д. [5, 6]. В последние годы все больше появляется доказательств того, что изменения гомеостаза суставного хряща опосредуются, в первую очередь, факторами врожденной иммунной системы, основными эффекторами которой при ОА являются цитокины [7, 8].

Одним из наиболее важных участников воспалительного процесса при данной патологии является TNF- α . Наряду с некоторыми другими провоспалительными интерлейкинами (IL-1, IL-6, IL-8, IL-17) этот цитокин по праву отнесен к группе продегенеративных факторов, играющих ключевую роль в патогенезе ОА [9]. Поэтому полученные нами результаты о повышении продукции TNF- α при ОА согласуются с выводами большинства других ранее выполненных исследований [10-12]. Установлены и меха-

низмы участия TNF- α в развитии ОА. Под влиянием TNF- α хондроциты продуцируют в больших количествах оксид азота, простагландин E2, циклооксигеназу-2, свободные радикалы. В результате этого происходит нарастание активности матриксных металлопротеиназ и ингибирование выработки таких анаболических продуктов, как коллаген и протеогликан. Кроме того, TNF- α индуцирует апоптоз хондроцитов. Все вышеописанные эффекты цитокина TNF- α способствуют поддержанию и прогрессированию воспалительного процесса в тканях сустава и дегенерации хрящевой ткани.

Необходимо отметить, что одним из основных сигнальных путей, посредством которых происходит воздействие на хондроциты и индуцируются дегенеративные изменения хряща при ОА, является сигнальный путь NF- κ B (nuclear factor- κ B). В обеспечении этого сигнального пути принимают участие представители цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG. Эта система играет ключевую роль в ремоделировании костной ткани и регуляции остеокластогенеза [13-15]. Она также функционирует и в других тканях, органах и системах организма, включая молочные железы, нервную, иммунную и сердечно-сосудистую системы. Поэтому дисбаланс в этой цитокиновой системе может приводить к различным патологическим состояниям – онкологической патологии, аутоиммунным, сердечно-сосудистым заболеваниям и т.д. [16-18].

Однако основной патологией, которая обусловливается нарушением в системе цитокинов RANK/RANKL/OPG, является остеопороз [19, 20]. Известно, что RANKL через свой специфический рецептор (RANK) обеспечивает созревание, дифференцировку и активацию остеокластов. Остеопротегерин, основными клетками-продуцентами которого являются остеобласты, как важный компонент цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG обладает противоположным действием. OPG угнетает активность остеокластов и, тем самым, обеспечивает протективную роль в отношении резорбции костной ткани, являясь растворимым «рецептором-ловушкой» для RANKL.

В последние годы наши знания о роли системы RANK/RANKL/OPG в организме человека существенно расширились. Стали появляться доказательства участия цитокинов этой системы и в патогенезе остеоартрита. Показана тесная корреляция между дисфункцией этой регуляторной системы с гистологическими изменениями субхондральной кости и появлением фенотипа провоспалительных остеобластов [21]. Причем, как оказалось, RANKL и OPG влияют не только на субхондральную кость. Оба цитоки-

на экспрессируются также и в пораженном при ОА хряще [22]. Повышенная выработка при этом молекул RANKL приводит к деградации хрящевой ткани, поскольку увеличение соотношения RANKL/OPG связано с усилением синтеза матриксных металлопротеиназ -3, -9, -13 и нарастанием катаболических процессов. Важно отметить, что ответное усиление продукции OPG может быть защитным, компенсаторным феноменом [21]. В экспериментах был показан благоприятный эффект системного введения препарата остеопротегерина при ОА, в результате которого отмечается положительный морфологический эффект на состояние костной и хрящевой ткани, снижается интенсивность болевого синдрома, ингибируется образование остеофигов в пораженном суставе [23, 24].

Установленное нами увеличение системной продукции RANKL у женщин постменопаузального возраста с гонартритом согласуется с современными представлениями о роли этого цитокина в патогенезе заболевания суставов. Причем показатели RANKL демонстрируют ассоциацию с тяжестью ОА, поэтому предполагается, что они могут быть признаком активности патологического процесса, интенсивности прогрессирования заболевания.

Наряду с этим мы не обнаружили изменений сывороточных уровней OPG при ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе. Исходя из результатов других исследований, повышение концентрации OPG можно рассматривать как ранний маркер остеоартрита [25, 26]. Женщины, принявшие участие в нашем исследовании, имели многолетний стаж заболевания и достаточно длительный период постменопаузы. Возможно отсутствие увеличения синтеза OPG у них, по крайней мере, отчасти, обусловлено большой длительностью заболевания и снижением компенсаторных возможностей по увеличению синтеза этого противодегенеративного цитокина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для женщин с остеоартритом коленных суставов, обследованных в постменопаузе, характерно увеличение системной продукции TNF- α ($p < 0,001$) и RANKL ($p = 0,001$). Сохранение сывороточных концентраций OPG при ОА на уровне контрольных значений ($p = 0,500$) и существенное нарастание секреции RANKL обуславливает у женщин с гонартритом снижение показателей индекса OPG/RANKL ($p = 0,005$). Полученные результаты целесообразно учитывать при оказании специализированной медицинской помощи женщинам постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

П.Н. Федулчев², Н.А. Резниченко², Э.А. Майлян¹, Н.А. Жильцов¹

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

²Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки, Симферополь

ЦИТОКИНЫ СУПЕРСЕМЕЙСТВА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Цель работы. Исследовать сывороточные показатели цитокинов TNF- α , RANKL и OPG при остеоартрите коленных суставов у женщин постменопаузального возраста. Материалы и методы. Под наблюдением было 405 женщин постменопаузального возраста, из которых 155 имели остеоартрит коленных суставов. Остальные 250 женщин, не имеющие патологию суставов, составили контрольную группу. Концентрации TNF- α , RANKL и OPG определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено вовлечение в патологический процесс при гонартрите у женщин постменопаузального возраста двух из трех изученных цитокинов суперсемейства фактора некроза опухоли. При

патологии суставов обнаружена увеличенная системная продукция RANKL ($p = 0,001$) и TNF- α ($p < 0,001$) при сохранении сывороточных показателей OPG на уровне контрольных значений ($p = 0,500$). Нарастание сывороточных уровней RANKL и отсутствие изменений в системной продукции OPG обусловило у женщин с остеоартритом коленных суставов снижение индекса OPG/RANKL ($p = 0,005$). Заключение. Полученные результаты целесообразно учитывать при оказании специализированной медицинской помощи женщинам постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, остеоартрит, цитокины.

P.N. Fedulichev², N.A. Reznichenko², E.A. Maylyan¹, N.A. Zhylytsov¹

¹FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

²S.I. Georgievsky Medical Institute of Vernadsky CFU, Simferopol

CYTOKINES OF THE TUMOR NECROSIS FACTOR SUPERFAMILY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Objective. To study serum levels of cytokines TNF- α , RANKL and OPG in osteoarthritis of the knee joints in postmenopausal women. **Materials and methods.** There were 405 postmenopausal women under observation, of which 155 had knee osteoarthritis. The remaining 250 women who did not have joint pathology formed the control group. Concentrations of TNF- α , RANKL and OPG were determined in serum by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** The involvement of two of the three studied cytokines of the tumor necrosis factor superfamily in the pathological process of gonarthrosis in postmenopausal women has been established. In joint

pathology, increased systemic production of RANKL ($p=0.001$) and TNF- α ($p<0.001$) was detected, while serum OPG levels remained at the level of control values ($p=0.500$). An increase in serum RANKL levels and the absence of changes in systemic OPG production caused a decrease in the OPG/RANKL index in women with knee osteoarthritis ($p=0.005$). **Conclusion.** It is advisable to take the obtained results into account when providing specialized medical care to postmenopausal women with knee osteoarthritis.

Key words: women, postmenopause, osteoarthritis, cytokines.

ЛИТЕРАТУРА

1. Olansen J., Dyke J.P., Aaron R.K. Is Osteoarthritis a Vascular Disease? *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024; 29 (3): 113. doi: 10.31083/j.fbl2903113. PMID: 38538286.
2. Галушко Е. А., Насонов Е. Л. Распространённость ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32-39.
3. Wautier J.L., Wautier M.P. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (11): 9647. doi: 10.3390/ijms24119647.
4. Maruotti N., Corrado A., Cantatore F.P. Osteoblast role in osteoarthritis pathogenesis. *Journal of Cellular Physiology*. 2017; 232: 2957-2963.
5. Jiang W., Chen H., Lin Y. et al. Mechanical stress abnormalities promote chondrocyte senescence – The pathogenesis of knee osteoarthritis. *Biomed Pharmacother*. 2023; 167: 115552. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115552.
6. Yuan Z., Jiang D., Yang M. et al. Emerging Roles of Macrophage Polarization in Osteoarthritis: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Orthop Surg*. 2024; 16 (3): 532-550. doi: 10.1111/os.13993.
7. Mukherjee A., Das B. The role of inflammatory mediators and matrix metalloproteinases (MMPs) in the progression of osteoarthritis. *Biomater Biosyst*. 2024; 13: 100090. doi: 10.1016/j.bbiosy.2024.100090.
8. Riggs K.C., Sankar U. Inflammatory mechanisms in post-traumatic osteoarthritis: a role for CaMKK2. *Immunometabolism (Cobham)*. 2023; 5 (4): e00031. doi: 10.1097/IN9.000000000000031.
9. Geng R., Li J., Yu C. et al. Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review). *Exp Ther Med*. 2023; 26 (4): 481. doi: 10.3892/etm.2023.12180.
10. Белова С. В., Гладкова Е. В., Zubavlenko P. A., Ульянов В. Ю. Системные проявления первичного остеоартроза коленных суставов у пациентов на ранней стадии его развития. Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2021; 2 (50): 71-78. doi: 10.20340/vmirvz.2021.2.CLIN.5
11. Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. What Are the Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473 (9): 2969-89. doi: 10.1007/s11999-015-4349-z.
12. Garcia-Motta H., Carvalho C., Guilherme E.M. et al. Effects of intra-articular injection of platelet-rich plasma on the inflammatory process and histopathological characteristics of cartilage and synovium in animals with osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. *Adv*

REFERENCES

1. Olansen J., Dyke J.P., Aaron R.K. Is Osteoarthritis a Vascular Disease? *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024; 29 (3): 113. doi: 10.31083/j.fbl2903113. PMID: 38538286.
2. Galushko E.A., Nasonov E.L. Rasprostranjonnost' revmaticheskikh zabolevanij v Rossii. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2018; 46 (1): 32-39 (in Russian).
3. Wautier J.L., Wautier M.P. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (11): 9647. doi: 10.3390/ijms24119647.
4. Maruotti N., Corrado A., Cantatore F.P. Osteoblast role in osteoarthritis pathogenesis. *Journal of Cellular Physiology*. 2017; 232: 2957-2963.
5. Jiang W., Chen H., Lin Y. et al. Mechanical stress abnormalities promote chondrocyte senescence – The pathogenesis of knee osteoarthritis. *Biomed Pharmacother*. 2023; 167: 115552. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115552.
6. Yuan Z., Jiang D., Yang M. et al. Emerging Roles of Macrophage Polarization in Osteoarthritis: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Orthop Surg*. 2024; 16 (3): 532-550. doi: 10.1111/os.13993.
7. Mukherjee A., Das B. The role of inflammatory mediators and matrix metalloproteinases (MMPs) in the progression of osteoarthritis. *Biomater Biosyst*. 2024; 13: 100090. doi: 10.1016/j.bbiosy.2024.100090.
8. Riggs K.C., Sankar U. Inflammatory mechanisms in post-traumatic osteoarthritis: a role for CaMKK2. *Immunometabolism (Cobham)*. 2023; 5 (4): e00031. doi: 10.1097/IN9.000000000000031.
9. Geng R., Li J., Yu C. et al. Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review). *Exp Ther Med*. 2023; 26 (4): 481. doi: 10.3892/etm.2023.12180.
10. Belova S.V., Gladkova E.V., Zubavlenko R.A., Ul'janov V.Ju. Sistemye proyavlenija pervichnogo osteoartroza kolennyh sustavov u pacientov na rannej stadii ego razvitiya. *Vestnik medicinskogo instituta «Reaviz»*. Reabilitacija, Vrach i Zdorov'e. 2021; 2 (50): 71-78. doi: 10.20340/vmirvz.2021.2.CLIN.5
11. Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. What Are the Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473 (9): 2969-89. doi: 10.1007/s11999-015-4349-z.
12. Garcia-Motta H., Carvalho C., Guilherme E.M. et al. Effects of intra-articular injection of platelet-rich plasma on the inflammatory process and histopathological characteristics of cartilage and synovium in animals with osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. *Adv*

- Rheumatol. 2024; 64 (1): 24. doi: 10.1186/s42358-024-00364-0.
13. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе. Медико-социальные проблемы семьи. 2018; (1): 41-48.
 14. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018; 8 (1): 36-42.
 15. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Риск постменопаузального остеопороза и уровни цитокинов в зависимости от полиморфизма rs2234693 гена ESR1. Забайкальский медицинский вестник. 2018; (1): 45-51.
 16. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы: монография. Чита: ЗабГУ; 2021. 231.
 17. Dutka M., Bobiński R., Wojakowski W. et al. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases. Heart Fail Rev. 2022; 27 (4): 1395-1411. doi: 10.1007/s10741-021-10153-2.
 18. Liu W., Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review). Mol Med Rep. 2015; 11 (5): 3212-8. doi: 10.3892/mmr.2015.3152.
 19. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза. Проблемы остеологии. 2013; 16 (3): 3-7.
 20. Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза. Проблемы остеологии. 2015; 18 (2): 3-11.
 21. Kovács B., Vajda E., Nagy E.E. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis. Int J Mol Sci. 2019; 20 (18): 4653. doi: 10.3390/ijms20184653.
 22. Kwan Tat S., Amiable N., Pelletier J.P. et al. Modulation of OPG, RANK and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2009; 48 (12): 1482-90. doi: 10.1093/rheumatology/kep300.
 23. Kadri A., Ea H.K., Bazille C. et al. Osteoprotegerin inhibits cartilage degradation through an effect on trabecular bone in murine experimental osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2008; 58 (8): 2379-86. doi: 10.1002/art.23638.
 24. Sagar D.R., Ashraf S., Xu L. et al. Osteoprotegerin reduces the development of pain behaviour and joint pathology in a model of osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2014; 73 (8): 1558-65. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203260.
 25. Naik S., Sahu S., Bandyopadhyay D., Tripathy S. Serum levels of osteoprotegerin, RANK-L & vitamin D in different stages of osteoarthritis of the knee. Indian J Med Res. 2021; 154 (3): 491-496. doi: 10.4103/ijmr.IJMR 873 19.
 26. Rodríguez Ruiz A., Tuerlings M., Das A. et al. The role of TNFRSF11B in development of osteoarthritic cartilage. Rheumatology (Oxford). 2022; 61 (2): 856-864. doi: 10.1093/rheumatology/keab440.
 - Rheumatol. 2024; 64 (1): 24. doi: 10.1186/s42358-024-00364-0.
 13. Maylyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Urovni gormonov i markerov kostnogo obmena pri postmenopauzal'nom osteoporozе. Mediko-social'nye problemy sem'i. 2018; (1): 41-48 (in Russian).
 14. Maylyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Syvoro-tochnye urovni citokinov pri postmenopauzal'nom osteoporozе. Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoy mediciny. 2018; 8 (1): 36-42 (in Russian).
 15. Maylyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Risk postmenopauzal'nogo osteoporozа i urovni citokinov v zavisimosti ot polimorfizma rs2234693 gena ESR1. Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2018; (1): 45-51 (in Russian).
 16. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaja A.V. i dr. Vlijanie zagrjaznenija okruzhajushhej sredy na sostojanie zdorov'ja naselenija: vzaimosvjaz' disjelementozа s razlichnoj patologiej serdechno-sosudistoj sistemy: monografija. Chita: ZabGUž 2021. 231 (in Russian).
 17. Dutka M., Bobiński R., Wojakowski W. et al. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases. Heart Fail Rev. 2022; 27 (4): 1395-1411. doi: 10.1007/s10741-021-10153-2.
 18. Liu W., Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review). Mol Med Rep. 2015; 11 (5): 3212-8. doi: 10.3892/mmr.2015.3152.
 19. Povoroznjuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Rol' immunnyh faktorov v patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporozа. Problemy osteologii. 2013; 16 (3): 3-7 (in Russian).
 17. Maylyan E.A. Sovremennye predstavlenija ob jetiologii i patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporozа. Problemy osteologi. 2015; 18 (2): 3-11 (in Russian).
 21. Kovács B., Vajda E., Nagy E.E. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis. Int J Mol Sci. 2019; 20 (18): 4653. doi: 10.3390/ijms20184653.
 22. Kwan Tat S., Amiable N., Pelletier J.P. et al. Modulation of OPG, RANK and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2009; 48 (12): 1482-90. doi: 10.1093/rheumatology/kep300.
 23. Kadri A., Ea H.K., Bazille C. et al. Osteoprotegerin inhibits cartilage degradation through an effect on trabecular bone in murine experimental osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2008; 58 (8): 2379-86. doi: 10.1002/art.23638.
 24. Sagar D.R., Ashraf S., Xu L. et al. Osteoprotegerin reduces the development of pain behaviour and joint pathology in a model of osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2014; 73 (8): 1558-65. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203260.
 25. Naik S., Sahu S., Bandyopadhyay D., Tripathy S. Serum levels of osteoprotegerin, RANK-L & vitamin D in different stages of osteoarthritis of the knee. Indian J Med Res. 2021; 154 (3): 491-496. doi: 10.4103/ijmr.IJMR 873 19.
 26. Rodríguez Ruiz A., Tuerlings M., Das A. et al. The role of TNFRSF11B in development of osteoarthritic cartilage. Rheumatology (Oxford). 2022; 61 (2): 856-864. doi: 10.1093/rheumatology/keab440.

УДК 159.94:378.091.212:61

Т.Л. Ряполова, А.А. Бойченко, О.Г. Токарева, К.С. Дрингаль

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ВЛИЯНИЕ ЖИЗНЕСТОЙКОСТИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ НА ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ СТУДЕНТОВ ПЕРВОГО КУРСА МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Согласно определению R.P. Juster и B.S. McEwen, стресс представляет собой физиологическую и психологическую реакции на воспринимаемые угрозы или вызовы. Процесс реагирования начинается с активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-надпочечниково-мозговой системы, что на физиологическом уровне проявляется такими явлениями, как повышение давления, учащение пульса и частоты дыхания, усиление настороженности [1, 2]. Эти симптомы являются также характерными проявлениями таких эмоций, как тревога и страх.

Некоторые авторы полагают, что стресс – это тесное взаимное воздействие физиологических, психологических, социальных и поведенческих факторов с окружающей действительностью, определяющих качество адаптации индивида к требованиям среды [3]. Другие указывают, что стресс – это состояние дисбаланса, возникающее в психологическом поле индивида, когда оказывается, что он не способен справиться с тем количеством внешних и внутренних требований, которые предъявляет ему реальность [4, 5].

Пребывание индивидов в условиях длительного вооруженного конфликта, отличающегося различной интенсивностью на всем своем протяжении [6], является по своей природе экстремальной критической жизненной ситуацией (ЭКЖС), в которой человек сталкивается с возможностью небытия (смерти, утраты, разрушения прежнего уклада), а также с невозможностью в полной мере реализовать свой потенциал [7]. Последствиями нахождения личности в ЭКЖС становится, в первую очередь, истощение внутренних функциональных ресурсов и, как следствие, высокий риск развития широкого спектра психических расстройств, среди которых значительное место занимают расстройства, ассоциированные со стрессом, а также тревожные и депрессивные симптомы [8].

В подобных реалиях развитие устойчивых механизмов преодоления имеет первостепен-

ное значение. Одним из базовых конструктов совладания является жизнестойкость.

Это понятие актуализировалось и приобрело распространение не так давно. Только в конце XX века С. Мадди способствовал введению в понятийный аппарат термина «hardiness», что в различных вариантах перевода может звучать как «стойкость», «живучесть», «выносливость», «крепость». Широкое распространение получил перевод Д.А. Леонтьева, который предложил определять способность человека к самообладанию, умение проживать трудные и стрессовые жизненные ситуации и при этом сохранять ощущение внутреннего баланса и продуктивность своей деятельности термином «жизнестойкость».

Важно понимать, что, жизнестойкость не подразумевает развитие равнодушия или нетерпимости, а, напротив, способствует формированию таких черт, как включенность, внимание, способность к принятию и пониманию [9].

Жизнестойкость включает в себя три базовых конструкта, которые и являются определяющими: вовлеченность, контроль и принятие риска [10].

Вовлеченность подразумевает, что человек остается включенным в процессы и события, которые с ним происходят, а также в деятельность, которой он занимается [11]. Одним из наиболее сходных понятий является «осознанность» – способность быть в полном контакте с текущим опытом, включая чувства, мысли и внешние впечатления, без стремления изменить или оценить его.

Контроль в концепции С. Мадди не подразумевает ригидные попытки контролировать все происходящее, а показывает степень управления личностным ресурсом и умение его применять в различных ситуациях. К примеру, если в

той или иной ситуации необходимо применить принятие или смирение, то индивид окажется в силах это сделать за счет обладания навыком самоконтроля и саморегуляции.

Принятие риска – конструкт, включающий систему установок, направленных на переработку любого негативного опыта таким образом, что жизненные трудности и стрессовые события воспринимаются как нечто, способствующее приобретению нового опыта и навыков. Люди, у которых данный конструкт развит на достаточном уровне, понимают степень угрозы и осознают риски, однако продолжают действовать в соответствии со своими ценностями [11].

Высокую значимость приобретает изучение жизнестойкости и ее влияния на адаптационные ресурсы у лиц молодого возраста, поскольку данная группа составляет активное население, которое в перспективе будет влиять на развитие общества.

Студенты первого года обучения всегда сталкиваются с комплексным влиянием негативных факторов, таких как высокие требования к уровню знаний, новый тип взаимоотношений, новый социальный статус, более жесткий режим обучения [12]. Для студентов, обучающихся в регионах Донецкой Народной Республики, адаптационный процесс является еще более тяжелым на фоне непрекращающихся обстрелов, реальной опасности для жизни и сомнений, связанных с личными перспективами в жизни.

Адаптационный период у каждого студента проходит индивидуально и, зачастую, не ограничивается одним или двумя месяцами. На процесс адаптации значительное влияние оказывают социально-психологические особенности, черты характера и свойства личности [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль жизнестойкости в психологическом благополучии студентов, обучающихся на первом курсе ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемый контингент представлен студентами первого курса в возрасте от 17 до 30 лет, проходившими исследование на базе Лаборатории психического здоровья в декабре 2023 года.

Оценка степени развития жизнестойкости осуществлялась при помощи «Теста жизнестойкости», который является адаптацией англоязычного опросника Hardiness Survey, выполненной Д.А. Леонтьевым и Е.И. Рассказовой. Опросник содержит 45 утверждений, которые позволяют оценить баллы по шкалам «Вовлечен-

ность», «Контроль», «Принятие риска», а также общему баллу жизнестойкости [13].

Оценка психологического благополучия и личностных ресурсов производилась с помощью методики «Индикатор копинг-стратегий» Д. Амирхана, изучающей три базовые стратегии совладания со стрессом – «Разрешение проблем», «Поиск социальной поддержки», «Избегание»; с помощью личностной шкалы проявлений тревоги Тейлора в адаптации Т.А. Немчинова и В.Г. Норакидзе; с помощью шкалы депрессии Бека, которая позволяет оценить как общий показатель уровня депрессии, так и показатели по когнитивно-аффективной субшкале, а также субшкале соматических проявлений депрессии; при помощи методики «PTSD Checklist 5» (PCL-5), позволяющей оценить выраженность феноменов, сходных с симптомами посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [14, 15, 16, 17].

Социально-демографические данные собирались при помощи анкетного комплекса, специально разработанного для целей исследования.

Основные группы составили студенты, имеющие низкий уровень жизнестойкости и каждого из его компонентов: низкий уровень вовлеченности (ОВ) – 158 человек (29,5%), низкий уровень контроля (ОК) – 68 человек (12,7%), низкий уровень принятия риска (ОПР) – 21 человек (3,9%), низкий уровень жизнестойкости (ОЖ) – 84 человека (15,7%).

Группы сравнения были представлены студентами, имеющими средний и высокий уровень жизнестойкости и его компонентов: средний уровень вовлеченности (СВ-I) – 300 человек (56,2%), высокий уровень (СВ-II) – 76 человек (14,2%); средний уровень контроля (СК-I) – 362 человека (67,8%), высокий уровень (СК-II) – 104 человека (19,5%); средний уровень принятия риска (СПР-I) – 254 человека (47,5%), высокий уровень (СПР-II) – 259 человек (48,5%); средний уровень жизнестойкости (СЖ-I) – 311 человек (58,2%), высокий уровень (СЖ-II) – 139 человек (26%).

Статистический анализ полученных данных проводился в пакете статистической обработки «MedStat». Отличия считались статистически значимыми на уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Производился сравнительный анализ между основной группой и группами сравнения по вышеописанным методикам. Средние показатели представлены в таблице (см. табл.).

По шкалам «Разрешение проблем» и «Избегание» методики «Индикатор копинг-стратегий»

Таблица.

Средние значения показателей в исследуемых группах

Показатель	Конструкт	Исследуемые группы		
		Основная группа M±σ / Me (Q1-Q3)	Группа сравнения I M±σ / Me (Q1-Q3)	Группа сравнения II M±σ / Me (Q1-Q3)
Индикатор копинг-стратегий				
Разрешение проблем	Вовлеченность	22,63±4,1*	24,5 (22-27) ^Δ	28 (22-31)
	Контроль	21,24±4,2*	24 (22-27) ^Δ	27 (22-30)
	Принятие риска	20,67±4,9*	23,76±3,9 ^Δ	25 (22-29)
	Жизнестойкость	21,64±3,9*	24 (22-27) ^Δ	27 (22-30)
Поиск социальной поддержки	Вовлеченность	20,61±5,0	20,95±4,3	20,41±4,8
	Контроль	21,32±5,3	20,97±4,5	19,73±4,4
	Принятие риска	19,19±6,1	20,98±4,7	20,7±4,3
	Жизнестойкость	19,9±4,9	21,23±4,9	20,29±4,6
Избегание	Вовлеченность	21 (18-23)*	17 (15-19) ^Δ	15,3±2,3
	Контроль	21,79±3,6*	17 (15-20) ^Δ	15 (14-18)
	Принятие риска	23±2,9*	19 (16-21) ^Δ	16 (14-18)
	Жизнестойкость	21,57±3,7*	17 (16-20) ^Δ	15 (14-17)
Личностная шкала проявлений тревоги Тейлора				
Уровень тревожности	Вовлеченность	26,09±7,9*	15 (9-19,5) ^Δ	7,5 (5-11,5)
	Контроль	28,5 (22-36)*	17 (11-24) ^Δ	8,5 (5-14)
	Принятие риска	34±7,4*	21,69±8,1 ^Δ	11 (7-16)
	Жизнестойкость	28,96±8,1*	18 (12-24) ^Δ	9 (6-13)
Шкала депрессии Бека				
Общий показатель	Вовлеченность	15 (9-23)*	5 (2-8,5) ^Δ	1 (0-4)
	Контроль	16 (11-24,5)*	6 (2-11) ^Δ	2 (1-5)
	Принятие риска	28,29±13,76*	9 (5-17) ^Δ	3 (1-6)
	Жизнестойкость	17 (11-25)*	6 (3-11) ^Δ	2 (1-4)
Когнитивно-аффективная субшкала	Вовлеченность	10 (5-15)*	3 (1-5) ^Δ	1 (0-3)
	Контроль	10 (6-17)*	4 (1-7) ^Δ	1 (0-3)
	Принятие риска	19,05±9,2*	6 (3-10) ^Δ	2 (0-4)
	Жизнестойкость	11 (6-17)*	4 (2-7) ^Δ	1 (0-3)
Субшкала соматических проявлений	Вовлеченность	5 (3-8)*	2 (0-3) ^Δ	0 (0-1)
	Контроль	6 (3,5-8)*	2 (0-5) ^Δ	1 (0-2)
	Принятие риска	9,23±5,0*	3 (2-6) ^Δ	1 (0-3)
	Жизнестойкость	6 (4-8,5)*	2 (1-5) ^Δ	0 (0-2)
«PTSD Checklist 5» (PCL-5)				
Общий уровень посттравматического стресса	Вовлеченность	30,69±16,9*	15 (7-27) ^Δ	4,5 (0-14)
	Контроль	34 (17,5-45)*	19 (9-31) ^Δ	6 (1-18)
	Принятие риска	47,19±20,2*	25,31±14,9 ^Δ	10 (3-20)
	Жизнестойкость	34,07±18,8*	20 (9-32) ^Δ	6 (1-16)

Таблица (продолжение).
Средние значения показателей в исследуемых группах

Показатель	Конструкт	Исследуемые группы		
		Основная группа M±σ / Me (Q1-Q3)	Группа сравнения I M±σ / Me (Q1-Q3)	Группа сравнения II M±σ / Me (Q1-Q3)
Симптомы навязчивого повторения	Вовлеченность	7,29±4,8*	4 (1-6) ^Δ	1 (0-3)
	Контроль	7,8±5,4*	5 (1-8) ^Δ	1 (0-4)
	Принятие риска	11,33±5,8*	5(3-9) ^Δ	2 (0-5)
	Жизнестойкость	7,9±4,9*	5 (2-8) ^Δ	1 (0-4)
Симптомы избегания	Вовлеченность	3 (1-4)*	2 (0-3,5) ^Δ	0 (0-2)
	Контроль	3 (1-4,5) [#]	2 (0-4) ^Δ	0 (0-2) [#]
	Принятие риска	6 (3-6)*	2,5 (1-4) ^Δ	1 (0-3)
	Жизнестойкость	3 (1-4,5)*	2 (0-4) ^Δ	0 (0-2)
Изменения в когнитивно-эмоциональной сфере	Вовлеченность	11,07±6,7*	5 (2-9) ^Δ	1 (0-3)
	Контроль	11,5 (6-18)*	6 (2-11) ^Δ	2 (0-6)
	Принятие риска	17,76±7,9*	8 (4-13) ^Δ	3 (0-7)
	Жизнестойкость	11,5 (7-18,5)*	7 (2-11) ^Δ	2 (0-5)
Симптомы возбудимости	Вовлеченность	9,26±5,3*	5 (2-9) ^Δ	1 (0-4)
	Контроль	10 (6-15)*	6 (2-9) ^Δ	2 (0-6)
	Принятие риска	13,48±6,0*	8 (4-11) ^Δ	3 (0-6)
	Жизнестойкость	10,48±5,8*	6 (2-10) ^Δ	2 (0-6)

Примечание: * – статистическая значимость различий на уровне $p \leq 0,01$ между основной группой и обеими группами сравнения; # – статистическая значимость различий на уровне $p \leq 0,01$ между основной группой и группой сравнения II; Δ – статистическая значимость различий на уровне $p \leq 0,01$ между группами сравнения.

Д. Амирхана, наблюдается статистическая значимость различий на уровне $p < 0,01$ между основной группой и группами сравнения (в т.ч. между собой) по каждому из конструктов жизнестойкости и общему уровню жизнестойкости в целом. По шкале «Поиск социальной поддержки» статистически значимых различий не наблюдалось.

Полученные данные показывают, что студенты, имеющие высокий уровень жизнестойкости (и его конструктов), гораздо более ориентированы на решение проблем, поиск эффективных подходов, направленных на выход из стрессовых ситуаций. Студенты, имеющие низкий уровень жизнестойкости, испытывают значительные трудности при подборе адаптивных путей реагирования, их деятельность может носить хаотичный, нецелевой характер (либо отсутствовать вообще) что часто способствует усугублению проблемной ситуации.

По личностной шкале проявлений тревоги Тейлора выявлена статистическая значимость различий на уровне $p < 0,01$ между основной

группой и группами сравнения (в т.ч. между собой) по каждому из конструктов жизнестойкости и общему уровню в целом.

Данные показывают, что у респондентов, имеющих низкую жизнестойкость, уровень тревоги соответствует высокому, в то время как у респондентов, имеющих высокие показатели жизнестойкости, выявляется средний уровень тревоги с тенденцией к низкому. Обучающиеся, имеющие высокий уровень тревоги, испытывают значительные трудности в концентрации внимания на процессе обучения, склонны дистанцироваться от окружения и не вовлекаться в жизнь университета. Это приводит к их отчужденности и глубокой фиксированности на внутренних тягостных переживаниях.

Подобная значимость различий наблюдалась также по общему показателю депрессии и субшкалам методики А. Бека, что свидетельствует о высокой выраженности депрессивных симптомов у респондентов, имеющих низкий уровень жизнестойкости. Особое внимание обращает на себя выраженность депрессивных симптомов

при низком уровне принятия риска – показатели, соответствующие уровню умеренной депрессии. Такие обучающиеся склонны оценивать в негативном ключе даже положительный опыт, практически не способны извлекать из него пользы, склонны к негативной оценке себя и своей жизни.

Статистическая значимость различий на уровне $p < 0,01$ определяется по общему показателю методики PCL-5 и практически всем субшкалам, кроме групп ОК и СК-I по субшкале «Избегание».

Полученные данные свидетельствуют о значительной выраженности посттравматического стресса у студентов с низким уровнем жизнестойкости. Обращает на себя внимание крайне высокая выраженность постстрессовой симптоматики у лиц, испытывающих трудности с принятием риска. Им трудно интегрировать происходящие события в свою жизнь и извлекать из них полезный опыт, что не позволяет в полной мере его пережить и переработать в сознании. У таких респондентов повышается уровень напряженности, тревожных ожиданий негативно-го исхода, они испытывают трудности в концентрации внимания и стремятся избежать контакта с любым из стрессоров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние жизнестойкости на психологическое благополучие личности требует активных мер, направленных на укрепление и повышение каждого из конструктов и через них – повышение общего уровня жизнестойкости в целом.

Студентам, у которых отмечается низкий уровень жизнестойкости, можно предлагать участие в тренингах, направленных на развитие осознанности, включенности в настоящий момент, акцентировать их внимание на положительных аспектах объективной реальности. Целесообразно также обучать их навыкам проблемно-решающего поведения, совместными усилиями вырабатывать базовый алгоритм поведения в той или иной стрессовой ситуации, обсуждать, каким образом полученный опыт можно интегрировать в жизнь.

Помимо этого, необходимо развивать в студентах стремление к приобретению различных хобби, внеаудиторных активностей, а также способствовать улучшению психологического климата в коллективе. Несмотря на то, что поиск социальной поддержки у респондентов находится на среднем уровне и не имеет статистически значимых различий, социальное взаимодействие остается значимым фактором противодействия последствиям избегания, таким как отчужденность и погруженность в себя.

С целью формирования качественного психологического климата в коллективе и развития социальных навыков студентов первого курса в ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России на постоянной основе внедрено наставничество и многоуровневая система кураторства. Кураторы из студенческой среды на постоянной основе взаимодействуют с обучающимися, помогают в решении коммуникативных и бытовых трудностей, стимулируют первокурсников к посещению занятий. Кураторы из числа профессорско-преподавательского состава проводят ежемесячные встречи со студентами, на которых обсуждают актуальные темы, такие как противодействие экстремизму и терроризму, пропаганда здорового образа жизни, вопросы патриотического воспитания, проблемы в коммуникации обучающихся в их социальных группах и с сотрудниками университета.

Полезным в работе с данным контингентом студентов будет проведение тренингов в формате когнитивно-поведенческой и диалектико-поведенческой групп, где студентов обучат навыкам безоценочного восприятия настоящего момента, стратегиям совладания, позволяющим эффективно переживать кризисы, не принимая импульсивных решений, пониманию и управлению сильными эмоциями для снижения эмоциональной уязвимости и улучшения стабильности настроения, а также улучшению коммуникативных навыков и эффективному управлению отношениями.

Т.Л. Ряполова, А.А. Бойченко, О.Г. Токарева, К.С. Дрингаль

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ВЛИЯНИЕ ЖИЗНЕСТОЙКОСТИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ НА ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ СТУДЕНТОВ ПЕРВОГО КУРСА МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

В статье рассматривается влияние жизнестойкости на личностные ресурсы и психологическое благополучие лиц молодого возраста. Оценка степени развития жизнестойкости осуществлялась при помощи «Теста жизнестойкости», который является адаптацией англоязычного опросника Hardiness Survey, выполненной Д.А. Леонтьевым и Е.И. Рассказовой. Оценка психологического благополучия и личностных ресурсов производилась с помощью методики «Индикатор копинг-стратегий» Д. Амирхана, личностной шкалы проявлений тревоги Тейлора в адаптации Т.А. Немчи-

нова и В.Г. Норакидзе, шкалы депрессии Бека, методики «PTSD Checklist 5» (PCL-5). Результаты показывают значительное влияние жизнестойкости на психологическое благополучие обучающихся. Приводятся мероприятия, предлагаемые для повышения уровня жизнестойкости и через него – адаптационных ресурсов молодежи.

Ключевые слова: жизнестойкость, тревога, депрессия, посттравматический стресс, копинги, психологическое благополучие.

T.L. Ryapolova, A.A. Boychenko, O.G. Tokareva, K.S. Dringal

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

THE IMPACT OF RESILIENCE AND ITS COMPONENTS ON THE PSYCHOLOGICAL WELL-BEING OF FIRST-YEAR MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS

The article examines the impact of resilience on personal resources and psychological well-being of young people. The assessment of the degree of development of resilience was carried out using the «Resilience Test», which is an adaptation of the English-language questionnaire Hardiness Survey, performed by D.A. Leontiev and E.I. Rasskazova. The assessment of psychological well-being and personal resources was carried out using the methodology «Indicator of coping strategies» by D. Amirkhan, the personal scale of Taylor's anxiety

manifestations in the adaptation of T.A. Nemchinov and V.G. Norakidze, Beck depression scales, PTSD Checklist 5 (PCL-5) techniques. The results show a significant impact of resilience on the psychological well-being of students. The measures proposed to increase the level of resilience and, through it, the adaptive resources of young people are presented.

Key words: resilience, anxiety, depression, post-traumatic stress, coping, psychological well-being.

ЛИТЕРАТУРА

- Juster R.P., McEwen B.S., Lupien S.J. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 35: 2-16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002.
- Crosswell A.D., Suresh M., Puterman E., Gruenewald T.L., Lee J., Epel E.S. Advancing Research on Psychosocial Stress and Aging with the Health and Retirement Study: Looking Back to Launch the Field Forward. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences.* 2020; 75 (5): 970-980. doi: 10.1093/geronb/gby106.
- Slavich G.M., Irwin M.R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological bulletin.* 2014; 140 (3): 774-815. doi: 10.1037/a0035302.
- Lazarus R.S. *Stress and Emotion: A New Synthesis.* Springer Publishing Company; 2006. 360.
- Folkman S. *The Oxford Handbook of Stress, Health, and Coping.* Oxford University Press; 2011. 496.
- Трошина Е.О., Ряполова Т.Л. Изучение вопроса комбинированного стресса, как следствия психоэмоционального потрясения у студенческой молодежи, в контексте ситуации на Донбассе. *Журнал психиатрии и медицинской психологии.* 2022; 3 (59): 59-66.
- Абрамов В.А., Мельниченко В.В., Бабура Е.В. Посттравматические стрессовые расстройства, связанные с боевыми действиями, с позиций экзистенциально-гуманистического подхода. *Журнал психиатрии и ме-*

REFERENCES

- Juster R.P., McEwen B.S., Lupien S.J. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 35: 2-16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002.
- Crosswell A.D., Suresh M., Puterman E., Gruenewald T.L., Lee J., Epel E.S. Advancing Research on Psychosocial Stress and Aging with the Health and Retirement Study: Looking Back to Launch the Field Forward. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences.* 2020; 75 (5): 970-980. doi: 10.1093/geronb/gby106.
- Slavich G.M., Irwin M.R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological bulletin.* 2014; 140 (3): 774-815. doi: 10.1037/a0035302.
- Lazarus R.S. *Stress and Emotion: A New Synthesis.* Springer Publishing Company; 2006. 360.
- Folkman S. *The Oxford Handbook of Stress, Health, and Coping.* Oxford University Press; 2011. 496.
- Troshina E.O., Ryapolova T.L. Izucheniye voprosa kombinirovannogo stressa, kak sledstviya psikhoemotsional'nogo potryaseniya u studencheskoi molodezhi, v kontekste situatsii na Donbasse. *Zhurnal psikiatrii i meditsinskoj psikhologii.* 2022; 3 (59): 59-66 (in Russian).
- Abramov V.A., Mel'nichenko V.V., Babura E.V. Posttravmaticheskie stressovye rasstrojstva, svyazannye s boevymi deistviyami, s pozitsii ekzistentsial'no-gumanisticheskogo podkhoda. *Zhurnal psikiatrii i meditsinskoj psikhologii.*

- дицинской психологии. 2022; 4 (60): 5-19.
8. Альмешкина А.А., Ковалева К.В., Коваленко С.Р., Сорочупуд Е.П. Нервно-психическое напряжение пациентов с признаками боевой психической травмы. Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2023; 1 (61): 59-64.
 9. Евтушенко Е.А. Жизнестойкость личности как психологический феномен. Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. 2016; 1: 72-78.
 10. Мадди С.Р. Смыслообразование в процессе принятия решений. Психологический журнал. 2005; 6 (26): 87-101.
 11. Кучерявенко И.А., Гринёва О.И., Еголаева Е.С. Феномен жизнестойкости в психологической науке. Проблемы современного педагогического образования. 2023; 2 (79): 429-432.
 12. Талалуева Т.А., Жемерикина Ю.И. Психологические ресурсы преодоления учебного стресса у студентов первого года обучения. Столыпинский вестник. 2023; 5 (5): 2497-2506.
 13. Леонтьев Д.А., Рассказова Е.И. Тест жизнестойкости. М.: Смысл; 2006. 63.
 14. Духновский С.В. Диагностика межличностных отношений. Психологический практикум. СПб.: Речь; 2009. 141.
 15. Диагностика эмоционально-нравственного развития. Сост. и ред. И.Б. Дерманова. СПб.: Речь; 2002: 126-129.
 16. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб: Питер; 2001. 268.
 17. Blevins C.A., Weathers F.W., Davis M.T., Witte T.K., Domino J.L. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation. Journal of traumatic stress. 2015; 28 (6): 489-498. doi: 10.1002/jts.22059
 - 2022; 4 (60): 5-19 (in Russian).
 8. Al'meshkina A.A., Kovaleva K.V., Kovalenko S.R., Sorochupud E.P. Nervno-psikhicheskoe napryazhenie patsientov s priznakami boevoi psikhicheskoi travmy. Zhurnal psikhiiatrii i meditsinskoj psikhologii. 2023; 1 (61): 59-64 (in Russian).
 9. Evtushenko E.A. Zhiznestoikost' lichnosti kak psikhologicheskii fenomen. Lichnost', sem'ya i obshchestvo: voprosy pedagogiki i psikhologii. 2016; 1: 72-78 (in Russian).
 10. Maddi, S.R. Smysloobrazovanie v protsesse prinyatiya reshenii. Psikhologicheskii zhurnal. 2005; 6 (26): 87-101 (in Russian).
 11. Kucheryavenko I.A., Grineva O.I., Egolaeva E.S. Fenomen zhiznestoikosti v psikhologicheskoi nauke. Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya. 2023; 2 (79): 429-432 (in Russian).
 12. Talalueva T.A., Zhemerikina Yu. I. Psikhologicheskie resursy preodoleniya uchebnogo stressa u studentov pervogo goda obucheniya. Stolypinskii vestnik. 2023; 5 (5): 2497-2506 (in Russian).
 13. Leont'ev D.A., Rasskazova E.I. Test zhiznestoikosti. Moscow: Smysl; 2006. 63 (in Russian).
 14. Dukhnovskii S.V. Diagnostika mezhlichnostnykh otnoshenii. Psikhologicheskii praktikum. Saint Petersburg: Rech'; 2009. 141 (in Russian).
 15. Diagnostika emotsional'no-nravstvennogo razvitiya. Sost. i red. I.B. Dermanova. Saint Petersburg: Rech'; 2002: 126-129 (in Russian).
 16. Tarabrina N.V. Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa. Saint Petersburg: Piter; 2001. 268 (in Russian).
 17. Blevins C.A., Weathers F.W., Davis M.T., Witte T.K., Domino J.L. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation. Journal of traumatic stress. 2015; 28 (6): 489-498. doi: 10.1002/jts.22059.

УДК 616.36-008:662.357.181]-056.7-076

Е.В. Хомутов, М.С. Кишеня, А.И. Кисс, Д.А. Иващенко, И.М. Гандак

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

Синдром Жильбера (СЖ) известен более 100 лет, впервые был описан как «простая семейная холемиа» или доброкачественная гипербилирубинемия [1]. В МКБ-10 рассматривается как хроническая негемолитическая гипербилирубинемия, код E 80.4 – синдром Жильбера. В европейской популяции встречается у 2-10% населения, в странах Ближнего Востока и Африки распространенность СЖ составляет 12-36%, достигая в некоторых этнических группах 50% [2]. Диагностируется чаще у мужчин, чем у женщин, соотношение составляет – 3:1 [3]. СЖ – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектом промоторной области гена UGT1A1, кодирующего фермент уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазу (УДФ-ГТ1). УДФ-ГТ1 являясь ключевым ферментом метаболизма билирубина, регулирует реакцию глюкуронизации билирубина, в результате которой непрямая фракция данного соединения переводится в водорастворимую прямую фракцию – билирубинмоно- и диглюкуронидов [4].

Генетическим дефектом при СЖ является динуклеотидная инсерция в области ТА-повтора в промоторе гена UGT1A1 в гомо- или гетерозиготном состояниях. Шесть ТА-повторов A(TA)₆TAA в промоторе соответствуют нормальной функциональной активности фермента УДФ-ГТ1; увеличение числа ТА-повторов до 7 в гомозиготном состоянии приводит к снижению функциональной активности УДФ-ГТ1 примерно на 30%, обуславливая гипербилирубинемия [5]. В связи с тем, что УДФ-ГТ1 принимает участие в метаболизме некоторых лекарственных препаратов, у лиц с наличием инсерции ТА-повторов в гомо- или гетерозиготном состояниях в промоторе гена UGT1A1 возможна манифестация СЖ с развитием токсических реакций при приеме лекарств, таких как рифампицин, ампициллин, сульфаниламиды, диакарб, статиты, ибупрофен, глюкокортикостероиды, иринотекан [6]. Диагностика СЖ методом генотипирования полиморфизма гена UGT1A1 в настоящее время является актуальной в связи с клинически значимыми проявлениями гипербилирубинемии но-

ворожденных, а также с необходимостью диспансерного наблюдения пациентов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование генотипа UGT1A1 у больных с СЖ и его влияние на клинические проявления заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования явились образцы ДНК, полученные от 253 пациентов, наблюдавшихся у гастроэнтеролога и прошедших обследование в ЦНИЛ ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького в период с 2013 по 2024 гг. Среди пациентов было 85 женщин и 168 мужчин в возрасте от 15 до 46 лет. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004). Все участницы исследования подписывали добровольное информированное согласие. Выделение ДНК из периферической крови было произведено с использованием реактива «ДНК-экспресс» (НПО «Литех», Россия). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) исследуемого фрагмента ДНК проводили на программируемом термоциклере Терцик-МС2 («ДНК-технология» Россия) с использованием наборов «SNP UGT1A1» (НПО «Литех», Россия). С каждым образцом выделенной ДНК проводили амплификацию с двумя аллель-специфическими праймерами, соответственно контекста SNP UGT1A1. Готовили две ПЦР-смеси для аллелей «норма» и «мутация», содержащие по 17,5 мкл разбавителя, по 2,5 мкл реакционной смеси, содержащей праймеры для аллелей «норма» и «мутация», 0,2 мкл Taq-полимеразы, вносили 5 мкл образца ДНК под слой минерального масла. В качестве отрицательного контрольного образца использовали разбавитель. Амплификацию проводили в следующем режиме: первоначальная денатурация при 94°C – 1 мин, затем 35 циклов смены температур: 94°C – 10 сек, темпера-

© Е.В. Хомутов, М.С. Кишеня, А.И. Кисс, Д.А. Иващенко, И.М. Гандак, 2024

© Университетская Клиника, 2024

тура отжига праймеров 64°C – 10 сек, элонгация цепи 72°C – 20 сек; финальная элонгация 72°C – 10 мин. Результаты амплификации оценивали в 3%-ном агарозном геле с последующим окрашиванием в растворе бромистого этидия и сканированием в УФ-трансиллюминаторе при длине волны 312 нм «TFX-20.M» («Vilber Lourmat», Франция) (см. рис.).

В сыворотке крови пациентов определяли уровень билирубина, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы с использованием наборов «LaChema» (Чехия), измерением оптической плотности на спектрофотометре «Sperecord» (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении генетического анализа в группе больных были получены следующие результаты: частота аллеля A(TA)6TAA составила 40,6% (n=103), частота аллеля A(TA)7TAA – 59,4% (n=150). Анализ генотипов (см. табл.) показал, что 62 пациента из 253 (24,5%) были гомозиготами по увеличенному числу TA-повторов (7 повторов), 177 человек (69,8%) – гетерозиготами, 14 человек (5,7%) – гомозиготами по нормальному числу повторов (6 повторов). Увеличение числа TA-повторов до семи как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состояниях обуславливает снижение функциональной активности фермента и, следовательно, снижение скорости конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в гепатоцитах, что приводит к повышению непрямой фракции билирубина в плазме [5].

В сравнении с другими популяциями частота генотипа A(TA)7TAA/A(TA)7TAA: в африканской популяции – 23%, для азиатской популяции характерна самая низкая частота генотипа A(TA)7TAA/A(TA)7TAA – менее 3% [6].

При обследовании билирубина и трансаминаз у пациентов (n=13) с генотипом A(TA)7TAA/A(TA)7TAA отмечали увеличение общего билирубина до 70-90 ммоль/л за счет непрямого – 50-60 ммоль/л, слабость, повышенную утомляемость. При опросе данные пациенты обнаруживали появление желтушности склер и кожных покровов, диспепсические расстройства и яв-

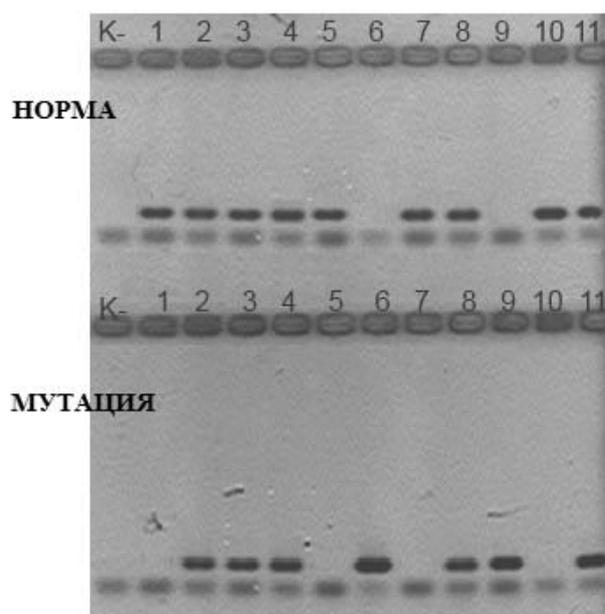


Рис. Электрофореграмма результатов исследования полиморфизма гена UGT1A1: К – отрицательный контрольный образец; пробы 1,5,7,10 – нормальные гомозиготы; пробы 2,3,4,8,11 – гетерозиготы; пробы 6,9 – мутантные гомозиготы.

ления интоксикации 1-3 раза в год. Среди предшествующих факторов указаны: переохлаждение, психо-эмоциональные расстройства, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков. Между атаками гипербилирубинемии уровень общего билирубина отличался от нормальных показателей и составлял 28-30 ммоль/л за счет непрямого билирубина 10-12 ммоль/л. Остальные показатели функции печени имели нормальные значения.

Среди обследованных лиц (n=177) с генотипом A(TA)6TAA/A(TA)7TAA были выделены 2 группы, отличающиеся различными клиническими проявлениями: бессимптомный (n=17) и желтушный с диспепсическими и астеновегетативными расстройствами (n=160). Степень проявления гипербилирубинемии у некоторых лиц была сходна с таковой у пациентов с генотипом A(TA)7TAA/A(TA)7TAA, т.е. увеличение уровня непрямого билирубина, диспепсические расстройства, интоксикация.

Таблица.

Частота генотипов в выборке пациентов

Генотип	Выборка больных
A(TA)6TAA /A(TA)6TAA	14 (5,7%)
A(TA)6TAA /A(TA)7TAA	177 (69,8%)
A(TA)7TAA /A(TA)7TAA	62 (24,5%)

В результате проведенного исследования можно сделать вывод, что наличие такого генетического дефекта, как динуклеотидная инсерция в промоторной области гена УДФ-ГТ1, является фактором риска развития гипербилирубинемии вследствие снижения активности фермента УДФ-ГТ1. В свою очередь, нарушение конъюгации билирубина участвует в нарушении процессов детоксикации в печени [7].

ВЫВОДЫ

Клинические проявления СЖ наблюдаются не только у пациентов с мутантной гомозиготой UGT1A1 7/7, но и в случаях с гетерозиготным вариантом гена UGT1A1 6/7. Генетическое тестирование полиморфизма UGT1A1 является необходимым компонентом диагностики и лечения СЖ для ограничения избыточных физических нагрузок, стресса, голодания, обезвоживания и переохлаждения. А также позволит проводить подбор лекарственных препаратов, не снижающих функциональную активность фермента УДФ-ГТ1.

Е.В. Хомутов, М.С. Кишеня, А.И. Кисс, Д.А. Иващенко, И.М. Гандак

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

В статье рассмотрены особенности полиморфизма гена UGT1A1, что представляет собой актуальную проблему диагностики синдрома Жильбера с помощью метода генотипирования полиморфизма генов и имеет клинический интерес при обнаружении проявления гипербилирубинемии у новорожденных, а также при отборе пациентов, нуждающихся в диспансерном наблюдении. Целью работы явилось исследование генотипа UGT1A1 у больных с синдромом Жильбера и его влияние на клинические проявления заболевания. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные от 253 пациентов, наблюдавшихся у гастроэнтеролога и прошедших обследование в период с 2013 по 2024 гг. Среди пациентов было 85 женщин и 168 мужчин в возрасте от 15 до 46 лет. Выделение ДНК из периферической крови было произведено с использованием реактива «ДНК-экспресс» (НПО «Литех», Россия). Полимеразную цепную реакцию исследуемого фрагмента ДНК проводили на программируемом термоциклере Терцик-МС2 («ДНК-технология» Россия) с использованием набо-

ров «SNP UGT1A1» (НПО «Литех», Россия). В сыворотке крови пациентов определяли уровень билирубина, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы с использованием наборов «LaChema» (Чехия), измерением оптической плотности на спектрофотометре «Spesord» (Германия). Установили наличие такого генетического дефекта, как динуклеотидная инсерция в промоторной области гена УДФ-ГТ1, является фактором риска развития гипербилирубинемии вследствие снижения активности фермента УДФ-ГТ1. Клинические проявления синдрома Жильбера наблюдаются не только у пациентов с мутантной гомозиготой UGT1A1 7/7, но и в случаях с гетерозиготным вариантом гена UGT1A1 6/7. Генетическое тестирование полиморфизма UGT1A1 является необходимым компонентом диагностики синдрома Жильбера и лечения пациентов для ограничения избыточных физических нагрузок, стресса, голодания, обезвоживания и переохлаждения.

Ключевые слова: синдром Жильбера, полиморфизм гена UGT1A1.

E.V. Khomutov, M.S. Kishenya, A.I. Kiss, D.A. Ivashchenko, I.M. Gandak

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

MOLECULAR-GENETIC TESTING FOR GILBERT'S SYNDROME

The article discusses the features of the UGT1A1 gene polymorphism, which represents an urgent problem in diagnosing Gilbert's syndrome using the gene polymorphism genotyping method and is of clinical interest in detecting the manifestation of hyperbilirubinemia in newborns, as well as in selecting patients who need clinical observation. The purpose of the work was to study the UGT1A1 genotype in patients with Gilbert's syndrome and its effect on the clinical manifestations of the disease. The material for the study was DNA samples obtained from 253 patients observed by a gastroenterolo-

gist and examined between 2013 and 2024. Among the patients there were 85 women and 168 men aged from 15 to 46 years. DNA was isolated from peripheral blood using the DNA-express reagent (NPO Litech, Russia). The polymerase chain reaction of the DNA fragment under study was carried out on a programmable thermal cycler Tertsik-MS2 (DNA-technology, Russia) using SNP UGT1A1 kits (NPO Litech, Russia). The level of bilirubin, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in the blood serum of patients was determined using LaChema kits (Czech Republic), measuring optical density on a Spe-

cord spectrophotometer (Germany). It was established that the presence of a genetic defect such as a dinucleotide insertion in the promoter region of the UDP-GT1 gene is a risk factor for the development of hyperbilirubinemia due to a decrease in the activity of the UDP-GT1 enzyme. Clinical manifestations of Gilbert's syndrome are observed not only in patients with a mutant homozygous UGT1A1 7/7, but also in cases with a heterozygous

variant of the UGT1A1 6/7 gene. Genetic testing of the UGT1A1 polymorphism is a necessary component of the diagnosis of Gilbert's syndrome and the treatment of patients to limit excessive exercise, stress, fasting, dehydration and hypothermia.

Key words: Gilbert's syndrome, UGT1A1 gene polymorphism.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gilbert A., Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Se-maine Medicale*. 1901; 21: 241-248.
2. Horsfall L.J., Zeitlyn D., Tarekegn A. et al. Prevalence of clinically relevant UGT1A alleles and haplotypes in African populations. *Ann Hum Genet*. 2011; 75 (2): 236-246. doi: 10.1111/j.1469-1809.2010.00638.x.
3. Kamal S., Abdelhakam S., Ghoraba D., Massoud Y., Aziz K.A., Hassan H., Hafez T., Sallam A.A. The frequency, clinical course, and health related quality of life in adults with Gilbert's syndrome: A longitudinal study. *BMC Gastroenterology*. 2019; 19: 22. doi: 10.1186/s12876-019-0931-2.
4. Yoshihiro M., Masaru I. Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase and Drug Metabolism. *Current Drug Metabolism*. 2005; 6: 91-99.
5. Sampietro M., Lupica L. TATA-box promoter mutant in the promoter of UDP glucuronosyltransferase gene in the Indian patients with Gilbert syndrome. *J. Hepatology*. 1998; 30: 194-198.
6. Асфандиярова Н.С., Якубовская А.Г. Доброкачественная гипербилирубинемия типа Жильбера. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2022; 10 (1): 75-80. doi: 10.23888/HMJ202210175-80.
7. Бородулькина Ю.В., Караванов А.В., Шулятьев И.С., Поляков А.В., Тверская С.М. Инсерция в промоторной области гена UGT1A1 и непереносимость лекарственных препаратов. *Медицинская генетика*. 2006; 9 (51): 27-30.

REFERENCES

1. Gilbert A., Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Se-maine Medicale*. 1901; 21: 241-248.
2. Horsfall L.J., Zeitlyn D., Tarekegn A. et al. Prevalence of clinically relevant UGT1A alleles and haplotypes in African populations. *Ann Hum Genet*. 2011; 75 (2): 236-246. doi: 10.1111/j.1469-1809.2010.00638.x.
3. Kamal S., Abdelhakam S., Ghoraba D., Massoud Y., Aziz K.A., Hassan H., Hafez T., Sallam A.A. The frequency, clinical course, and health related quality of life in adults with Gilbert's syndrome: A longitudinal study. *BMC Gastroenterology*. 2019; 19: 22. doi: 10.1186/s12876-019-0931-2.
4. Yoshihiro M., Masaru I. Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase and Drug Metabolism. *Current Drug Metabolism*. 2005; 6: 91-99.
5. Sampietro M., Lupica L. TATA-box promoter mutant in the promoter of UDP glucuronosyltransferase gene in the Indian patients with Gilbert syndrome. *J. Hepatology*. 1998; 30: 194-198.
6. Asfandiyarova N.S., Yakubovskaya A.G. Dobrokachestvennaya giperbilirubinemiya tipa Zhil'bera. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2022; 10 (1): 75-80. doi: 10.23888/HMJ202210175-80.
7. Borodul'kina Yu.V., Karavanov A.V., Shulyat'ev I.S., Polyakov A.V., Tverskaya S.M. Insertsziya v promotornoj oblasti gena UGT1A1 i neperenosimost' lekarstvennykh preparatov. *Meditinskaya genetika*. 2006; 9 (51): 27-30.

УДК 615.248+615.849.11+615.849.19

Е.С. Поважная, О.А. Бешуля, И.В. Пеклун, И.В. Зубенко, Я.И. Юрченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИТОТЕРАПИИ И ЛАЗЕРОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Вопросы терапии бронхиальной астмы, несмотря на определенные успехи, продолжают оставаться актуальной проблемой, учитывая широкое распространение заболевания – 7 % от общего числа населения, утяжеление течения заболевания со снижением качества жизни, повышением инвалидности [3]. Поэтому актуальным становится разработка новых методов лечения и реабилитации таких больных. Приоритетное значение в лечении данного заболевания получают методы физиотерапии, что обусловлено возможностями дифференцированного воздействия на различные звенья патогенеза, широким спектром лечебных эффектов, выбором методов при минимальном риске развития побочных эффектов и аллергических реакций.

Течение патологических процессов, реакция больного на реабилитационное воздействие и эффективность терапии существенно зависят от состояния вегетативной нервной системы (ВНС) у больных бронхиальной астмой. При нарушении вегетативной регуляции формируется дискинетический синдром с различными клиническими проявлениями, требующими коррекции дифференцированными методиками [2,8]. Поэтому, в первую очередь важно определить исходное состояние вегетативной нервной системы пациента. Затем выбрать необходимые методы и методики физиотерапевтического лечения, обладающих часто противоположными эффектами [3], но важными для восстановления баланса вегетативных систем с формированием нормэргического ответа организма пациента. При исходной симпатикотонии необходимы симпатолитические, седативные, релаксирующие методы [1, 4], на фоне парасимпатикотонии целесообразно применение активирующих факторов. Магнитотерапия снижает возбудимость нервных структур, вызывает замедление проведения возбуждения по нервам, оказывает прямое симпатолитическое действие [4, 7]. Лечебные эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения (НЛИ) проявляются в активации симпатической ВНС и реализуются через рефлекторные и гуморальные механизмы [5].

Тонус ВНС можно определить с помощью ортостатической пробы, расчета вегетативного индекса Кердо, определения variability сердечного ритма (ВСР) [2, 8]. Выявленные при спектральном анализе ВСР дыхательные волны отражают парасимпатическую активность, а медленные волны I порядка – преимущественно симпатическую активность механизмов регуляции ритмов сердца. Взаимосвязи мощности дыхательных волн и медленных волн I порядка характеризуют симпатико-парасимпатический баланс (вегетативный тонус) в организме. Для определения variability сердечного ритма пациентами также может использоваться электронный пульсометр, показывающий баланс между симпатической и парасимпатической системами.

Разработка критериев отбора больных с бронхиальной астмой для дифференцированной физиотерапии в зависимости от вегетативного тонуса может существенно улучшить качество лечения, что, однако требует клинического подтверждения и является **целью** данного исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили 45 человек с бронхиальной астмой, атопической формы, различной степени тяжести, хорошо или частично контролируемой. Больные разделены на две группы: основную, когда на фоне традиционной лекарственной терапии проводили физиотерапевтическое лечение (35 человек) и контрольную, которую составили пациенты, получавшие только медикаментозную терапию (10 человек). Пациенты проходили либо стационарное лечение в терапевтическом отделении, либо амбулаторное. Диагноз был установлен на основании жалоб, анамнестических данных, иссле-

дования крови, спирометрии, пикфлоуметрии, бронходилатационного теста.

Всем пациентам проводили опрос, осмотр, выявление клинических проявлений таких как, приступы удушья, частота и выраженность кашля, количество и вязкость мокроты, выраженность одышки и затруднение дыхания, заложенность носа, слабость. Показатели представляли в виде баллов (табл. 1). До и после курса лечения рассчитывался суммарный коэффициент (СК) как отношение суммы клинических симптомов к числу оцениваемых симптомов. Таким образом, по динамике этого коэффициента легче было отследить общетерапевтический эффект лечения.

Исследовалась также функция внешнего дыхания: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с – ОФВ1, индекс Тиффно.

У пациентов изучали баланс вегетативной нервной системы. Проводили ортостатическую пробу по классической методике [6]. До лечения, после 10 процедур и через 1 месяц после курса физиотерапии оценивали состояние отделов ВНС также с использованием вегетативного индекса Кердо (ВИК). Индекс Кердо рассчитывали по формуле $VIK = (1 - АДД / Ps) \times 100\%$, где АДД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), Ps – пульс (уд/мин). Нормальными показателями индекса являлись от -15 до + 15, что расценивалось как баланс ВНС. Пациенты с такими показателями в исследование не включались. Значения ВИК выше +15 расценивалось как проявление симпатикотонии, ниже -15 – парасимпатикотонии.

Вариабельность сердечного ритма оценивали с помощью компьютерного электрокардиографа «ANS-Pro» на пятиминутных последова-

тельствах R-R интервалов ЭКГ. На ритмокардиограммах определяли мощности VLF (Very Low Frequency), LF (Low Frequency) и HF (High Frequency), а также индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF). VLF – зона очень низких частот (0,0033-0,05 Гц), LF – зона низких частот (0,05-0,15 Гц), HF – зона высоких частот (0,15-0,5 Гц), их мощности определяются симпатопарасимпатическим балансом [8]. Всем пациентам также проводили исследование баланса симпатической и парасимпатической систем с использованием электронного пульсометра МН-01 с изучением баланса LF/HF. Выявлено полное соответствие показателей, полученных в первом и втором случае, что дает возможность рекомендовать использование портативных пульсометров при отсутствии компьютерных электрокардиографов.

В контрольной группе у здоровых людей их значения позволяли оценить физиологические нормативы регуляторных систем организма. Мощность LF составила 24,4±2.0%, HF – 14,7±1,7%, соотношение LF/HF равно 1,65. У 17 обследуемых (1 группа) значения LF/HF в 1,6 раза были выше нормы, а у остальных 28 человек (2 группа), напротив, в 1,3 раза оказывались ниже этого уровня. Значения индекса выше 1,65 свидетельствовали в пользу преобладания активности симпатической системы. Уменьшение соотношения LF/HF ниже уровня 1,65 отражало усиление парасимпатической системы.

Части больным 1 группы с преобладанием симпатической нервной системы (13 человек) назначали седативную терапию – магнитотерапию. Эти пациенты составили 1 основную группу. Магнитотерапию отпускали от аппарата «Полимаг-02М», генерирующий бегущее правовращающее магнитное поле с возбуждением индукторов по циклическому закону, в не-

Таблица 1.

Критерии балльной оценки клинических проявлений

Клинические проявления	Баллы				
	0	1	2	3	4
Приступы удушья (в нед.)	нет	до 1 раза	2-7 раз	8-15 раз	Более 15
Частота кашля	нет	покашливание	редко	периодически	часто
Выраженность кашля	нет	незначительный	легкий	выраженный	Очень выраженный
Количество мокроты (в сут)	нет	До 5 мл	До 10 мл	До 15 мл	Свыше 15 мл
Вязкость мокроты	нет	+	++	+++	++++
Выраженность одышки	нет	при значительной физ.нагрузке	подъем на 3 этаж	подъем на 2 этаж	при незначительной физ. нагрузке
Заложенность носа	нет	редкая	умеренная	выраженная	постоянная

прерывном режиме с частотой 100 Гц, с индукцией 10 мТл, длительностью 20 минут, на курс 10-12 процедур ежедневно. Использовали два основных излучателя (ОИ), которыми оборачивали грудную клетку, полярностью к телу N. Части пациентам 2 группы (22 человека, 2 основная группа) отпускали лазеротерапию инфракрасного диапазона от аппарата МИЛТА-Ф-8-01 с использованием основного терминала (ОТ) без магнитной насадки с длиной волны 0,8-0,95 мкм, мощностью светодиодов 50 мВт, длительностью 6-10 минут, 7-8 процедур на курс. Процедуры отпускались паравертебрально Th2-Th8 и на зоны наибольшей эмфиземности, которую определяли перкуSSIONно.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программы Statistica (Statsoft, Znc., США). Уровни показателей в группах йпредставлены как средние величины и стандартное отклонение (M±SD). Различия между группами считались достоверными при значениях p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что клинические проявления у пациентов существенно зависят от соотношения симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. В группе с преобладанием симпатической нервной системы чаще наблюдалась тахикардия, повышение систолического давления, ка-

шель с небольшим количеством мокроты, выраженные изменения динамических показателей функции внешнего дыхания. У пациентов с парасимпатикотонией наблюдался длительный кашель с большим количеством мокроты, более частые приступы удушья, отечность, преимущественное повышение диастолического артериального давления, менее выраженные изменения показателей форсированной жизненной емкости легких и форсированного выдоха, индекса Тиффно (табл. 2.).

Проведенная дифференцированная в зависимости от вегетативного баланса физиотерапия приводила к нормализации коэффициента вагосимпатического соотношения с 4-5 сеанса. Индекс симпато-парасимпатического баланса снижался в первой группе в среднем в 1,2-1,3 раза, приближаясь к нормальным показателям, в то время как в контрольной группе динамика этого показателя была менее существенная. Во второй группе индекс вырос в среднем в 1,5-1,6 раза, тогда как в контрольной группе – в среднем в 1,15 раза.

Применение физиотерапевтических факторов приводило к существенным благоприятным сдвигам клинических показателей, выражающих активность воспалительного и дискнетического характера. Магнитотерапия и лазеротерапия способствовали улучшению функционального состояния респираторной системы, по-видимому, через нормализацию вегетатив-

Таблица 2.

Показатели клинических проявлений и индекса Тиффно у пациентов с бронхиальной астмой до и после лечения, (M±m)

Показатели, баллы или %	Пациенты с симпатикотонией				Пациенты с парасимпатикотонией			
	Контроль		Магнитотерапия		Контроль		Лазеротерапия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Приступы удушья, баллы	3,34 ±0,45	2,55 ±0,12	3,47 ±0,16	1,11 ±0,67*	3,78 ±0,44	2,87 ±0,53	3,45 ±0,45	1,72 ±0,34*
Частота кашля, баллы	3,99 ±0,19	2,96 ±0,45	3,88 ±0,34	2,51 ±0,43	3,43 ±0,17	2,89 ±0,15	3,41 ±0,43	2,49 ±0,35
Выраженность кашля, баллы	2,67 ±0,21	1,96 ±0,14	2,65 ±0,16	1,54 ±0,19	1,92 ±0,08	1,45 ±0,13	1,87 ±0,34	1,05 ±0,09
Количество мокроты, баллы	1,74 ±0,11	1,34 ±0,09	1,81 ±0,19	1,07 ±0,06	3,21 ±0,68	1,98 ±0,24	3,26 ±0,76	1,23 ±0,07*
Вязкость мокроты, баллы	2,74 ±0,09	1,54 ±0,11	2,86 ±0,11	1,22 ±0,06*	2,28 ±0,15	1,78 ±0,09	2,31 ±0,23	1,34 ±0,08
Выраженность одышки, баллы	2,00 ±0,13	1,98 ±0,09	2,11 ±0,15	1,61 ±0,04	2,86 ±0,56	1,99 ±0,21	2,90 ±0,13	1,98 ±0,11
Заложенность носа, баллы	1,13 ±0,12	0,77 ±0,08	1,13 ±0,09	0,56 ±0,05	2,43 ±0,43	1,11 ±0,07	2,48 ±0,14	1,64 ±0,12
Суммарный коэффициент	2,14 ±0,16	1,69 ±0,09	2,13 ±0,05	1,21 ±0,06	2,29 ±0,13	1,62 ±0,05	2,31 ±0,11	1,36 ±0,09
Индекс Тиффно, %	56,71 ±4,81	61,12 ±3,23	58,21 ±4,22	78,22 ±3,5*	64,25 ±4,11	68,33 ±3,87	69,23 ±3,34	72,71 ±3,89*

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

ной системы, т.к. изменения вагосимпатического баланса наступали раньше, чем клинические изменения респираторной системы.

Клинически у пациентов основных групп наблюдалось более раннее улучшение общего самочувствия, быстрее нормализовался сон, уменьшалась интенсивность головных болей, снижалось число приступов удушья, уменьшался кашель в сравнении с пациентами контрольной группы в среднем на 5-7 дней. Среди пациентов устанавливался благоприятный психоэмоциональный фон, появлялась заинтересованность в предложенных методах лечения. Пациенты отмечали уменьшение дыхательного дискомфорта, кашля, одышки при физической нагрузке в том числе. В лечебный комплекс не было необходимости включать дополнительные физиотерапевтические процедуры, доза лекарственных препаратов даже уменьшалась. Клинический эффект был отмечен практически всеми пациентами.

Применение физиотерапевтических факторов приводило к благоприятным сдвигам клинических показателей. Число приступов удушья в неделю уменьшилось до 1-1,5 при магнитотерапии и до 1-2 при лазеротерапии. Снизилась частота и выраженность кашля у пациентов 1 основной группы. Выраженность одышки и количество мокроты уменьшилось у больных 2 основной группы с парасимпатикотонией, что явилось результатом улучшения дренажной функции бронхов. Суммарный коэффици-

ент снижался с $2,13 \pm 0,05$ до $1,21 \pm 0,06$ у пациентов 1 группы и с $2,31 \pm 0,11$ до $1,36 \pm 0,09$ у больных 2 группы, что свидетельствовало о выраженном общетерапевтическом эффекте реабилитационных методик.

Анализ результатов проведенной терапии свидетельствует о возможности коррекции дыхательных нарушений у больных бронхиальной астмой через восстановление баланса вегетативной нервной системы. Значительно уменьшаются или исчезают наиболее частые симптомы заболеваний, снижается доза лекарственных препаратов, в частности ингаляционных бронхолитиков. Лучший терапевтический эффект наблюдается у пациентов с исходной симпатикотонией.

ВЫВОДЫ

Эффективность физиотерапевтического лечения у больных бронхиальной астмой определяется правильным подбором методов в зависимости от исходного состояния пациентов, в частности баланса вегетативной нервной системы. Седативная терапия показана при высокой симпатической активности, адаптационные воздействия физическими факторами патогенетически обоснованы на фоне преобладания парасимпатической нервной системы. Показатель вагосимпатического баланса оказался важным диагностическим критерием отбора больных для физиотерапии и контроля эффективности лечения.

Е.С. Поважная, О.А. Бешуля, И.В. Пеклун, И.В. Зубенко, Я.И. Юрченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИТОТЕРАПИИ И ЛАЗЕРОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Целью данного исследования была изучение эффективности и разработка критериев отбора больных для лечения бронхиальной астмы физиотерапевтическими методами с учетом состояния вегетативной нервной системы. Исследованы особенности течения бронхиальной астмы и дифференцированное применение физиотерапевтических методик у больных с данной патологией на фоне симпатикотонии и парасимпатикотонии. В первом случае показаны седативные методы терапии (магнитотерапия), во вто-

ром – адаптационные (лазеротерапия). Доказана высокая эффективность дифференцированного физиолечения бронхиальной астмы. Критериями отбора больных для назначения различных методов физиотерапии могут служить значения вегетативного индекса Кердо, показатели variability сердечного ритма.

Ключевые слова: бронхиальная астма, вегетативная нервная система, магнитотерапия, лазеротерапия.

E.S. Povazhnaya, O.A. Beshulya, I.V. Peclun, I.V. Zubenko, Y.I. Yurchenko

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

DIFFERENTIATED APPLICATION OF MAGNETIC THERAPY AND LASER THERAPY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

The purpose of the research was to study the efficiency and develop patients' selection criteria for the treatment of bronchial asthma using physiotherapeutic methods, considering the state of the autonomic nervous system. The features of the bronchial asthma course and the differentiated application of physiotherapeutic techniques in patients with this pathology against the background of sympathicotonia and parasympathicotonia have been studied. In the first case, sedative methods of

therapy (magnetic therapy) are indicated; in the second one, adaptation methods (laser therapy) are indicated. The high efficiency of differentiated physical treatment of bronchial asthma has been proven. The patients' selection criteria for prescribing various methods of physiotherapy can be the values of the Kerdo vegetative index and indicators of heart rate variability.

Key words: bronchial asthma, autonomic nervous system, magnetic therapy, laser therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асирян Е.Г., Новиков П.Д., Голубева А.И. Иммуномодулирующая терапия бронхиальной астмы с использованием методов физиотерапии. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2017; Т. 16, 1: 7-15.
2. Бабак М. Л., Каладзе Н. Н., Езерницкая А. И., Дмитриевская М. И. Влияние санаторно-курортного лечения на вариабельность ритма сердца у детей, страдающих бронхиальной астмой. Вестник физиотерапии и курортологии. 2018; 4: 32-37.
3. Дудченко Л. Ш. Дифференцированный подход к проведению санаторно-курортной медицинской реабилитации больных бронхиальной астмой на Южном берегу Крыма. Вестник физиотерапии и курортологии. 2019; Т. 25, 4: 27-32.
4. Исаева И.А., Урясьев О.М., Рондалева Н.А., Мальчук А.П. Оценка эффективности комплексного лечения бронхиальной астмы с использованием волевого ограничения объема легочной вентиляции в сочетании с импульсным магнитным полем. Современные проблемы науки и образования. 2022; 4: 3-8.
5. Лян Н.А., Корчажкина Н.Б., Калиновская И.И., Вахова Е.Л. Применение селективной хромотерапии в медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой. Аллергология и иммунология в педиатрии, 2018; 3 (54): 46-52.
6. Медицинская реабилитация: учебное пособие, под ред. Поважная Е.С. Донецк; 2020. 296.
7. Пономарева А.В., Распертов М.М., Яковлев М.Ю., Фесюн А.Д. Инновационные методы междисциплинарного подхода медицинской реабилитации у детей с бронхиальной астмой. Вестник восстановительной медицины. 2021; Т. 20, 4: 50-56.
8. Уклистая Т. А., Полунина О. С., Полунина Е. А. Анализ показателей вариабельности ритма сердца и доплерокардиоскопии у больных хронической обструктивной болезнью легких с хроническим легочным сердцем. Забайкальский медицинский вестник. 2017; 1: 11-17.

REFERENCES

1. Asirian E.G., Novikov P.D., Golubeva A.I. Immunomodulatory therapy of bronchial asthma using physiotherapy methods. Bulletin of the Vitebsk State Medical University. 2017; Vol. 16, 1: 7-15 (in Russian).
2. Babak M. L., Kaladze N. N., Ezernitskaya A. I., Dmitrievskaya M. I. The effect of sanatorium treatment on heart rate variability in children suffering from bronchial asthma. Bulletin of Physiotherapy and Balneology. 2018; 4: 32-37 (in Russian).
3. Dudchenko L. S. A differentiated approach to the sanatorium-resort medical rehabilitation of patients with bronchial asthma on the Southern coast of Crimea. Bulletin of Physiotherapy and Balneology, 2019; Vol. 25, 4: 27-32 (in Russian).
4. Isaeva I.A., Uryazyev O.M., Rondaleva N.A., Malchuk A.P. Evaluation of the effectiveness of complex treatment of bronchial asthma using volitional restriction of the volume of pulmonary ventilation in combination with a pulsed magnetic field. Modern problems of science and education. 2022; 4: 3-8 (in Russian).
5. Liang N.A., Korchazhkina N.B., Kalinovskaya I.I., Vakhova E.L. The use of selective chromotherapy in the medical rehabilitation of children with bronchial asthma. Allergology and immunology in pediatrics, 2018; 3 (54): 46-52 (in Russian).
6. Medical rehabilitation: a textbook, edited by Povazhnaya E.S. Donetsk; 2020. 296 (in Russian).
7. Ponomareva A.V., Raspertov M.M., Yakovlev M.Yu., Fesyun A.D. Innovative methods of an interdisciplinary approach to medical rehabilitation in children with bronchial asthma. Bulletin of Restorative Medicine. 2021; Vol. 20, 4: 50-56 (in Russian).
8. Uklistaya T. A., Polunina O. S., Polunina E. A. Analysis of heart rate variability and doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease with chronic pulmonary heart disease. Zabaikalsky Medical Bulletin. 2017; 1: 11-17 (in Russian).

УДК 616-001:355-051]-097.1/3

**Э.А. Майлян, Ю.С. Вакуленко, Э.А. Гайдай, Я.П. Кириченко,
Д.А. Обштырь, Д.А. Матросов, В.В. Ткаченко**

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Среди боевых травм в современных вооруженных конфликтах наиболее частыми видами боевых повреждений являются ранения конечностей. Исследования структуры таких ранений указывают на то, что доля поражения конечностей составляет от 54% до 70% от общего числа боевых травм с возможным достижением показателя до 80% в некоторых военных операциях [1-3]. Внедрение новых видов вооружения с высоким разрушительным потенциалом привело к усилению тяжести боевых ранений, сопровождающихся увеличением зоны и глубины повреждений конечностей, а также частыми и массивными костными переломами [2, 4]. Отмечается, что огнестрельные переломы составляют до 35-40% от общего числа повреждений конечностей [3]. Оценка степени повреждений и состояния пострадавших военнослужащих свидетельствует о преобладании тяжелых (85,4%) и крайне тяжелых (5,5%) огнестрельных и минно-взрывных ранений [5, 6].

В результате увеличения тяжести и распространенности боевых повреждений конечностей наблюдается увеличение частоты осложнений и неблагоприятных исходов лечения [7-10]. Состояние пациента и результаты лечения после тяжелых травм зависят от взаимодействия большого количества факторов. Эффективность лечебных и профилактических мер определяется травматическим шоком, стрессом, нарушениями свертываемости крови и обменных процессов, а также скоростью развития полиорганной недостаточности.

К факторам, оказывающим значительное влияние как на результаты лечения военнослужащих с травмами, так и на риск развития осложнений, относятся изменения в иммунной реактивности организма и возникновение системной воспалительной реакции [11]. Повреждение тканей, вызванное механическим воздействием, гипоксия и ишемия сопровождаются нарастанием продукции воспалительных медиаторов. Биологически активные молекулы воздействуют на различные клетки, такие как макрофаги, лейкоциты, эндотелиоциты, и вызывают

каскадную реакцию воспаления. Это приводит к развитию системной воспалительной реакции, нарушению функции органов и полиорганной недостаточности [11-13].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить продукцию интерлейкинов (IL-1 β , -6, -17A, фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-B (RANKL) и остеопротегерина (OPG) у военнослужащих, получивших боевые ранения нижних конечностей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения цели были отобраны результаты обследования 93 раненых военнослужащих мужского пола в возрасте от 20 до 42 лет (средний возраст 27,1 \pm 1,3 лет), которые находились под наблюдением в стационарных условиях. Критериями включения в исследование были наличие огнестрельных ранений нижних конечностей и получение информированного добровольного согласия. Из исследования были исключены пациенты после первичной ампутации и те, кто получил медицинскую помощь более чем через 6 часов после ранения.

В качестве контрольных использовались результаты обследования 35 здоровых военнослужащих мужского пола, средний возраст которых составил 28,8 \pm 3,3 лет. Всем пострадавшим выполнялась первичная хирургическая обработка немедленно после поступления. При повреждении костной ткани оперативное вмешательство включало первичный остеосинтез переломов с помощью внешних фиксаторов типа спице-стержневого или стержневого.

Для лабораторных исследований применяли сыворотку периферической крови, которую отбирали с 8.00 до 10.00 часов утра натощак. При этом использовали одноразовые вакуумные си-

стемы. У пострадавших военнослужащих кровь забирали на 3 день после операции.

Для определения уровней цитокинов в сыворотке крови использовали иммуноферментные тест-системы производства «Вектор-Бест» (РФ), «eBiosciences» (США) и «BioMedica Medizinprodukte» (Австрия). Чувствительность использованных реагентов для определения концентраций IL-1β, IL-6, IL-17A, TNF-α составила соответственно 1,0 пг/мл, 0,5 пг/мл, 0,5 пг/мл и 1,0 пг/мл. Чувствительность тест-систем для тестирования сыворотки крови на уровни RANKL и OPG составила 0,2 пг/мл и 1,4 пг/мл соответственно. Диапазон измерений был достаточным для исследования. Его значения для IL-1β составили 0-250 пг/мл, для IL-6 – 0-300 пг/мл, для IL-17A – 1,6-100 пг/мл, для TNF-α – 0-250 пг/мл, для RANKL – 0-40 пг/мл, для OPG – 0-400 пг/мл. Согласно правилам выполнения лабораторной методики, в случае превышения максимально допустимых значений, сыворотка подвергалась предварительному разведению. Анализ результатов проводился с использованием иммуноферментного анализатора ELx 800 (США).

Полученные данные были проанализированы с помощью пакета статистических программ Statistica v6.0 (StatSoft). Распределение большинства изученных показателей отличалось от нормального. Поэтому использовали непараметрические методы, рассчитывали медиану (Me)

и интерквартильный размах [Q1; Q3]. Для множественных сравнений трех независимых выборок применяли ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса. Уровень значимости (p) рассчитывали при критическом значении, равном 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов клинического осмотра, исходя из вовлечения костных структур, все обследованные были распределены в две группы (см. табл.). В первую группу вошли 30 военнослужащих с повреждениями только мягких тканей нижних конечностей (основная группа I). Вторую же группу составили 63 пациента, которые имели огнестрельные переломы (основная группа II). По возрасту и наличию сопутствующих повреждений существенных различий между двумя группами лиц установлено не было (p>0,05).

При этом представители двух основных групп имели достоверные изменения в цитокиновом статусе. Так, при огнестрельном ранении с повреждением только мягких тканей нижних конечностей уровни IL-1β были увеличены в 2,3 раза (p<0,05). Вовлечение же в травматический процесс костных структур обусловило более выраженную гиперсекрецию вышеуказанного провоспалительного цитокина. В основной группе II концентрации IL-1β превышали ана-

Таблица.

Сывороточные концентрации цитокинов у военнослужащих с огнестрельными ранениями нижних конечностей

Показатели	Контрольная группа (группа 1, n=35)	Основная группа I (группа 2, n=30)	Основная группа II (группа 3, n=63)	P между группами
IL-1β, пг/мл	1,6 [0; 4,3]	3,7 [1,5; 7,1]	14,0 [7,6; 25,3]	1-2: <0,05 1-3: <0,001 2-3: <0,001
IL-6, пг/мл	2,0 [0; 3,9]	2,9 [0,4; 4,9]	10,3 [4,1; 18,7]	1-3: <0,001 2-3: <0,01
IL-17A, пг/мл	2,0 [0-5,5]	5,7 [3,0-11,8]	25,1 [4,1-56,7]	1-2: <0,05 1-3: <0,001 2-3: <0,001
TNF-α, пг/мл	1,0 [0; 3,9]	2,8 [0,7; 5,7]	3,6 [0,7; 6,8]	1-2: <0,05 1-3: <0,01
RANKL, пг/мл	2,8 [0,1; 8,9]	4,4 [0,4; 13,0]	19,6 [7,7; 40,3]	1-3: <0,001 2-3: <0,001
OPG, пг/мл	75,1 [30,1; 118,4]	78,2 [30,9; 115,4]	118,3 [58,1; 177,4]	1-3: <0,05 2-3: <0,05
Индекс OPG/ RANKL	25,4 [14,5; 73,2]	24,1 [14,5; 81,0]	13,7 [5,8; 19,4]	1-3: <0,01 2-3: <0,01

логичный показатель как контрольной группы – в 8,8 раза ($p < 0,001$), так и основной группы I – в 3,8 раза ($p < 0,001$).

При анализе показателей IL-6 было установлено повышение его сывороточных концентраций только в группе военнослужащих с огнестрельными переломами костей нижних конечностей (в 5,2 раза, $p < 0,001$). Уровень же IL-17A через 3 дня после ранения был существенно увеличен как в основной группе I (в 2,9 раза, $p < 0,05$), так и в основной группе II (в 12,6 раза, $p < 0,001$). Необходимо отметить, что у военнослужащих с костными переломами ранение сопровождалось более выраженным увеличением содержания IL-17A в сыворотке крови, чем у пациентов только с повреждением мягких тканей (в 4,4 раза, $p < 0,001$). В отличие от показателей IL-17A значения TNF- α в сыворотке крови существенно не различались в основных группах I и II ($p > 0,05$). При этом они превышали значения, установленные в контрольной группе: в основной группе I – в 2,8 раза ($p < 0,05$), в основной группе II – в 3,6 раза ($p < 0,01$).

Резкое увеличение продукции цитокина RANKL при ранениях было обнаружено только в основной группе II. Установленные значения провоспалительного остеокластогенного цитокина при переломах конечностей превышали показатели здоровых военнослужащих и пациентов основной группы I в 7,0 и 4,5 раз соответственно ($p < 0,001$). Важно отметить, что при поражении только мягких тканей конечностей изменения концентраций RANKL в сыворотке крови обнаружены не были (4,4 [0,4-13,0] пг/мл против 2,8 [0,1-8,9] пг/мл в контроле; $p > 0,05$).

Характер нарушения продукции антиостеокластогенного цитокина OPG в трех группах испытуемых был сходен с изменениями секреции молекул RANKL. Значения OPG у военнослужащих с повреждениями только мышечной ткани достоверно не отличались от показателя контрольной группы ($p > 0,05$). А поражение костных структур сопровождалось повышением уровня OPG в сыворотке крови в 1,6 раза ($p < 0,05$). Более выраженное увеличение концентраций RANKL, чем OPG при огнестрельных переломах обусловило у военнослужащих основной группы II снижение индекса OPG/RANKL в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) и в 1,8 раза по сравнению с основной группой II ($p < 0,01$).

Таким образом, для военнослужащих с ранениями нижних конечностей как с переломами, так и без поражения костных структур характерно увеличение продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-17A и TNF- α . Причем наличие костных повреждений сочетается с более выраженным нарастанием секреции пер-

вых двух цитокинов – IL-1 β и IL-17A. Необходимо отметить, что только при огнестрельных переломах нижних конечностей установлено увеличение концентраций в сыворотке крови IL-6, RANKL, OPG и снижение индекса OPG/RANKL.

Наиболее выраженная избыточная секреция провоспалительных цитокинов у травмированных лиц с разрушением костной ткани объясняется более обширным поражением и, следовательно, более тяжелым течением травматического заболевания. Кроме того, необходимо учитывать, что более интенсивное воспаление при переломах также обусловлено дополнительным повреждением тканей нижних конечностей, вызванным операцией, хирургической репозицией перелома, фиксацией кости и т.д. Такой феномен, обусловленный операцией, получил название «вторичный удар» [14].

Ассоциация между тяжестью травмы и интенсивностью воспалительной реакции, а также уровнем секреции воспалительных цитокинов является очевидной. В наиболее тяжелых случаях показатели цитокинов могут возрастать в сотни и тысячи, приводя к так называемому «цитокиновому шторму». В результате чрезмерно выраженная реакция иммунной системы обуславливает критическое состояние больного с травматической болезнью и часто приводит к неблагоприятным последствиям.

Одним из провоспалительных цитокинов, помимо IL-1, IL-6 и TNF, является IL-17A, который играет значительную роль в воспалительном процессе [15]. IL-17A самостоятельно способен вызывать воспалительные и защитные противомикробные реакции, например, активировать нейтрофилы, стимулировать выработку хемокинов, простагландина E₂, β -дефензинов, липокалина-2. Кроме того, IL-17A благодаря свойству повышения экспрессии других провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1, IL-6 и их рецепторов, может и опосредованно усиливать воспалительную реакцию [15, 16].

Медиаторная система RANKL/RANK/OPG играет важную роль во взаимодействии остеобластов и остеокластов и участвует в регуляции остеокластогенеза [16-20]. RANKL связывается с рецепторами RANK на предшественниках и зрелых остеокластах, активируя сигнальный путь NF- κ B. Молекулы OPG также могут связываться с RANKL. Блокирование RANKL с помощью остеопротегерина уменьшает силу взаимодействия между RANK и RANKL. В итоге OPG предотвращает активацию остеокластов. Таким образом, степень активации остеокластов определяется соотношением показателей цитокинов OPG и RANKL. Поэтому можно предположить, что увеличение экспрессии RANKL и уменьшение ин-

декса OPG/RANKL у военнослужащих с огнестрельными переломами может быть обусловлено физиологической необходимостью активации остеокластогенеза на ранних этапах повреждения кости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обследовании военнослужащих с огнестрельными травмами нижних конечностей установлено увеличение системной продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-17A и TNF- α ($p < 0,05$) вне зависимости от характера повреждений. При этом наличие костных пере-

ломов сочетается с более выраженным нарастанием секреции провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-17A ($p < 0,05$). Кроме того, только при огнестрельных ранениях нижних конечностей с переломами установлено увеличение концентраций в сыворотке крови IL-6, RANKL, OPG и снижение индекса OPG/RANKL ($p < 0,05$). Полученные результаты требуют учета при разработке персонализированного подхода при назначении лечебно-профилактических мероприятий и оказании специализированной медицинской помощи военнослужащим с боевой травмой нижних конечностей.

Э.А. Майлян, Ю.С. Вакуленко, Э.А. Гайдай, Я.П. Кириченко, Д.А. Обштырь, Д.А. Матросов, В.В. Ткаченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Цель работы. Изучить продукцию интерлейкинов (IL) -1 β , -6, -17A, фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и остеопротегерина (OPG) у военнослужащих, получивших боевые ранения нижних конечностей. Материалы и методы. Обследовано 93 военнослужащих на третий день после боевой травмы нижних конечностей. Из них 30 лиц имели повреждения только мягких тканей, а 63 пациента – поражение мягких тканей в сочетании с переломами. Контрольную группу составили 35 здоровых военнослужащих. Результаты. Оценка цитокинового профиля у военнослужащих с боевыми травмами нижних конечностей показала увеличение системной продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-17A и TNF- α вне зависимости от характера повреж-

дений ($p < 0,05$). Причем наличие костных переломов сочеталось с более выраженным нарастанием секреции провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-17A ($p < 0,05$). Кроме того, только при огнестрельных ранениях нижних конечностей с переломами было установлено увеличение концентраций в сыворотке крови IL-6, RANKL, OPG и снижение индекса OPG/RANKL ($p < 0,05$). Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о существенном нарастании иммунной/воспалительной реакции при боевых травмах нижних конечностей, что необходимо учитывать при оказании специализированной медицинской помощи военнослужащим с боевыми травмами.

Ключевые слова: военнослужащие, огнестрельные ранения, нижние конечности, цитокины.

E.A. Maylyan, Yu.S. Vakulenko, E.A. Gaidai, Ya.P. Kirichenko, D.A. Obshtyr, D.A. Matrosov, V.V. Tkachenko

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

CYTOKINE STATUS IN COMBAT TRAUMA OF THE LOWER LIMB

Aim. To study the production of interleukins (IL) -1 β , -6, -17A, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) in military personnel with combat wounds of the lower extremities. Materials and methods. 93 military personnel were examined on the third day after a combat injury of the lower extremities. Of these, 30 patients had injuries only to soft tissues, and 63 patients had injuries to soft tissues in combination with fractures. The control group consisted of 35 healthy military personnel. Results. Evaluation of the cytokine profile in military personnel with combat injuries of the lower extremities showed an increase in the systemic production of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-17A and TNF- α , regardless of the nature of the injuries ($p < 0.05$). Moreover,

the presence of bone fractures was combined with a more pronounced increase in the secretion of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-17A ($p < 0.05$). In addition, only in case of gunshot wounds of the lower extremities with fractures, an increase in serum concentrations of IL-6, RANKL, OPG and a decrease in the OPG/RANKL index were found ($p < 0.05$). Conclusion. The results obtained indicate a significant increase in the immune/inflammatory response in combat injuries of the lower extremities, which must be taken into account when providing specialized medical care to military personnel with combat injuries.

Key words: military personnel, gunshot wounds, lower extremities, cytokines.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М., Трусов А.А. Тенденции развития военно-полевой хирургии в вооруженных конфликтах второй половины XX века. Военно-медицинский журнал. 2001; 10: 15-22.
2. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: Руководство для врачей. М.: GEOTAR-Media; 2011. 672.
3. Козлов В.К., Чилилов А.М., Ахмедов Б.А. Современные представления об огнестрельных переломах конечностей: патогенетическое обоснование поиска новых направлений и технологий лечения раненых. Украинский журнал экстремальной медицины. 2012; 4: 19-31.
4. Bartlett C.S., Helfet D.L., Hausman M.R. Ballistics and gunshot wounds: effects on musculoskeletal tissues. J. Am Acad Orthop Surg. 2000; 8 (1): 21-36.
5. Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Супрун Т.Ю., Ляшедько П.П. Объективная оценка тяжести травм. СПб.: ВМедА; 1999. 111.
6. Суворов В.В. Клинико-патогенетическое обоснование методики оценки тяжести состояния у пострадавших с тяжелой травмой в динамике травматической болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2005. 25.
7. Гринева М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. СПб.; 2001. 315.
8. Громов М.И., Перегудов С.И. Сепсис как осложнение позднего периода травматической болезни. В кн.: Травматическая болезнь и ее осложнения. Под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. СПб.: Политехника; 2004: 330-345.
9. Овденко А.Г. Огнестрельные ранения и огнестрельный остеомиелит конечностей. СПб.; 2010. 240.
10. Рудь А.А. Прогнозирование, диагностика и профилактика развития инфекционных осложнений при политравмах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2008. 26.
11. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения. Под ред. Е.К. Гуманенко, В.К. Козлова. М.: GEOTAR-Media; 2008. 608.
12. Fabiano G., Pezzolla A., Filograna M.A. et al. Traumatic shock - physiopathologic aspects. G. Chir. 2008; 1-2: 51-57.
13. Lenz A., Franklin G.A., Cheadle W.G. Systemic inflammation after trauma. Injury. 2007; 38: 1336-1345.
14. Лернер А.А., Фоменко М.В., Ротем Д. и др. Orthopaedic damage control при лечении тяжелых боевых повреждений конечностей. Политравма. 2015; 1: 42-47.
15. Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua D.J. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. Nat. Rev. Immunol. 2014; 14 (9): 585-600.
16. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г., Румянцева З.С., Чурилов А.В., Глазков И.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. Таврический медико-биологический вестник. 2020; 1: 133-139. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-82-87.
17. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. Медицинский вестник Юга России. 2020; 11 (2): 6-18. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2.
18. Ginaldi L., Martinis M.De. Osteoimmunology and Beyond. Curr. Med. Chem. 2016; 23 (33): 3754-3774.
19. Liu H. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss. Curr. Pharm. Des. 2017; 23 (41): 6272-6278.
20. Park-Min K.H. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. Cell. Mol. Life Sci. 2018; 75 (14): 2519-2528.

REFERENCES

1. Gumanenko E.K., Samokhvalov I.M., Trusov A.A. Tendencies of development of military field surgery in armed conflicts of the second half of the XX century. Voenno-meditsinskii zhurnal. 2001; 10: 15-22 (in Russian).
2. Gumanenko E.K., Samokhvalov I.M. Voenno-polevaya khirurgiya lokal'nykh voyn i vooruzhennykh konfliktov: Rukovodstvo dlya vrachei. M.: GEOTAR-Media; 2011. 672 (in Russian).
3. Kozlov V.K., Chililov A.M., Akhmedov B.A. Sovremennye predstavleniya ob ognestrel'nykh perelomakh konechnostei: patogeneticheskoe obosnovanie poiska novykh napravlenii i tekhnologii lecheniya ranenykh. Ukrainskii zhurnal ekstremal'noi meditsiny. 2012; 4: 19-31 (in Russian).
4. Bartlett C.S., Helfet D.L., Hausman M.R. Ballistics and gunshot wounds: effects on musculoskeletal tissues. J. Am Acad Orthop Surg. 2000; 8 (1): 21-36.
5. Gumanenko E.K., Boyarintsev V.V., Suprun T.Yu., Lyashed'ko P.P. Ob'ektivnaya otsenka tyazhesti travm. SPb.: VMedA; 1999. 111 (in Russian).
6. Suvorov V.V. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie metodiki otsenki tyazhesti sostoyaniya u postradavshikh s tyazheloi travmoy v dinamike travmaticheskoi bolezni: avtoref. dis. ...kand. med. nauk. SPB; 2005. 25 (in Russian).
7. Grinev M.V., Gromov M.I., Komrakov V.E. Khirurgicheskii sepsis. SPb; 2001. 315 (in Russian).
8. Gromov M.I., Peregudov S.I. Sepsis kak oslozhnenie pozdnego perioda travmaticheskoi bolezni. V kn.: Travmaticheskaya bolezni' i ee oslozhneniya. Pod red. S.A. Selezneva, S.F. Bagnenko, Yu.B. Shapota, A.A. Kurygina. SPb.: Politekhnik; 2004: 330-345 (in Russian).
9. Ovdenko A.G. Ognestrel'nye raneniya i ognestrel'nyi osteomielit konechnostei. SPb; 2010. 240 (in Russian).
10. Rud' A.A. Prognozirovanie, diagnostika i profilaktika razvitiya infektsionnykh oslozhnenii pri politrav-makh: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb; 2008. 26 (in Russian).
11. Politravma: travmaticheskaya bolezni', disfunktsiya immunnou sistemy. Sovremennaya strategiya lecheniya. Pod red. E.K. Gumanenko, V.K. Kozlova. M.: GEOTAR-Media; 2008. 608 (in Russian).
12. Fabiano G., Pezzolla A., Filograna M.A. et al. Traumatic shock - physiopathologic aspects. G. Chir. 2008; 1-2: 51-57.
13. Lenz A., Franklin G.A., Cheadle W.G. Systemic inflammation after trauma. Injury. 2007; 38: 1336-1345.
14. Lerner A.A., Fomenko M.V., Rotem D. i dr. Orthopaedic damage control pri lechenii tyazhelykh boevykh povrezhdenii konechnostei. Politravma. 2015; 1: 42-47 (in Russian).
15. Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua D.J. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. Nat. Rev. Immunol. 2014; 14 (9): 585-600.
16. Ignatenko G.A., Mailyan E.A., Nemsadze I.G., Rummyantseva Z.S., Churilov A.V., Glazkov I.S. Rol' tsitokinov v remodelirovanii kostnoi tkani v norme i patologii. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2020; 1: 133-139 (in Russian). doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-82-87
17. Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Mailyan E.A. Rol' tsitokinov v remodelirovanii kostnoi tkani i patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoz. Meditsinskii vestnik Yuga Rossii. 2020; 11 (2): 6-18 (in Russian). doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2
18. Ginaldi L., Martinis M.De. Osteoimmunology and Beyond. Curr. Med. Chem. 2016; 23 (33): 3754-3774.
19. Liu H. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss. Curr. Pharm. Des. 2017; 23 (41): 6272-6278.
20. Park-Min K.H. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. Cell. Mol. Life Sci. 2018; 75 (14): 2519-2528.

УДК 616.831-005-036.12:575

А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, М.С. Кишеня, А.И. Кисс, Д.М. Куприч, С.А. Паршиков

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА G-634C ГЕНА VEGFA НА ПОКАЗАТЕЛИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СУБДУРАЛЬНОЙ ГЕМАТОМОЙ

Хроническая субдуральная гематома (ХСГ) представляет объемное кровоизлияние, располагающееся между твердой и паутинной мозговыми оболочками. Наиболее частой причиной образования ХСГ служит черепно-мозговая травма (ЧМТ) легкой и средней степени тяжести [1]. ХСГ в структуре ЧМТ составляет 1,5–8% с распространенностью 1-5,3 случая на 100 000 населения в зависимости от возрастной категории с тенденцией увеличения у лиц пожилого старческого возраста до 58-123 случаев на 100 000 населения [2]. С каждым годом заболеваемость ХСГ увеличивается из-за старения населения и связанных с ним заболеваний, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, требующих систематического назначения антикоагулянтной терапии [3]. Пусковым механизмом в развитии ХСГ может явиться ЧМТ легкой степени, в результате которой слой пограничных клеток твердой мозговой оболочки повреждается, приводя к экстравазации спинномозговой жидкости и крови в субдуральное пространство. На этом фоне запускается каскад ключевых патологических реакций, таких как воспаление и ангиогенез, нарушение коагуляции и фибринолиз при развитии ХСГ [4]. В результате пролиферации пограничных клеток и фибробластов твердой мозговой оболочки происходит формирование капсулы, состоящей из субдуральных неомембран (наружной и внутренней), ограничивающих гематому. В просвете капсулы гематомы происходят изменения клеточной и сосудистой организации с образованием многочисленных тонкостенных капилляров большого диаметра [5]. Образованные микрососуды являются функционально неполноценными, обладают повышенной хрупкостью и проницаемостью, что обуславливает прогрессирование ХСГ за счет увеличения объема [6].

Процесс ангиогенеза обусловлен сосудистыми факторами роста, основным из которых является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Синтез последнего регулируется одноименным

геном [7], экспрессию которого вызывает индуцируемый гипоксией фактор-1 α (HIF-1 α). Ген VEGF локализован на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3) и состоит из 8 экзонов, разделенных 7 интронами. В семейство гена VEGF входят пять основных представителей, из которых для роста кровеносных сосудов наиболее значим VEGFA, влияющий на ангиогенез через клетки эндотелия сосудов и активацию других факторов роста [8]. Наличие полиморфных участков в регуляторных регионах гена VEGFA способно влиять на уровень экспрессии мРНК и, тем самым, изменять интенсивность синтеза VEGF. При изучении однонуклеотидного полиморфизма G-634C гена VEGFA была установлена ассоциация аллели С с высоким уровнем экспрессии VEGF [9]. Обнаружено, также, что генотип СС связан с более высокой концентрацией VEGF в крови по сравнению с генотипами СG и GG [10].

Исходя из предположения о возможном наличии у пациентов с ХСГ различных комбинаций генотипов гена VEGFA можно ожидать существенных влияний на уровень продукции VEGF в зависимости от аллельной структуры, которая в значительной мере может влиять на активность ангиогенеза, и клинико-неврологические проявления ХСГ. Так как клинико-неврологические характеристики ХСГ отражают, достаточно поздние и, зачастую, уже необратимые вторичные гипоксические повреждения головного мозга, следует считать актуальным развитие диагностических направлений, основанных на поиске молекулярно-генетических факторов, ассоциированных с патогенетическими механизмами развития ХСГ. Изучение роли полиморфизма G-634C гена VEGFA в развитии ХСГ позволит оценить генетический риск развития ХСГ и установить влияние

полиморфных генотипов на показатели неврологического статуса.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование связи полиморфизма G-634C гена VEGFA с развитием ХСГ и влияния полиморфных генотипов на показатели неврологического статуса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 246 пациентов с диагнозом ХСГ, находившихся на лечении в отделении нейрохирургии Донецкого клинического территориального медицинского объединения Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики. Среди больных было 197 (80,08%) мужчин и 49 (19,92%) женщин в возрасте от 19 до 75 лет, которым выполняли малоинвазивные операции с наложением 2-х фрезевых отверстий и дренирование полости гематомы. Все пациенты были разделены на 2 группы: I группа – 184 человека с безрецидивным и II группа - 62 человека с рецидивирующим течением в послеоперационном периоде. В обеих группах обследование пациентов проводили при первичном обращении до операции (период А). Повторное обследование (период Б) в I группе выполняли через 4 месяца после операции, а во II группе – при обращении с рецидивами ХСГ, образовавшимися до 4-х месяцев после удаления гематомы. Контрольная группа включала 65 человек, отобранных по возрасту и половой принадлежности, перенесших легкую ЧМТ без развития ХСГ, сопоставимых с основной группой ($p > 0,05$). Пациентам с ХСГ проводили общеклиническое обследование, неврологический осмотр, компьютерную томографию головного мозга. Оценку степени неврологического дефицита осуществляли с использованием шкалы

Маркуолдера (Markwalder grading score – MGS). Отсутствие неврологического дефицита оценивали в 0 баллов; отсутствие или легкий неврологический дефицит с рефлекторной асимметрией, легкой головной болью с сохраненными вниманием и ориентацией – в 1 балл; неврологический дефицит с пространственной дезориентацией, синдром оглушения сознания, гемипарез – в 2 балла; неврологический дефицит со ступорозным состоянием, но с адекватной реакцией на раздражители, гемиплегию – в 3 балла; коматозное состояние с отсутствием реакции на внешние раздражители, децеребрацию/декортикацию – в 4 балла [11].

Анализ полиморфизма G-634C гена VEGFA изучали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с дальнейшей электрофоретической разгонкой продуктов амплификации в 3% агарозном геле и окрашивания 1% раствором бромистого этидия в проходящем ультрафиолетовом свете при длине волны 312 нм в трансиллюминаторе «TFX-20M» («Vilber Lourmat», Франция). Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови проводили с использованием комплекта реактивов «ДНК-экспресс-кровь» НПФ «Литех» (РФ). ПЦР осуществляли на амплификаторе «Терцик». С каждым образцом выделенной ДНК проводили амплификацию с двумя аллель-специфическими праймерами, соответственно контекста SNP (G-634C). В качестве набора реагентов для амплификации применяли «SNP-экспресс, VEGFA(-C634G)», НПФ «Литех» (РФ).

Частоты распределения генотипов в исследуемых выборках проверяли на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 Пирсона [1]. Достоверность различий в распределении частот генотипов и аллелей при сравнении групп «случай-контроль» оценивали

Таблица 1.

Распределения частот генотипов и аллелей rs2010963 гена VEGFA, их влияние на развитие ХСГ и степень ассоциации с заболеванием

Генотипы/аллели	Группы		χ^2	p	ОШ	95% ДИ
	I+II	Контроль				
GG	79 (0,321)	31 (0,477)			0,519	0,298 - 0,904
GC	124 (0,504)	27 (0,415)	5,80	0,055	1,430	0,823 - 2,487
CC	43 (0,175)	7 (0,108)			1,755	0,750 - 4,108
G	282 (0,573)	89 (0,685)			0,619	0,410 - 0,933
C	210 (0,427)	41 (0,315)	5,30	0,021	1,617	1,072 - 2,438

Примечание: χ^2 – критерий Пирсона; p – статистическая значимость различий между группами; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал для ОШ.

с помощью анализа таблиц сопряженности по критерию χ^2 . Степень ассоциации генотипов и аллелей с заболеванием определяли по величине отношения шансов (ОШ). Величина ОШ больше 1 указывала на повышение, а ниже 1 – на снижение риска, при условии попадания в 95% доверительный интервал (95% ДИ). Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для отображения данных неврологического состояния использовали медиану (Me) и межквартильный интервал (Q1-Q3). Сравнение результатов между I и II группами осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни, между периодами А и Б – с использованием критерия Вилкоксона. Различия в распределении частот категориальных признаков рассчитывали по критерию χ^2 Пирсона. Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (v.10) (StatSoft Inc, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма G-634C гена VEGFA между пациентами с ХСГ и лицами контрольной группы (табл. 1.) показал отсутствие связи генотипов с заболеванием ($\chi^2=5,80$; $p=0,055$) и, в тоже время, выявил статистически значимую связь с частотами аллелей ($\chi^2=5,30$; $p=0,021$). Тест Харди-Вайнберга для группы контроля и группы пациентов с ХСГ соответствовал случайному характеру наследования генотипов (соответственно, $\chi^2=0,09$; $p=0,956$ и $\chi^2=0,22$; $p=0,896$).

Таким образом, минорная аллель С rs2010963 гена VEGFA увеличивала шансы развития ХСГ, являясь фактором риска развития данного заболевания, тогда как предковую аллель G можно считать протективным фактором.

Сравнительный анализ степени неврологических нарушений у пациентов с ХСГ, проведенный с применением шкалы MSG, показал суще-

ственные различия между группами до и после лечения.

В I группе до операции неврологические нарушения по шкале MSG оценивали в 2 (1-2) балла, после операции отмечена положительная динамика степени выраженности неврологических расстройств, на что указывало их значимое снижение до 0 (0-1) баллов ($p < 0,001$). Во II группе пациентов до операции неврологический статус был оценен в 2 (1-2) балла, а при рецидивировании ХСГ наблюдали значимое увеличение степени неврологического дефицита до 2 (2-2) баллов ($p < 0,001$). Рецидивы ХСГ клинически проявлялись неадекватной реакцией на внешние раздражители и пространственной дезориентацией на фоне оглушенного сознания, ступором, гемипарезами и гемиплегиями. Сравнение значений шкалы MSG между группами пациентов с отсутствием и развитием рецидивов ХСГ с помощью U-критерия Манна-Уитни показало отсутствие значимой разницы результатов в дооперационном периоде ($p=0,829$). Сравнение результатов оценивания по шкале MSG при повторном обращении в периоде Б показало значимые отличия ($p < 0,001$) между пациентами с отсутствием и развитием рецидивов ХСГ.

Далее было проанализировано наличие влияния полиморфизма G-634C гена VEGFA на степень неврологических нарушений по данным шкалы MSG у пациентов с ХСГ, как одного из ключевых патогенетических механизмов заболевания (табл. 2.).

Исследование взаимосвязи показателей неврологического статуса, оцененного по шкале MGS, с генотипами G-634C гена VEGFA позволило установить более высокую степень выраженности неврологических нарушений у носителей CC генотипа. Высокие значения MGS в I группе в А периоде такие как 2 (2-2) балла свидетельствовали о неврологических нарушениях при формировании ХСГ и были выявлены в группах пациентов с GC и CC генотипами, содержащими

Таблица 2.

Распределение клиничко-неврологических данных больных с ХСГ в зависимости от генотипов полиморфизма G-634C гена VEGFA

Показатель	Генотип	I группа		II группа	
		А	Б	А	Б
MGS, баллы	GG	2 (0-2)	0 (0-0)	1 (0-2)	2 (1-2)
	GC	2 (2-2)	0 (0-0)	2 (1-2)	2 (2-2)
	CC	2 (2-2)	0 (0-1)	2 (2-2)	2 (2-2)
		N=16,04; p<0,001	N=8,67; p=0,013	N=11,65; p=0,003	N=6,42; p=0,040

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами; N – критерий Краскела-Уоллиса

минорную С аллель, что подтверждалось статистически достоверными значениями ($H=16,04$; $p<0,001$). Характерным для неврологического состояния больных I группы в периоде Б было значимое отсутствие нарушений 0 (0-0) баллов у носителей GG и GC генотипов с наличием признаков нейродефицита у лиц с CC генотипом 0 (0-1) баллов ($H=8,67$; $p=0,013$). Во II группе больных в периодах А и Б результаты оценивания неврологического состояния больных по генотипам rs2010963 гена VEGFA распределялись с достоверными различиями: $H=11,65$; $p=0,003$ и $H=6,42$; $p=0,049$, соответственно. Наибольшие

значения по шкале MGS 2 (2-2) балла были отмечены у носителей CC генотипа до операции в периоде А, а также CC и GC генотипов после операции в периоде Б при развитии рецидивов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие минорного генотипа CC полиморфизма rs2010963 гена VEGFA сопровождалось более выраженными неврологическими нарушениями у пациентов с ХСГ, что свидетельствовало о функциональной активности реакции васкулогенеза в патогенезе ХСГ и возникновении рецидивов.

А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, М.С. Кишеня, А.И. Кисс, Д.М. Куприч, С.А. Паршиков

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА G-634C ГЕНА VEGFA НА ПОКАЗАТЕЛИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СУБДУРАЛЬНОЙ ГЕМАТОМОЙ

Хронические субдуральные гематомы характеризуются частыми рецидивами, требующими повторной операции. Цель работы: изучить особенности неврологического статуса больных с хронической субдуральной гематомой на фоне оперативного лечения с рецидивным и безрецидивным течением. В исследование включены 246 пациентов от 19 до 75 лет, которым оперативным путем удаляли гематому с дренированием субдурального пространства. В I группе (184 человека) не выявляли рецидивы, во II группе (62 человека) в течение 4-х месяцев наблюдали развитие рецидивов гематомы. Пациентам с хронической субдуральной гематомой проводили общеклиническое обследование, неврологический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, оценку степени неврологического дефицита с использованием шкалы Маркуолдера (Markwalder grading score – MGS). Анализ полиморфизма G-634C гена VEGFA изучали методом полимеразной цепной реакции. По шкале MSG

результаты оценивания до операции в I группе не отличались от II группы и составляли 2 (1-2) балла. При безрецидивном течении хронической субдуральной гематомы неврологическое состояние оценено 0 (0-1) баллами. Развитие рецидивов приводило к увеличению показателя до 2 (2-2) баллов ($p<0,001$). Установлено наличие ассоциации С-аллельного полиморфизма rs2010963 гена VEGFA с развитием хронической субдуральной гематомы (ОШ=1,62; 95% ДИ 1,07-2,44). Пациенты с хронической субдуральной гематомой с минорным генотипом CC rs2010963 гена VEGFA имели более выраженные неврологические нарушения, что свидетельствовало о функциональной активности реакции васкулогенеза в патогенезе хронической субдуральной гематомы и возникновении рецидивов.

Ключевые слова: хроническая субдуральная гематома, неврологический дефицит, шкала Markwalder, ген VEGFA, полиморфизм rs2010963.

А.М. Kardash, V.P. Kardash, M.S. Kishenya, A.I. Kiss, D.M. Kuprich, S.A. Parshikov

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

INFLUENCE OF G-634C POLYMORPHISM OF THE VEGFA GENE ON INDICATORS OF NEUROLOGICAL STATE IN PATIENTS WITH CHRONIC SUBDURAL HEMATOMA

Chronic subdural hematomas are characterized by frequent relapses requiring reoperation. Purpose of the work: to study the features of the neurological status of patients with chronic subdural hematoma during surgical treatment with recurrent and non-relapse course. The study included 246 patients aged 19 to 75 years, who had a hematoma surgically removed with drainage of the subdural space. In group I (184 patients) no relapses were detected, in group II (62 patients) the development of hematoma relapses was observed within 4 months. Patients with chronic subdural hematoma underwent a general clinical examination, neurological examination, comput-

ed tomography of the brain, and assessment of the degree of neurological deficit using the Markwalder grading score (MGS). Analysis of the G-634C polymorphism of the VEGFA gene was studied by polymerase chain reaction. According to the MSG scale, the results of assessment before surgery in group I did not differ from group II and amounted to 2 (1-2) points. In the case of a relapse-free course of chronic subdural hematoma, the neurological condition was rated 0 (0-1) points. The development of relapses led to an increase in the score to 2 (2-2) points ($p<0.001$). An association was established between the C-allelic polymorphism rs2010963 of the VEGFA gene

and the development of chronic subdural hematoma (OR=1.62; 95% CI 1.07-2.44). Patients with chronic subdural hematoma with the minor genotype CC rs2010963 of the VEGFA gene had more pronounced neurological disorders, which indicated the functional activity of the

vasculogenesis reaction in the pathogenesis of chronic subdural hematoma and the occurrence of relapses.

Key words: chronic subdural hematoma, neurological deficit, Markwalder scale, VEGFA gene, rs2010963 polymorphism.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karibe H., Kameyama M., Kawase M., Hirano T., Kawaguchi T., Tominaga T. Epidemiology of chronic subdural hematomas. *No Shinkei Geka*. 2011; 39 (12): 1149-1153.
2. Krupa M. Chronic subdural hematoma: A review of the literature. Part 1. *Ann. Acad. Med. Stetin*. 2009; 55: 47-52.
3. Yadav Y.R., Parihar V., Namdev H., Bajaj J. Chronic subdural hematoma. *Asian J Neurosurg*. 2016; 11 (4): 330-342. doi: 10.4103/1793-5482.145102.
4. Holl D.C., Volovici V., Dirven C.M.F., Peul W.C., van Kooten F., Jellema K., van der Gaag N.A., Miah I.P., Kho K.H., den Hertog H.M., Lingsma H.F., Dammers R. Dutch Chronic Subdural Hematoma Research Group (DSHR). Pathophysiology and Nonsurgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma: From Past to Present to Future. *World Neurosurg*. 2018; 116: 402-411.e2. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.037.
5. Hohenstein A., Erber R., Schilling L., Weigel R. Increased mRNA expression of VEGF within the hematoma and imbalance of angiopoietin-1 and -2 mRNA within the neomembranes of chronic subdural hematoma. *J Neurotrauma*. 2005; 22 (5): 518-528. doi: 10.1089/neu.2005.22.518.
6. Nanko N., Tanikawa M., Mase M. Involvement of hypoxia-inducible factor-1 α and VEGF in the mechanism and development of chronic subdural haematoma. *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)*. 2009; 49 (9): 379-385.
7. Hong H.J., Kim Y.J., Yi H.J., Ko Y., Oh S.J., Kim J.M. Role of angiogenic growth factors and inflammatory cytokine on recurrence of chronic subdural hematoma. *Surg Neurol*. 2009; 71 (2): 161-165. doi: 10.1016/j.surneu.2008.01.023.
8. Renner W., Kotschan S., Hoffmann C., Obermayer-Pietsch B., Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *J Vasc Res*. 2000; 37 (6): 443-448. doi: 10.1159/000054076.
9. Shahbazi M., Fryer A.A., Pravica V., Brogan I.J., Ramsay H.M., Hutchinson I.V., Harden P.N. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 (1): 260-264. doi: 10.1681/ASN.V131260.
10. Han S.W., Kim G.W., Seo J.S., Kim S.J., Sa K.H., Park J.Y., Lee J., Kim S.Y., Goronzy J.J., Weyand C.M., Kang Y.M. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43 (9): 1173-1177. doi: 10.1093/rheumatology/keh281.
11. Markwalder T.M., Steinsiepe K.F., Rohner M., Reichenbach W., Markwalder H. The course of chronic subdural hematomas after burr-hole craniostomy and closed-system drainage. *J Neurosurg*. 1981; 55 (3): 390-396. doi: 10.3171/jns.1981.55.3.0390.

REFERENCES

1. Karibe H., Kameyama M., Kawase M., Hirano T., Kawaguchi T., Tominaga T. Epidemiology of chronic subdural hematomas. *No Shinkei Geka*. 2011; 39 (12): 1149-1153.
2. Krupa M. Chronic subdural hematoma: A review of the literature. Part 1. *Ann. Acad. Med. Stetin*. 2009; 55: 47-52.
3. Yadav Y.R., Parihar V., Namdev H., Bajaj J. Chronic subdural hematoma. *Asian J Neurosurg*. 2016; 11 (4): 330-342. doi: 10.4103/1793-5482.145102.
4. Holl D.C., Volovici V., Dirven C.M.F., Peul W.C., van Kooten F., Jellema K., van der Gaag N.A., Miah I.P., Kho K.H., den Hertog H.M., Lingsma H.F., Dammers R. Dutch Chronic Subdural Hematoma Research Group (DSHR). Pathophysiology and Nonsurgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma: From Past to Present to Future. *World Neurosurg*. 2018; 116: 402-411.e2. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.037.
5. Hohenstein A., Erber R., Schilling L., Weigel R. Increased mRNA expression of VEGF within the hematoma and imbalance of angiopoietin-1 and -2 mRNA within the neomembranes of chronic subdural hematoma. *J Neurotrauma*. 2005; 22 (5): 518-528. doi: 10.1089/neu.2005.22.518.
6. Nanko N., Tanikawa M., Mase M. Involvement of hypoxia-inducible factor-1 α and VEGF in the mechanism and development of chronic subdural haematoma. *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)*. 2009; 49 (9): 379-385.
7. Hong H.J., Kim Y.J., Yi H.J., Ko Y., Oh S.J., Kim J.M. Role of angiogenic growth factors and inflammatory cytokine on recurrence of chronic subdural hematoma. *Surg Neurol*. 2009; 71 (2): 161-165. doi: 10.1016/j.surneu.2008.01.023.
8. Renner W., Kotschan S., Hoffmann C., Obermayer-Pietsch B., Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *J Vasc Res*. 2000; 37 (6): 443-448. doi: 10.1159/000054076.
9. Shahbazi M., Fryer A.A., Pravica V., Brogan I.J., Ramsay H.M., Hutchinson I.V., Harden P.N. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 (1): 260-264. doi: 10.1681/ASN.V131260.
10. Han S.W., Kim G.W., Seo J.S., Kim S.J., Sa K.H., Park J.Y., Lee J., Kim S.Y., Goronzy J.J., Weyand C.M., Kang Y.M. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43 (9): 1173-1177. doi: 10.1093/rheumatology/keh281.
11. Markwalder T.M., Steinsiepe K.F., Rohner M., Reichenbach W., Markwalder H. The course of chronic subdural hematomas after burr-hole craniostomy and closed-system drainage. *J Neurosurg*. 1981; 55 (3): 390-396. doi: 10.3171/jns.1981.55.3.0390.

УДК 616.711.8+617.581.5]-003.4-022.6-092

Е.Р. Балацкий, В.О. Демчук

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПИЛОНИДАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

Первое упоминание о понятии «пилонидальная болезнь» (ПБ) датируется 1847 годом, когда А.В. Anderson указал признаки в письме под названием «Hair extracted from an ulcer» («Волос, извлеченный из язвы») в редакцию «Бостонского медицинского хирургического журнала», где было описано наблюдение кисты, содержащей волосы [1]. В 1854 г. J.M. Warren впервые попытался объяснить природу пилонидальной кисты и связал этиологию заболевания с неправильным ростом волос в межъягодичной складке. Как отдельная нозологическая единица, пилонидальный синус был введён в 1880 г. R.M. Hodges, название которого до сих пор используется в зарубежной литературе.

До сих пор этиология и патогенез пилонидальной болезни (синоним – эпителиальный копчиковый ход (ЭКХ)) активно подвергается дискуссиям на территории постсоветских стран и за рубежом. Так, в отечественной литературе придерживаются теории врождённого происхождения ПБ, однако многие зарубежные исследователи утверждают, что этиология данного заболевания является приобретённой, что приводит к возникновению различных мнений в выборе методов лечения данной нозологии [2].

Основные теории врожденного происхождения пилонидальной болезни

Эмпирическая теория этиопатогенеза ПБ основывается на абстрактных предположениях о первичном патологическом росте волосяных фолликулов, как впервые описал J.M. Warren. В 1912 г. Г.Ф. Меленовский указывал на то, что эпителиальный копчиковый ход является рудиментом желез Люшко, тогда как Рампер считал, что развитие эпителия пилонидальной кисты возникает в результате случайной отшнуровки клеток наружного зародышевого листка и врастания последних в средний зародышевый листок. В 1931 г. А.А. Верещинский также попытался объяснить природу развития ЭКХ как вариант дизэмбриогенеза.

Нейрогенная теория этиопатогенеза ПБ впервые была описана в 1887г. F. Tourneaux и G.J. Herman, согласно которой пилонидальная киста является рудиментарным остатком спинальной

трубки (хорды) и связана с нарушением функции дистальной части filium terminale (вытягивание конечной части спинного мозга в тонкую нить). Однако, на сегодняшний день данная теория не получила широкого распространения, и является лишь объяснением механизма формирования дермоидных кист и тератом крестцово-копчиковой локализации [3].

Теория эктодермального происхождения включает в себя теории эктодермальной инвагинации, уропигального происхождения и тракционного дивертикула, а также теорию хвостовой связки. Теория эктодермальной инвагинации была представлена в 1882 г. O. Lannelongue, который выдвинул предположение, о том, что формирование эпителиального копчикового хода связано с инвагинацией эктодермы на дне межъягодичной складки [4]. В настоящее время данная теория используется только при объяснении механизма формирования дермоидных кист крестцово-копчиковой области.

Наряду с этим, теория уропигального происхождения ПБ основана на утверждении Н.В. Stone в 1931 г. о том, что пилонидальная киста является филогенетическим остатком эпигальных желез. Однако, Н.И. Kallet в 1936 году установил связь формирования эпителиального копчикового хода с влиянием гипофиза в период полового созревания, когда возникает благоприятный фон для развития вторичных половых желез [5].

В 1935 году Newell выдвинул теорию «Тракционного дивертикула» возникновения ПБ, считая эктодермальную инвагинацию с локальным втяжением кожи на дне межъягодичной складки, что является отражением подобного механизма образования тракционных дивертикулов пищеварительного тракта.

Теория хвостовой связки берет свое начало в 1908 г., когда М.М. Петров предположил, что эпителиальный копчиковый ход является результатом врождённой аномалии развития, которая

связана с неполной редукцией мышц хвоста [6]. Следует отметить, что именно данная теория получила общее признание в отечественной литературе благодаря Ю.В. Дульцеву и В.Л. Ривкину, которые представили пилонидальную кисту как результат неполной редукции мышцы, поднимающей хвост [7].

Необходимо выделить, что многие зарубежные специалисты рассматривают этиопатогенетическое происхождение ПБ с точки зрения приобретённого заболевания, что способствовало возникновению ряда других теорий.

Теории приобретенного происхождения пилонидальной болезни

Впервые *теория трихогенного этиопатогенеза* была описана в 1880 году R.M. Hodges, который предположил, что именно волосяные фолликулы имеют первостепенное значение в этиопатогенезе пилонидальной болезни [8, 9]. Автор утверждал, что запуск патогенетической цепи происходит в результате попадания волосяных стержней в первичные эпителиальные ходы в области межъягодичной складки, а клинически бессимптомное наличие данных ходов не является болезнью. Однако, данная теория не объясняет причину формирования первичных эпителиальных ходов, которые являются обязательным условием для развития пилонидальной кисты, что не позволяет в полной мере раскрыть этиологию данного заболевания.

В своей работе R.A. Roffman (1959) связывал возникновение эпителиальных ходов с проникновением сквозь мацерированную кожу коротких волос, особенно при наличии глубокой складки между ягодицами. Данные волосы заносят с собой эпителиальные клетки крестцово-копчиковой области и индуцируют развитие эпителиального покрова будущей пилонидальной кисты как субстрата для развития послеоперационного рецидива [10].

Теория помпового механизма проникновения волос. Дополняя теорию приобретенного трихогенного происхождения пилонидальной болезни, D.H. Patey и R.W. Scarff в 1958г. высказали мнение, что в просвете пилонидальных ходов возникает отрицательное давление в результате сокращения и расслабления ягодичных мышц, что и является пусковым механизмом проникновения волос в эпителиальный ход [10].

Впервые в 1970 г. С.З. Оганесян разработал отечественную научно обоснованную и экспериментально доказанную теорию приобретенного происхождения эпителиального копчикового хода [11, 12]. В данной работе автор описывает, что клетки наружного слоя волосяного стержня располагаются в виде черепицы и формируют кутикулярные чешуйки, за счет кото-

рых волос, в результате помпового механизма, проникает вглубь мацерированной кожи межъягодичной складки проксимальным концом в одном определенном направлении. Впоследствии, вокруг волоса образуется соединительнотканная капсула, которая со временем эпителизируется. В дальнейшем, при возникновении в первичном эпителиальном ходе острого воспаления, образуется острый пилонидальный абсцесс и ориентация волос может изменяться.

Процесс возникновения вторичных ЭКХ и рецидивных пилонидальных абсцессов, согласно теории С.З. Оганесяна, связан с трихогенно-помповым механизмом и включает в себя следующие последовательные фазы:

- происходит фиксация волосяных стержней на дне межъягодичной складки в результате смыкания ее в положении сидя и стенки первичного хода спадаются;

- при изменении положения тела стенки межъягодичной складки расходятся, что приводит к расширению эпителиального хода с пенетрацией в него волосяных стержней и затем снова герметизируются. Таким образом, за счет наличия кутикулярных чешуек волосяной стержень двигается внутрь первичного эпителиального хода;

- повышенное внутрипросветное давление и перфорация стенки эпителиального хода волосяным стержнем способствует попаданию волос в подкожно-жировую клетчатку;

- наличие в подкожной клетчатке волосяного стержня вызывает перифокальную воспалительную реакцию, которая приводит к формированию вторичного острого пилонидального абсцесса. Как правило вторичный острый абсцесс прорывается сквозь кожу сбоку от срединной линии;

- в результате дренирования вторичного острого пилонидального абсцесса происходит образование вторичного свищевого хода, окончательному закрытию которого препятствует продолжающийся процесс трихогенно-помпового механизма;

- в случае отсутствия хирургического лечения и длительного существования свищевого хода, происходит медленная эпителизация последнего с поверхности кожи.

В 1934 г. М. Burgdorf разработал *теорию адипогенного происхождения*, которая связывает развитие пилонидальной болезни с анатомическими особенностями области межъягодичной складки [13,14]. В данной работе указывается, что ведущую роль в патогенезе пилонидальной кисты играет постоянное накопление жировой клетчатки, в результате чего происходит инвагинация эпидермиса по срединной линии межъ-

ягодичной складки, вызывая натяжение. Это является ключевым элементом распространения воспалительного процесса вглубь тканей и формирования острого пилонидального абсцесса.

Теория конституционно-трихогенного происхождения ПБ была опубликована в 50-е годы XX века W.P. Kleitsch и L. Cherry, которая в своей концепции объединила ключевые звенья теорий R.M. Hodges и M. Burgdorf. Наряду с этим, исследователи считали необходимым учитывать конституционные особенности – узкий таз и глубокую межъягодичную складку, что вызывает мацерацию кожи в результате постоянной влажности и трения в данной области на фоне несоблюдения гигиенических требований. Именно влажность и мацерация кожи в глубокой межъягодичной складке на сегодняшний день считаются важными патогенетическими звеньями в развитии гнойно-воспалительных осложнений и рецидивов пилонидальной кисты после оперативного лечения [15,16].

Теория воспалительного происхождения была выдвинута в 1954 году O.N. Davage, который считал, что первичным патогенетическим фактором в развитии эпителиального копчикового хода является хроническое воспаление в области межъягодичной складки, вследствие чего формируется интрадермальный эпителиальный ход с дальнейшим усугублением и распространением процесса на подкожную клетчатку [14]. Кроме того, автор обращал внимание, что такие факторы, как большое количество волос, гипергидроз и тонкая кожа в области межъягодичной складки создают благоприятные условия для трансдермального проникновения коротких грубых волос, в результате чего образуется эпителизированный ход. Однако, чёткая трактовка причины возникновения воспаления в межъягодичной складке так и не была описана, что является основным недостатком данной теории.

Фолликулярно-ретенционная теория была разработана в 1980 г. J. Bascom и на сегодняшний день является общепризнанной в зарубежной литературе. Автор впервые морфологически подтвердил связь между возникновением пилонидальной кисты и воспалением волосяного фолликула ретенционного генеза, а также описал трихогенно-помповый механизм возникновения вторичных свищевых ходов [17, 18]. Кроме того, J. Bascom выделил следующие стадии развития заболевания:

- стадия расширенного волосяного фолликула характеризуется увеличением его размера и растяжением стенок вследствие накопления избыточного количества кератина под влиянием таких факторов, как изменение гормонального

фона в пубертатном периоде и нарушение оттока кератина в результате герметизации межъягодичной складки в положении сидя, воспаления кожи при несоблюдении личной гигиены, а также посттравматического отека мягких тканей при тупой механической травме;

- стадия инфицированного острого фолликулита развивается в результате застоя в полости расширенного волосяного фолликула, что вызывает инфицирование его содержимого с нарастанием воспалительной инфильтрации как в самом фолликуле, так и в подкожно-жировой клетчатке, что приводит к закрытию выходного отверстия волосяного фолликула;

- стадия острого пилонидального абсцесса развивается при нарастании давления гноя в области дна инфицированного фолликула, где происходит разрыв его стенки, экссудат прорывается в подкожную клетчатку и формируется абсцесс;

- стадия формирования первичного свищевого хода демонстрирует уменьшение перифокальной воспалительной инфильтрации в результате самостоятельного или хирургического дренирования абсцесса с препятствием к заживлению выходного отверстия разорванного волосяного фолликула за счет выстилки эпителием, что, в конечном итоге, приводит к формированию хронического пилонидального абсцесса, свищевой ход которого не покрыт эпителиальной тканью;

- вращение эпителия со дна разорванного волосяного фолликула ведет к возникновению эпителиального хода, заканчивающегося слепо в подкожно-жировой клетчатке;

- стадия формирования вторичных свищевых ходов.

Гидраденитно-ретенционный механизм формирования острого пилонидального абсцесса в 1989 г. представил А.В. Куляпин, который обратил внимание, что в просвет первичного эпителиального хода открываются протоки апокриновых потовых желез, которые активно начинают функционировать с началом пубертатного периода. В дальнейшем отток секрета потовых желез нарушается, возникает внутрипротоковая гипертензия, что является пусковым моментом формирования продуктивного воспалительного процесса. Впоследствии воспалительный процесс приобретает гнойный характер с развитием острого абсцесса [19, 20]. Следует отметить, что секреторная часть апокриновых потовых желез расположена снаружи от первичного эпителиального хода, поэтому пилонидальный абсцесс обычно прорывается латеральнее срединной линии межъягодичной складки. Недостатком данной теории является отсутствие

подтверждения наличия протоков апокриновых желез при морфологических исследованиях удаленных ЭКХ, проведенных другими специалистами. Также следует отметить, что в работе А.В. Куляпина не было гистологически подтвержденных данных о наличии воспалительной реакции со стороны волосяного фолликула и сальных желез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день не существует единой теории возникновения и развития ПБ. Не вызывает сомнений, что заболевание склонно к хроническому течению с формированием абсцессов и свищей с эпителиальной выстилкой, что требует радикального хирургического лечения с иссечением очагов поражения. Методов консервативной терапии ПБ не существует. Существующее многообразие теорий развития заболевания порождает и разнообразие методов хирургического лечения – от мало-

инвазивных до расширенных реконструктивно-пластических с различным уровнем достоверности рекомендаций (уровни А-С) и убедительности доказательств (уровни 1-2). Лишь для пациентов с рецидивным или запущенными формами ПБ рекомендовано выполнение расширенных пластических операций, направленных на ликвидацию патологического очага, с максимальным уровнем достоверности рекомендаций (уровень А) и убедительности доказательств (уровень 1) (Клинические рекомендации МЗ РФ «Эпителиальный копчиковый ход» – 2022-2023-2024 (12.07.2022)). Большинство исследователей отмечают наличие глубокой межъягодичной складки как основной фактор развития как первичного воспалительного процесса, так и риск развития рецидивов пилонидальной болезни. Это необходимо учитывать при выборе пластического закрытия раневого дефекта при радикальном оперативном лечении как первичных, так и рецидивных форм заболевания.

Е.Р. Балацкий, В.О. Демчук

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПИЛОНИДАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

В обзоре представлены различные теории этиопатогенеза пилонидальной болезни. До настоящего времени не существует единой, объединяющей теории происхождения и развития заболевания. Преобладают два направления – врождённого и приобретённого происхождения пилонидальной болезни. Большинство авторов, независимо от теории проис-

хождения, отмечают наличие глубокой складки между ягодицами, как важный фактор высокой степени риска рецидива пилонидальной болезни. Лечение заболевания только хирургическое, с большим спектром выбора операций.

Ключевые слова: пилонидальная болезнь, эпителиальные копчиковые ходы, этиопатогенез.

E.R. Balatskii, V.O. Demchuk

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF PILONIDAL DISEASE

The review presents various theories of the etiopathogenesis of pilonidal disease. To date, there is no single unifying theory of the origin and development of the disease. Two directions prevail – the congenital and acquired origin of pilonidal disease. Most authors, regardless of the theory of origin, note the presence of a

deep crease between the buttocks as an important factor in the high risk of recurrence of pilonidal disease. The treatment of the disease is only surgical, with a wide range of operations.

Key words: pilonidal disease, epithelial coccygeal passages, etiopathogenesis.

ЛИТЕРАТУРА

- Collings A.T., Rymeski B. Updates on the Management of Pilonidal Disease. *Adv Pediatr.* 2022; 69 (1): 231-241. doi: 10.1016/j.yapd.2022.03.001
- Bi S., Sun K., Chen S., Gu J. Surgical procedures in the pilonidal sinus disease: a systematic review and network

REFERENCES

- Collings A.T., Rymeski B. Updates on the Management of Pilonidal Disease. *Adv Pediatr.* 2022; 69 (1): 231-241. doi: 10.1016/j.yapd.2022.03.001
- Bi S., Sun K., Chen S., Gu J. Surgical procedures in the pilonidal sinus disease: a systematic review and network

- meta-analysis. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 13720. doi: 10.1038/s41598-020-70641-7
3. Mahmood F., Hussain A., Akingboye A. Pilonidal sinus disease: Review of current practice and prospects for endoscopic treatment. *Ann Med Surg (Lond).* 2020; 57: 212-217. Published 2020 Aug 1. doi: 10.1016/j.amsu.2020.07.050
 4. Kanlioz M., Ekici U., Tatli F., Karatas T. Pilonidal Sinus Disease: An Analysis of the Factors Affecting Recurrence. *Adv Skin Wound Care.* 2021; 34 (2): 81-85. doi: 10.1097/01.ASW.0000725168.11099.92
 5. Gallo G., Carpino A., De Paola G. et al. Endoscopic Pilonidal Sinus Treatment: A Tertiary Care Academic Center Experience. *Front Surg.* 2021; 8: 723050. doi: 10.3389/fsurg.2021.723050
 6. Ureña-Paniego C., Gamissans-Cañada M., Molina-Leyva A., Romani J. Pilonidal Sinus Disease is Associated with Severe Hidradenitis Suppurativa in a Spanish Cohort. *Acta Derm Venereol.* 2023; 103: adv6569. doi: 10.2340/actadv.v103.6569
 7. Дульцев Ю.В., Ривкин В.Л. Эпителиальный копчиковый ход. Библиотека практического врача: важнейшие вопросы хирургии. М.: Медицина»; 1988. 128.
 8. Azhough R., Azari Y., Taher S., Jalali P. Endoscopic pilonidal sinus treatment: A minimally invasive surgical technique. *Asian J Endosc Surg.* 2021; 14 (3): 458-463. doi: 10.1111/ases.12893
 9. Bubenová M., Konečná D., Kala Z. Pilonidal sinus disease: Karydakís flap procedure in our patients. *Sinus pilonidalis: léčba metodou Karydakís plastiky.* *Rozhl Chir.* 2020; 99 (8): 350-355. doi: 10.33699/PIS.2020.99.8.350-355
 10. Каманин А.А. Тактика диагностики и лечения рецидивного течения пилонидальной болезни. Клиническое наблюдение. Научно-практический журнал Федерального медико-биологического агентства. Клиническая больница. 2021; 3 (31): 29-32.
 11. Garg P., Yagnik V.D., Dawka S. Pilonidal Sinus Is Like an Ordinary Abscess and Should Be Treated Like One. *Dermatol Surg.* 2022; 48 (6): 690-691. doi: 10.1097/DSS.0000000000003426
 12. Otutaha B., Park B., Xia W., Hill A.G. Pilonidal sinus: is histological examination necessary? *ANZ J Surg.* 2021; 91 (7-8): 1413-1416. doi: 10.1111/ans.16446
 13. Jarrett F. Operation for pilonidal sinus: Still debated. *Am J Surg.* 2022; 223 (4): 827-828. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.09.010
 14. Kumar M., Clay W.H., Lee M.J., Brown S.R., Hind D. A mapping review of sacrococcygeal pilonidal sinus disease. *Tech Coloproctol.* 2021; 25 (6): 675-682. doi: 10.1007/s10151-021-02432-9
 15. Fu C., Deng Y., Liu M. Limberg Flap for Recurrent Pilonidal Sinus. *Dis Colon Rectum.* 2023; 66 (6): e298. doi: 10.1097/DCR.0000000000002515
 16. Brown S.R., Lund J.N. The evidence base for pilonidal sinus surgery is the pits. *Tech Coloproctol.* 2019; 23 (12): 1173-1175. doi: 10.1007/s10151-019-02116-5
 17. Oetzmann von Sochaczewski C., Gödeke J. Pilonidal sinus disease on the rise: a one-third incidence increase in inpatients in 13 years with substantial regional variation in Germany. *Int J Colorectal Dis.* 2021; 36 (10): 2135-2145. doi: 10.1007/s00384-021-03944-4
 18. Imam A., Khalayleh H., Pines G., Khoury D., Mavor E., Pelta A. Pilonidal Sinus Management; Bascom Flap Versus Pilonidal Pits Excision: A Single-Center Experience. *Ann Coloproctol.* 2021; 37 (2): 109-114. doi: 10.3393/ac.2019.11.19.2
 19. Murphy D.C., Merson J. Pilonidal disease. *JAAPA.* 2022; 35 (10): 54-55. doi: 10.1097/01.JAA.0000873828.43069.a1
 20. Johnson D.E., Granville R., Lovett E., Runau F., Chaudhri S. Pilonidal sinus laser-assisted closure (PiLAC) – a low-morbidity alternative to excision with excellent long-term outcomes. *Ann R Coll Surg Engl.* 2023; 105 (2): 132-135. doi: 10.1308/rcsann.2022.0005
 - meta-analysis. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 13720. doi: 10.1038/s41598-020-70641-7
 3. Mahmood F., Hussain A., Akingboye A. Pilonidal sinus disease: Review of current practice and prospects for endoscopic treatment. *Ann Med Surg (Lond).* 2020; 57: 212-217. Published 2020 Aug 1. doi: 10.1016/j.amsu.2020.07.050
 4. Kanlioz M., Ekici U., Tatli F., Karatas T. Pilonidal Sinus Disease: An Analysis of the Factors Affecting Recurrence. *Adv Skin Wound Care.* 2021; 34 (2): 81-85. doi: 10.1097/01.ASW.0000725168.11099.92
 5. Gallo G., Carpino A., De Paola G. et al. Endoscopic Pilonidal Sinus Treatment: A Tertiary Care Academic Center Experience. *Front Surg.* 2021; 8: 723050. doi: 10.3389/fsurg.2021.723050
 6. Ureña-Paniego C., Gamissans-Cañada M., Molina-Leyva A., Romani J. Pilonidal Sinus Disease is Associated with Severe Hidradenitis Suppurativa in a Spanish Cohort. *Acta Derm Venereol.* 2023; 103: adv6569. doi: 10.2340/actadv.v103.6569
 7. Dul'tsev Yu.V., Rivkin V.L. Epitelial'nyi kopchikovyí khod. Biblioteka prakticheskogo vracha: vazhneishie voprosy khirurgii. M.: Meditsina»; 1988. 128 (in Russian).
 8. Azhough R., Azari Y., Taher S., Jalali P. Endoscopic pilonidal sinus treatment: A minimally invasive surgical technique. *Asian J Endosc Surg.* 2021; 14 (3): 458-463. doi: 10.1111/ases.12893
 9. Bubenová M., Konečná D., Kala Z. Pilonidal sinus disease: Karydakís flap procedure in our patients. *Sinus pilonidalis: léčba metodou Karydakís plastiky.* *Rozhl Chir.* 2020; 99 (8): 350-355. doi: 10.33699/PIS.2020.99.8.350-355
 10. Kamanin A.A. Taktika diagnostiki i lecheniya retsidivnogo techeniya pilonidal'noi bolezni. Klinicheskoe nablyudeniye. Nauchno-prakticheskii zhurnal Federal'nogo mediko-biologicheskogo agentstva. Klinicheskaya bol'nitsa. 2021; 3 (31): 29-32 (in Russian).
 11. Garg P., Yagnik V.D., Dawka S. Pilonidal Sinus Is Like an Ordinary Abscess and Should Be Treated Like One. *Dermatol Surg.* 2022; 48 (6): 690-691. doi: 10.1097/DSS.0000000000003426
 12. Otutaha B., Park B., Xia W., Hill A.G. Pilonidal sinus: is histological examination necessary? *ANZ J Surg.* 2021; 91 (7-8): 1413-1416. doi: 10.1111/ans.16446
 13. Jarrett F. Operation for pilonidal sinus: Still debated. *Am J Surg.* 2022; 223 (4): 827-828. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.09.010
 14. Kumar M., Clay W.H., Lee M.J., Brown S.R., Hind D. A mapping review of sacrococcygeal pilonidal sinus disease. *Tech Coloproctol.* 2021; 25 (6): 675-682. doi: 10.1007/s10151-021-02432-9
 15. Fu C., Deng Y., Liu M. Limberg Flap for Recurrent Pilonidal Sinus. *Dis Colon Rectum.* 2023; 66 (6): e298. doi: 10.1097/DCR.0000000000002515
 16. Brown S.R., Lund J.N. The evidence base for pilonidal sinus surgery is the pits. *Tech Coloproctol.* 2019; 23 (12): 1173-1175. doi: 10.1007/s10151-019-02116-5
 17. Oetzmann von Sochaczewski C., Gödeke J. Pilonidal sinus disease on the rise: a one-third incidence increase in inpatients in 13 years with substantial regional variation in Germany. *Int J Colorectal Dis.* 2021; 36 (10): 2135-2145. doi: 10.1007/s00384-021-03944-4
 18. Imam A., Khalayleh H., Pines G., Khoury D., Mavor E., Pelta A. Pilonidal Sinus Management; Bascom Flap Versus Pilonidal Pits Excision: A Single-Center Experience. *Ann Coloproctol.* 2021; 37 (2): 109-114. doi: 10.3393/ac.2019.11.19.2
 19. Murphy D.C., Merson J. Pilonidal disease. *JAAPA.* 2022; 35 (10): 54-55. doi: 10.1097/01.JAA.0000873828.43069.a1
 20. Johnson D.E., Granville R., Lovett E., Runau F., Chaudhri S. Pilonidal sinus laser-assisted closure (PiLAC) – a low-morbidity alternative to excision with excellent long-term outcomes. *Ann R Coll Surg Engl.* 2023; 105 (2): 132-135. doi: 10.1308/rcsann.2022.0005

УДК 616.379-008.64:616.8-002.16:577.112.052/.053-021.423

Ю.И. Коценко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ПРИОННЫЕ БЕЛКИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ, КЛИНИКО-ПАТОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

На сегодняшний день отмечается увеличению распространенности нейродегенеративных процессов с последующей ранней инвалидизацией и летального исхода, в т.ч. фиксируется тенденция «омоложения» патологического процесса. В последние десятилетия к нейродегенеративным расстройствам относят амилоидные заболевания, при которых происходит перестройка специфического протеина с последующей полимеризацией и образованию нейротоксичных сфер и фибрилл [13, 20]. Неизученные ранее микроорганизмы, которые приводили к необратимому поражению нервной системы, считали медленными вирусами по мнению Hans-Gerhard Creutzfeldt (1920), Alfons Maria Jakob (1921), Vincent Zigas (1953), Daniel Carleton Gajdusek (1957, 1976). В дальнейшем Stanley B. Prusiner (1982) впервые опубликованы данные о специфичных белках, которые назвал прионами (PRION-PROteinaceous infectIOn). Прионный белок (ПБ) является молекулярным признаком неизлечимых прионных заболеваний (ПЗ), поражающих млекопитающих, включая человека [20, 28].

Болезнь Паркинсона (БП) относится к нейродегенеративному расстройству паллидарной системы головного мозга с развитием моторных и немоторных проявлений, которую описал James Parkinson (1817). Во всем мире в 2019 году БП встречалась у более 8,5 млн человек. В Российской Федерации распространенность БП составляет 139,9 случаев на 100 тыс. населения, который увеличивается с возрастом до 268,2, при этом заболеваемость составляет 16,9 случаев на 100 тыс. населения (117-338 тыс. больных) [6].

Во всем мире ведущей медико-социальной проблемой остается сахарный диабет (СД), что связано с непрерывным ростом заболеваемости, формированием инвалидизирующих осложнений и ранней смертностью, в т.ч. в трудоспособном возрасте [1, 3, 33]. По данным The International Diabetes Federation (IDF) за последние 5 лет заболеваемость СД среди лиц от 20 до 79

лет выросла на 46% и в 2023 году составила 540 млн человек [3, 18]. За период 2016-2020 годы в РФ отмечен рост заболеваемости СД, преимущественно за счет СД2. В 2020 году распространенность СД1 составила 180,9 на 100 тыс. населения, преимущественно в северо-западных регионах («географический градиент») и СД2 – 3022,1 на 100 тыс. населения. С января по середину ноября 2022 года в России зарегистрировано 345 тыс. новых пациентов с СД. Среди зарегистрированных случаев смерти на долю СД1 приходится 2,7 на 100 тыс. населения (динамика с 2016 г. составляет – 9,1%) и СД2 – 93,9/100 тыс. населения (динамика с 2016 г. составляет +0,7%) [3].

Несмотря на множественные современные исследования отечественных и зарубежных авторов по вопросам нейродегенеративных проявлений, остаются загадочными механизмы при прионных, паркинсонических и диабетических проявлений, полученные результаты противоречивы и неоднозначны, что требуют дальнейшего наблюдения и уточнения [2, 10, 33].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Уточнить патогенетические особенности ПБ, оценить их влияние на нейродегенеративные процессы, проанализировать современную классификацию ПЗ, провести клинкопатогенетические и неврологические параллели с дисметаболическими нарушениями при СД.

Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы с использованием научно-исследовательских публикаций в базах PubMed, Google Scholar, Scopus, Science Direct, NLM, Clinicaltrial, Semantic Scholar.

Согласно современной классификации, выделяют клинические формы ПЗ (куру; болезнь Крейтцфельда-Якоба, в т.ч. по формам спорадическая, генетическая, ятрогенная; синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнера; фатальная

семейная бессонница; вариабельная протеазачувствительная прионопатия); паркинсонизм в рамках наследственных заболеваний (болезнь Вильсона-Коновалова; болезнь Галлервордена-Шпатца; болезнь Фара; нейроакантоцитоз; боковой амиотрофический склероз (БАС), в т.ч БАС – паркинсонизм – деменция: синдром Гуама); синуклеинопатии (болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия (МСА), оливопонтocerebellарная дегенерация, синдром Шая-Дреджера; TAR DNA-binding protein 43 протеинопатия (TDP-43), дегенерация фронтотемпоральных долей с TDP-43); таупатии (прогрессирующий надъядерный паралич; кортикобазальная дегенерация, стриатонигральная дегенерация, паллидо-нигральная дегенерация; болезнь Альцгеймера (БА); болезнь Пика, болезнь серебряного звена; фронтотемпоральная деменция и паркинсонизм 17-й хромосомы); фузопатии (дегенерация фронтотемпоральных долей с FUS (FTLD-FUS), Neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID), Basophilic inclusion body disease (BIBD)); тринуклеотидные (болезнь Гентингтона (БГ) (форма Вестфаля); атаксия Фридрейха; спинобульбарная мышечная атрофия тип Кеннеди; спиноцереbellарные атаксии; дентаторубропаллидолуизальная атрофия [5].

ПЗ относятся к особым смертельным нейродегенеративным заболеваниям человека и животных, возбудителем которых является низкомолекулярный ПБ, устойчивый к инактивирующим воздействиям: высоким температурам, ионизирующей радиации, ультрафиолету и др. Белковая гипотеза утверждает, что неправильное сворачивание, накопление и отложение ПБ играют решающую роль в токсичности.

На основании аминокислотной последовательности PrP у многих млекопитающих, птиц и низших эукариот выделили ген PRPN (Prion Protein), кодирующий ПБ. У человека PRPN расположен в коротком плече хромосомы 20 [9, 13]. С учетом преобразования нативного приона (Prion Protein of Cell – PrPC) в конформацию (PrPSc), которая агрегирована и устойчива к протеазам, происходит последующее его накопления в головном мозге. PrPC предпочитает мембранные домены, богатые холестерином и сфингомиелином. Патогенный PrPSc взаимодействует с PrPC и приводит к его модификации. Для объяснения превращения белка PrPC в PrPSc предложены две модели – гетеродимерная и модель образования ядра. На этапе инициации происходит нуклеация (первичный контакт), образование ядра олигомеризации и формирования первичного димера [10]. Вокруг ядра возникает агрегация мономеров различного ди-

аметра. Изначально процесс гибели нейронов рассматривался как первичный признак, затем развиваются спонгиоз и амилоидоз, которые завершаются реакциями глиозной ткани. Первой критикой прионной гипотезы была неспособность объяснить, как PrPSc способен вызывать множество заболеваний. Определяющей характеристикой ПБ является их высокая стабильность даже в присутствии жестких денатурантов (например, гидрохлоридом гуанидина – GdnHCl) и ферментов (например, протеиназой К) [13, 17, 28, 35].

Амилодоподобная агрегация обычно связана с образованием полиморфов в ходе прогрессирования заболевания [9, 17]. Ранние агрегаты обычно представляют собой сферолитоподобные структуры, которые постепенно трансформируются в фибриллярные ансамбли. К наиболее токсичным и инфекционным относятся ранние агрегаты: префибриллярные агрегаты Аβ-пептида (β-амилоид), хантингтина (НТТ), альфа-синуклеин (α-Syn) (SNCA) и транстиретиона. Ранние агрегаты нарушают клеточные функции, взаимодействуя с клеточными мембранами и вызывая окислительный стресс, увеличивают концентрацию нерегулируемого притока свободных ионов Ca²⁺. В последующем возникает деполяризация митохондрий с истощением дофамина в цитоплазму и в конечном итоге развивается апоптоз нервных клеток за счет индукции временной клеточной проницаемости за счет аннигиляции мембран везикул. Однако, некоторые исследования показывают, что растворимые олигомеры многих ПБ токсичны при основных амилоидных заболеваниях: губчатая энцефалопатия, БГ и БА, СД 2 типа и БП [15, 27]. По сути, дезорганизованный белок, но при связывании с мембраной он принимает частичный мотив α-спирали. Наличие амфипатической области позволяет белку α-Syn связываться с мембранами, а дальше следует область гидрофобного или неамилоидного компонента (НАС), которая в основном отвечает за индукцию его аномальной агрегации. Обнаружено, что β и γ-Syn являются двумя изоформами α-Syn. Нарушение регуляции клеточных процессов и токсическое усиление или потеря функции при БП являются одними из основных молекулярных механизмов, которые могут объяснить нейротоксичность, связанную с агрегацией α-Syn [15, 33]. В исследовании показана решающую роль гликозаминогликанов (GAG) в образовании α-Syn, где взаимодействие между GAG и α-Syn способствует фибрилляции амилоида, при этом агрегация усиливается в ряде белков за счет увеличения концентрации GAG. Пептид α-Syn может накапливаться в печени, проникая из головного моз-

га при заболеваниях с тельцами Леви, а печень может помочь удалить патологические агрегаты α -Syn в рамках детоксикации печени [15, 21, 22, 36].

Различные штаммы α -Syn вызывают БП и МСА, где множество различных конформаций или штаммов приводят к уникальным биофизическим и биологическим свойствам и в конечном итоге проявляются в виде отдельных клинических фенотипов. При криогенной электронной микроскопии (крио-ЭМ) появилась способность различить фибриллы α -Syn, где филамент БП содержит одиночный протофиламент, фибрилла МСА содержит 2 асимметричных протофиламента [22]. Вероятно, выявленные отличия оказывают серьезное влияние на формирование и стабильность двух типов агрегатов. Дополнительные в структуре БП определены солевые мостики между остатками E35 и K80, при МСА – между E46 и K80 [21, 23]. Различные конформации α -Syn лежат в основе важных биохимических и биологических различий между двумя расстройствами. Учитывая различия в клинических проявлениях, патология α -Syn влияет на определенные области мозга при БП и МСА. У пациентов при БП может развиваться патология обонятельной луковицы, коры головного мозга, среднего мозга и ствола мозга, при МСА развивается патология в базальных ганглиях, миндалевидном теле, гипоталамусе и стволе мозга [23, 30]. Штаммы прионов нацелены на уникальные участки мозга, механизм, лежащий в основе этого явления, до сих пор не ясен [22].

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – летальное полигенное и сложное нейродегенеративное заболевание. К факторам риска развития БАС относят генетические мутации; воздействия тяжелых металлов (свинец и ртуть); некоторых химических веществ (полихлорированные бифенилы, стирол, хром, никель и дихлорметан); старший возраст; мужской пол; курение; повышенное потребление глутамата, поражение электрическим током в анамнезе и физические травмы (включая травму/травму головы). Положительное включение TDP-43 было обнаружено у значительной части пациентов с БАС (около 97%) и примерно у 45% пациентов с лобно-височной долевой дегенерацией (FTLD). У пациентов с БАС/FTLD было обнаружено, что ген TARDBP человека (*Homo sapiens*) кодирует белок TDP-43, демонстрируя, что TDP-43 играет фундаментальную роль в патогенезе БАС и FTLD [37].

За последние несколько лет описаны новые достижения в области механизма патогенеза TDP-43, ассоциированного с БАС, которые в первую очередь связаны с неправильной локализа-

цией TDP-43 и затрагивают различные аспекты клеточных процессов. Ядерная дисфункция, цитоплазматическая токсичность и нарушение нуклеоцитоплазматического транспорта приводят к аномальным агрегациям TDP-43 в цитоплазме, что в дальнейшем вызывает прогрессирование заболевания за счет прионоподобной передачи. TDP-43 частично опосредует патогенез различных нейродегенераций. Снижение статмина-2 (STMN2), регулирующего развитие аксонов, вызвано патологией TDP-43 (сплайсинг мРНК) и является одним из этиопатогенетических факторов БАС. При этом повышение уровня STMN2 может быть терапевтическим подходом при БАС, в результате чего возникает необходимость в разработке антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на сплайсинг STMN2. По мнению Krus et al., 2022 важно определить возможность применения гомологов STMN2 в терапевтических целях для клинического лечения БАС. В настоящее время оценено множество потенциально ценных биомаркеров: убиквитинирование и фосфорилирование TDP-43, малый, связанный с убиквитином, модификатор (SUMO)илирование и ацетилирование, нейрофиламенты, полифосфат и хемокиновый (мотив C-X-C) лиганд 13 в ликворе. Более того, влияние окружающей среды на БАС также имеет решающее значение, поскольку оно остается фактором риска, который можно легко изменить [37].

SUMOилирование ранее было связано с формированием агрегационной позитивности супероксиддисмутазы-1 (SOD1) и опосредуется ферментами E1, E2 и E3, при этом его развязка катализируется ферментом деSUMOилирования. SUMOилирование может регулировать различные процессы: нацеливание на остаток лизина, что аналогично обратимой посттрансляционной модификации – убиквитинированию. Ранее считалось, что SUMOилирование способствует агрегации TDP-43, SUMOилирование TDP-43 регулирует функцию сплайсинга внутри экзона с использованием мутантного белка TDP-43 K136R SUMO и возникновение нуклеоплазматическое распределение TDP-43. Обнаружено, что деSUMOилирование проницаемого для клеток пептида SENP1 TS-1 облегчает цитоплазматическую локализацию TDP-43 и увеличивает C-концевой фрагмент p35 TDP-43 в небольших цитоплазматических агрегатах. Рядом авторов обнаружено, что мутации в сайте SUMO изменяют внутриклеточную локализацию агрегатов TDP-43 посредством целевого мутагенеза и приводит к улучшению общей функции и жизнеспособности клеток [37].

TDP-43 обладает патогенными прионоподобными свойствами в культивируемых клетках путем инокуляции их фибриллами, полученными из рекомбинантного TDP-43 и высказано предположение, что БАС может быть разновидностью прионоподобного расстройства. Nonaka и соавторы (2013) предоставили убедительные доказательства того, что патологически агрегированные TDP-43 могут размножаться прионоподобным образом, идентифицировали в экзосомальном транспорте возможный путь межклеточной передачи патологически прионоподобного TDP-43 и демонстрирует высокий потенциал к прионоподобному поведению. TDP-43-положительные геликоидные включения с признаками амилоидоза были обнаружены в образце спинного мозга с БАС. Недавно в исследовании использовались индуцированные плюрипотентные стволовые клетки для создания органов, подобных мозгу, после инъекции помертных белковых экстрактов спинного мозга от спорадических людей с БАС в органы, подобные мозгу, и показано возникновение патологий TDP-43 и прионоподобных размножений в тканях центральной нервной системы. В случаях БАС не было зарегистрировано передачи заболевания между людьми; однако такие наблюдения были зафиксированы при БА, которая также имеет прионоподобные характеристики передачи [38].

БА характеризуется прогрессирующим ухудшением когнитивных процессов и глубокими изменениями в психоневрологическом статусе. В настоящее время около 5,4 миллиона людей страдают БА, и ожидается рост заболеваемости к 2050 году с ежегодным поражением 1 миллиона, при этом общая распространенность заболевания составит 11-16 миллионов человек. При БА развивается цереброваскулярный амилоидоз, воспаление и грубые синаптические изменения с патологическими признаками в виде бляшек A β -пептида, нейрофибриллярных клубков (NFT), глиоз и потерю нейронов. За несколько десятилетий исследователями предложено множество гипотез, среди основных изучены амилоидный каскад, тау-распространение и гибель холинергических нейронов с развитием нейротрансмиссий. Отложение бляшек реализует амилоидный каскад, который может иметь амилоидогенный и неамилоидогенный путь. Неамилоидогенный путь включает расщепление α -секретазой предшественника β -амилоида APP по остаткам 16-17 домена A β , которое высвобождает эктодомен sAPP α за пределами клеточной мембраны, сохраняя C-концевой фрагмент APP из 83 аминокислот (α -CTF или C83) внутри плазматической мембраны. Амилоидогенный путь включает по-

следовательное протеолитическое расщепление APP β -секретазой и комплексом γ -секретазы. После β -расщепления эктодомен sAPP β высвобождается, и карбокси-концевой фрагмент APP из 99 аминокислот (β -CTF или C99) может быть дополнительно расщеплен γ -секретазой в различных сайтах [7, 8, 34].

Растворимые A β -олигомеры, а не фибриллярный A β 42 в составе бляшек, могут быть токсическими факторами, действующими на более ранней стадии БА, вероятно инициирует патологический каскад: агрегаты A β собираются из мономеров A β в нестабильные олигомеры, агрегируются с образованием протофибрилл и скручиваются в нерастворимые фибриллярные клубки, содержащие повторы β -цепей. Амилоидная гипотеза преобладает в области исследования БА, поэтому подробно описана и тщательно изучена, однако, даже существующие подтверждающие данные могут быть не настолько убедительными, как предполагалось изначально [8].

Генетическая гипотеза указывает на одну из самых убедительных доказательств развития БА, где наличие мутации APP и пресенилина-1 (PS1) приводит к развитию большинства семейных случаев и вызывают дисфункцию нейронов по путям. Мутация PS1 самостоятельно могут вызывать токсические события, что увеличивает нагрузку A β и формирование бляшек может быть вторичным эффектом.

Тау-белок в основном находится в аксонах нейронов головного мозга в сочетании с микротрубочками (MT), которые при влиянии тау-белка стабилизируют свою структуру и обеспечивают транспортную функцию с синаптической связью между нейронами. Тау также является фосфопротеином, фосфорилирование и дефосфорилирование которого зависит от баланса активности протеинкиназы и протеинфосфатазы и регулируется развитием мозга. В нормальных условиях тау имеет несколько локумов фосфорилирования и отрицательно регулирует связывание тау с микротрубочками. Гиперфосфорилирование тау является решающим событием, вызывающим его неправильную сортировку из аксонов в дендриты, где он мешает функции нейронов, накапливается, происходит нарушение пре- и постсинаптических функций с индукцией гибели нейронов. Ген тау-белка локализован на 17 хромосоме и состоит из 16 экзонов, в результате альтернативного сплайсинга можно получить шесть изоформ тау-белка, которые содержат аминоконцевой домен и карбокси-концевой с повторами, связывающими MT [7].

Изучена активность ключевых ферментов, участвующих в синтезе нейротрансмиттеров: ацетилхолин, ГАМК, дофамин, норадреналин и

5-гидрокситриптамин, в 20 областях БА и контрольного мозга, которое показало, что активность холин-ацетилтрансферазы в мозге была значительно снижена в миндалевидном теле, гиппокампе и коре. Дефицит когнитивных функций и тяжесть нейродегенерации при БА, сильно коррелирует с изменениями в синаптической передаче гиппокампа, особенно с изменениями экспрессии синаптофизина, белка пресинаптических везикул.

Помимо изучения влияния Аβ на БА в 1991 году Warren Strittmatter наткнулся на аполипопротеин E (АроЕ) и возможное участие в патогенезе БА, идею которого поддержал Allen Roses и в дальнейшем отмечена связь между экспрессией генов в 19 хромосоме, где располагается ген, кодирующий АроЕ. В организме человека существует три варианта гена АроЕ, кодирующих изоформы Е2, Е3 и Е4, генетик Ann Saunders использовала ПЦР для определения аллели АроЕ4, участвующая в патогенезе БА. На сегодняшний день АроЕ4 остается ведущим фактором риска развития распространенной формы деменции [31].

АроЕ взаимодействует с Аβ и регулирует его агрегацию и клиренс в головном мозге способствует патогенезу БА путем модуляции синаптической пластичности мозга, метаболизма глюкозы, передачи нейронных сигналов, окислительного стресса, нейровоспаления, митохондриальная дисфункция и транспорт холестерина. Аллель АроЕ ε4, кодирующая АроЕ4, является самым сильным фактором риска развития БА с поздним началом. Более низкий уровень Аβ42/Аβ40 в плазме у носителей АроЕ4 может предсказывать более высокое кортикальное отложение Аβ, атрофию гиппокампа и снижение когнитивных способностей. В нормальном мозге рецептор сорлина (SORL1) может связывать Аβ и направлять его в лизосомы для деградации. Однако нервные стволовые клетки пациентов, несущих два аллеля АроЕ4, показали снижение экспрессии SORL1 и повышение уровня Аβ, как один из способов влияния АроЕ4 на клиренс Аβ. Все больше данных связывают генотип АроЕ при БА со степенью окислительного стресса: АроЕ: АроЕ2 < АроЕ3 < АроЕ4. По сравнению с пациентами с БА без АроЕ4, у пациентов с БА, несущих АроЕ4, наблюдались более высокие уровни гидроксильных радикалов в крови и более низкое использование кислорода мозгом и могут способствовать более раннему началу БА [31, 34].

Болезнь Гентингтона (БГ) – редкое моногенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся двигательными, когнитивными и психическими нарушениями, которые обычно

развиваются у пациентов в возрасте 30-50 лет и прогрессируют до смерти через 10-15 лет после появления клинических симптомов. БГ вызывается не менее 37 повторами области CAG в экзоне 1 гена белка НТТ, расположенного на хромосоме 4 [4, 17].

БГ демонстрирует генетическое предвосхищение из-за повышенной нестабильности расширенных CAG-повторов, и существует сильная обратная связь между длиной CAG-повторов и возрастом появления симптомов, при этом наследование >60 CAG-повторов связано с высокоагрессивной БГ с ювенильным началом [17].

Мутация расширения повтора CAG, вызывающая БГ, приводит к экспрессии мутантных белков НТТ (mНТТ), содержащих расширенные N-концевые полиQ-тракты, которые непосредственно вызывают неправильное сворачивание mНТТ. Неправильно свернутые белки mНТТ накапливаются в амилоидных агрегатах и выглядят как внутриядерные тельца включения, которые являются определяющим диагностическим признаком мозга с БГ. При этом нарушаются многие клеточные процессы, а олигомеры mНТТ и/или нерастворимые фибриллы непосредственно вызывают нейродегенерацию при БГ [32].

Вызванная mНТТ нейродегенерация при БГ, вероятно, включает в себя фенотипы утраты функции, связанные с неправильным сворачиванием и секвестрацией белка НТТ в нерастворимых агрегатах, а также усиление токсичных функций, вызванное нарушением регуляции белок-белковых взаимодействий или посттрансляционными модификациями и/или нарушениями ключевых путей, которые регулируют гомеостаз и выживаемость клеток [17].

Синаптическая дисфункция и потеря являются ранними признаками всех нейродегенеративных заболеваний и обычно предшествуют обнаруживаемой тканевой атрофии или клиническим проявлениям. Агрегаты патогенных белков напрямую влияют на многие ключевые синаптические функции, а прионоподобные механизмы могут быть основным фактором синаптотоксичности, особенно для уязвимых нейронов и их пре- и постсинаптических партнеров. Появляется все больше доказательств в поддержку трансинаптического распространения многих белковых агрегатов, включая mНТТ, Аβ, тау и α-Syn и роль нейронной активности в распространении агрегатов [17].

В настоящее время имеются разрозненные патогенетические данные СД, где рассматривают амилоидную природу его развития [10, 13, 15, 25]. К одному из частых осложнений при СД относится диабетическая невропатия (80-90%),

при которой повреждаются центральная и периферическая нервная системы, включающая сенсорные и моторные волокна и автономную нервную систему [11, 33].

На сегодняшний день установлено, что СД2 увеличивает риск возникновения БП и коррелирует с быстрым прогрессированием патологического процесса. В основе патогенеза СД2 и БП лежат aberrантное накопление белка, лизосомная и митохондриальная дисфункция и хроническое системное воспаление [12, 19]. Неоднократно подтверждалась корреляция метаболического синдрома (МС) и СД с тяжестью моторного дефицита и когнитивной дисфункции, в т.ч. с риском их возникновения. При сочетании БП и СД2 дефицит внимания и исполнительной функции более выражен, чем без СД [6]. Наличие деменции, ассоциированной с БП, наблюдается с предшествующими механизмами развития инсулинорезистентности. На возникновение и тяжесть депрессии при БП оказывает влияние СД и МС [19]. Применение метформина пациентами с СД2 может снижать фосфорилирование и агрегацию α -Syn, влиять на клеточные процессы, связанные с возрастными состояниями, включая воспаление и аутофагию. Описана способность метформина восстанавливать физиологические молекулярные функции, нарушенные генетическими мутациями, ассоциированными с БП (Parkin, PINK1, DJ1, SNCA и LRRK2), и влиять на познавательные процессы [6, 10].

СД2, как и БП, принадлежит к группе заболеваний с неправильной укладкой белков (PMD), отличительной чертой которых является агрегация неправильно свернутых белков [6, 10]. Хотя основным агрегирующим пептидом в β -клетках пациентов с СД2 является островковый амилоидный полипептид (IAPP – islet amyloid polypeptide), α -Syn в β -клетках перекрестно реагирует с IAPP *in vitro*. Показано, что α -Syn является компонентом амилоида, экстрагированного из поджелудочной железы трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих IAPP человека (обозначенных мышами hIAPPtg), и из островков индивидуумов с СД2. Примечательно, что α -Syn дозозависимо способствовал образованию фибрилл IAPP *in vitro*, а после инъекции α -Syn в хвостовую вену мышам hIAPPtg усиливалось образование амилоида β -клеток *in vivo*, тогда как образование амилоида β -клеток было снижено у мышей hIAPPtg на SNCA. Неизвестно, отвечает ли Tyr39-фосфорилирование α -Syn за совместную агрегацию его с IAPP [16, 24]. Агрегированный IAPP обладает цитотоксическими свойствами и считается критически важным для потери β -клеток при СД2. Чрезмерное производство и агрегация IAPP, чему в конечном итоге способ-

ствует α -Syn, увеличивает стресс эндоплазматического ретикула и нарушает аутофагию, критические события, участвующие в гибели β -клеток при СД2 [26, 29].

В β -клетках α -Syn взаимодействует с K-АТФ-каналами и инсулин-секреторными гранулами и функционально действует как тормоз секреции, который может преодолеть стимуляция глюкозой. α -Syn обычно ингибирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы путем взаимодействия с субъединицей Kir6.2 АТФ-чувствительного калиевого канала (K-АТФ). Также известно, что каналы K-АТФ ингибируют секрецию дофамина в мозге, а α -Syn является нормальным ингибитором синтеза дофамина. β -клетки существуют в контексте сложного, интегрированного микроокружения островков поджелудочной железы, где они взаимодействуют с другими эндокринными клетками, эндотелиальными клетками сосудов, внеклеточным матриксом, островковыми макрофагами и отростками нейронов. Пролиферация β -клеток стимулируется парасимпатическими и ингибируется симпатическими сигналами. Энтеральные нейроны кишечника проецируются на поджелудочную железу, и, более того, поджелудочная железа плотно иннервируется блуждающим нервом, оставляя открытой возможность передачи α -Syn в поджелудочную железу через «кишечную» нервную систему и/или блуждающий нерв [24, 25].

Подтверждены результаты, где отмечена аналогичная экспрессия PrPC *in situ* в островках недиабетического человека в поджелудочной железе донора органов, особенно в β -клетках и продемонстрировали, что PrPC также экспрессируется в островках СД 1, которые все еще содержат INS (+) бета-клетки. Поразительно, но островки, лишенные β -клеток INS(-), по-прежнему позитивны в отношении PrPC, хотя экспрессия их переключилась на α -клетки [20]. Полученные результаты указывают на механизм регенерации β -клеток у пациентов с СД1 с потерей ДНК-метилтрансфераза 1 (DNMT1) и родственной гомеобокс (ARX) в подмножествах α -клеток, экспрессирующих глюкагон, что приводит к образованию популяции клеток, экспрессирующих инсулин и другие факторы, специфичные для β -клеток. Островки INS(-) могут инициировать механизм регенерации или выживания с участием PrPC-положительных альфа-клеток в качестве предшественников β -клеток. Поэтому предполагаемая роль PrPC в плюрипотентности и дифференцировке стволовых клеток и согласуется с взаимодействием PrPC с NCAM1. Следует отметить, что одинаковое снижение экспрессии наблюдается между донорами с одним или

несколькими аутоантителами, причем фактически ~75% когорты происходят от одиночных доноров. Как компонент механизма клеточной дифференциации, снижение экспрессии PrPC в когорте AAb+ может сигнализировать о снижении способности к регенерации β-клеток перед обширной их потерей, связанной с инсулинотерапией, сопровождающей СД1 [11, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной неврологии исследования, направленные на расширение понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе прионоподобного распространения агрегатов патогенных ПБ, образованных mHTT, тау, α-Syn, TDP-43, ApoE4, Aβ, SOD1, IAPP. Отмечена гетерогенность в патофизиологических механизмах развития нейродегенеративных процессов при амилоидных заболеваниях, которые относятся к семейству патологий, неправильно свернутых ПБ. Существует общее происхождение ПЗ, где сначала мутация в гене вызывает дисфункцию фермента, что в дальнейшем приводит к накоплению белка/метаболита, а накопления имеют тенденцию к самосборке и образованию амилоидных агрегатов внутри организма, которые вызывают цитотоксичность и проявляется в форме заболевания.

Результаты по экспрессии PrPC, тканевой и внутриклеточной локализации, а также по взаимодействующим с белкам-партнерам в недиабетических, диабетических и AAb+ поджелудочной железе дают потенциально новое представление о роли PrPC, которая может играть в патогенезе СД1. Значение α-Syn при ПБ, заключается в дополнительном образовании амилоида в β-клетках, особенно при СД2. Не следует забывать о гене PRPN, кодирующих синтез нативного PrPC и SNCA, который способствует распространению патологических ПБ (α-Syn), что определяет последующую нейродегенерацию. Возникает необходимость в более детальном изучении патогенетических механизмов формирования нейродегенеративных изменений при БП и СД с возможностью влияния на процессы и предотвращения образования патологических амилоидных конструкций.

Ранняя диагностика, ранний контроль факторов высокого риска и раннее лечение лекарствами для замедления течения заболеваний с аномальным скручиванием ПБ и являются клинически полезными подходами к лечению. Необходимо дальнейшие клинические испытания для оценки перспектив клинического применения терапевтических целей для трансформации обнаруженных результатов фундаментальных исследований в клиническую практику.

Ю.И. Коценко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ПРИОННЫЕ БЕЛКИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ, КЛИНИКО-ПАТОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В статье предложена современная классификация заболеваний с нейродегенеративным процессом, где указан механизм влияния прионных белков на развитие поражения нервной системы. В последние десятилетия к нейродегенеративным расстройствам относят амилоидные заболевания, при которых происходит перестройка специфичного протеина с последующей полимеризацией и образованию нейротоксичных сфер и фибрилл. Прионы – это белковые инфекционные агенты, которые образуются в результате конформационного изменения клеточного прионного белка (PrPC) из его нативного состояния в более стабильную форму скрепи (PrPSc) и вызывают «прионные болезни». Ранние агрегаты обычно представляют собой сферолитоподобные структуры, которые постепенно трансформируются в фибриллярные ансамбли. К наиболее токсичным и инфекционным относят ранние агрегаты: префибриллярные агрегаты Aβ-пептида, хантингтина, альфа-синуклеин и транстиретина. Описаны новые достижения в области механизма патогенеза TDP-43, ассоциированного с боковым амиотрофическим синдромом, которые в первую очередь связаны с неправильной локализаци-

ей TDP-43 и затрагивают различные аспекты клеточных процессов. Нарушение регуляции клеточных процессов и токсическое усиление или потеря функции при болезни Паркинсона являются одними из основных молекулярных механизмов, которые могут объяснять нейротоксичность, связанную с агрегацией α-синуклеин. При болезни Альцгеймера развивается цереброваскулярный амилоидоз, воспаление и грубые синаптические изменения с патологическими признаками в виде бляшек Aβ-пептида, нейрофибриллярных клубков, глиоз и потерю нейронов. За несколько десятилетий исследователями предложено множество гипотез, среди основных изучены амилоидный каскад, тау-распространение и гибель холинергических нейронов с развитием нейротрансмиссии. Неправильно свернутые белки мутантного хантингтина накапливаются в амилоидных агрегатах и выглядят как внутриядерные тельца включения, которые являются определяющим диагностическим признаком мозга с болезнью Гентингтона. При этом нарушаются многие клеточные процессы, а олигомеры мутантного хантингтина и/или нерастворимые фибриллы непосредственно вызывают нейроде-

генерацию при болезни Гентингтона. В основе патогенеза сахарного диабета 2 типа и болезни Паркинсона лежат aberrантное накопление белка, лизосомная и митохондриальная дисфункция и хроническое системное воспаление. Возникает необходимость в более детальном изучении механизмов формирования

нейродегенеративных изменений при заболеваниях с общим патогенезом прионных нарушений.

Ключевые слова: прионный белок, сахарный диабет, нейродегенеративный процесс, патогенез, биомаркеры.

Yu.I. Kotsenko

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

PRION PROTEINS AND THEIR INFLUENCE ON NEURODEGENERATIVE PROCESSES, CLINICAL AND PATONEUROLOGICAL FEATURES IN DIABETES MELLITUS

The article proposes a modern classification of diseases with a neurodegenerative process, which indicates the mechanism of influence of prion proteins on the development of damage to the nervous system. In recent decades, amyloid diseases have been classified as neurodegenerative disorders, in which a specific protein is rearranged, followed by polymerization and the formation of neurotoxic spheres and fibrils. Prions are protein infectious agents that are formed as a result of a conformational change in the cellular prion protein (PrPC) from its native state to a more stable form of scrapie (PrPSc) and cause "prion diseases." Early aggregates are usually spherulite-like structures, which gradually transform into fibrillar assemblies. The most toxic and infectious are early aggregates: prefibrillar aggregates of A β -peptide, huntingtin, alpha-synuclein and transthyretin. New advances in the mechanism of pathogenesis of TDP-43 associated with amyotrophic lateral syndrome are described, which are primarily associated with mislocalization of TDP-43 and affect various aspects of cellular processes. Dysregulation of cellular processes and toxic gain or loss of function in Parkinson's disease are among the underlying molecular mechanisms that may explain the neurotoxicity associated with α -synuclein aggregation.

Alzheimer's disease develops cerebrovascular amyloidosis, inflammation and gross synaptic changes with pathological features in the form of A β -peptide plaques, neurofibrillary tangles, gliosis and neuronal loss. Over several decades, researchers have proposed many hypotheses; among the main ones, the amyloid cascade, tau proliferation and death of cholinergic neurons with the development of neurotransmissions have been studied. Misfolded mutant huntingtin proteins accumulate in amyloid aggregates and appear as intranuclear inclusion bodies, which are the defining diagnostic feature of Huntington's disease brains. In this case, many cellular processes are disrupted, and mutant huntingtin oligomers and/or insoluble fibrils directly cause neurodegeneration in Huntington's disease. The pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease is based on aberrant protein accumulation, lysosomal and mitochondrial dysfunction, and chronic systemic inflammation. There is a need for a more detailed study of the mechanisms of formation of neurodegenerative changes in diseases with a common pathogenesis of prion disorders.

Key words: prion protein, diabetes mellitus, neurodegenerative process, pathogenesis, biomarkers.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова К.В., Лагода О.В. Поражение центральной и периферической нервной системы у больных сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (12): 22-27. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-12-22-27
2. Галстян Г.Р. Влияние амилина на функцию бета-клеток и регуляцию углеводного обмена. Сахарный диабет. 2008; 11 (4): 24-25. doi: 10.14341/2072-0351-5584
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204-221. doi: 10.14341/DM12759
4. Кондакова О.Б., Демьянов С.В., Красивская А.В. и др. Перспективы этиопатогенетического лечения болезни Гентингтона. Нервно-мышечные болезни 2023; 13 (1): 22-32. doi: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-22-32
5. Коценко Ю.И., Статинова Е.А. Спорадический паркинсонизм: дифференциальный подход. Университетская клиника. 2018; 26 (1): 84-95.
6. Коценко Ю.И. Неврологические и клинико-патогенетические особенности болезни Паркинсона при сахарном диабете 2 типа (обзор литературы и собственное

REFERENCES

1. Antonova K.V., Lagoda O.V. Porazhenie tsentral'noi i perifericheskoi nervnoi sistemy u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Effektivnaya farmakoterapiya. 2019; 15 (12): 22-27. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-12-22-27 (in Russian).
2. Galstyan G.R. Vliyanie amilina na funktsiyu beta-kletok i regulyatsiyu uglevodnogo obmena. Sakharnyi diabet. 2008; 11 (4): 24-25. doi: 10.14341/2072-0351-5584 (in Russian).
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiologicheskie kharakteristiki sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: kliniko-statisticheskii analiz po dannym registra sakharnogo diabeta na 01.01.2021. Sakharnyi diabet. 2021; 24 (3): 204-221. doi: 10.14341/DM12759 (in Russian).
4. Kondakova O.B., Dem'yanov S.V., Krasivskaya A.V. i dr. Perspektivy etiopatogeneticheskogo lecheniya bolezni Gentingtona. Nervno-myshechnye bolezni 2023; 13 (1): 22-32. doi: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-22-32 (in Russian).
5. Kotsenko Yu.I., Statinova E.A. Sporadicheskii parkinsonizm: differentsial'nyi podkhod. Universitetskaya klinika. Nauchno-prakticheskoe izdanie. 2018; 26 (1): 84-95 (in Russian).
6. Kotsenko Yu.I. Nevrologicheskie i kliniko-patogenet-

- наблюдение). Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2023; 8 (2): 58-67.
7. Кузубова Е.В., Радченко А.И., Покровский В.М., и др. Патологические состояния, ассоциированные с белком тау: механизмы развития и возможные биологические мишени для фармакологической коррекции тау-протеинопатии (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022; 8 (4): 474-797. doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-6
 8. Межекова Д.Ю. Теории патогенеза болезни Альцгеймера. *Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* 2022; 7 (90). URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/14050>.
 9. Стагинова Е.А., Коценко Ю.И., Зорило А.В. Современный взгляд на проблему ранней диагностики прионных заболеваний (обзор литературы). *Университетская клиника.* 2018; 4 (29): 84-87.
 10. Трошнева А.Ю., Левин О.С., Аметов А.С. Взаимосвязь болезни Паркинсона и сахарного диабета 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (19): 32-41.
 11. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021; 44 (Suppl 1): 15-33. doi: 10.2337/dc21-S002
 12. Ashraghi M.R., Pagano G., Polychronis S., et al. Parkinson's disease, diabetes and cognitive impairment. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2016; 10 (1): 11-21.
 13. Bartz J.C. Prion strain diversity. In: Prusiner S.B. *Prion Diseases.* Cold Spring Harb. Perspect. Med. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2017: 31-44.
 14. Ben-Joseph A., Haque T., Gallagher D., et al. Type 2 diabetes mellitus may worsen severity of motor symptoms in people with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2020; 35 (Suppl. 1): S365. doi: 10.1002/mds.28268.
 15. Chen M., Mor D.E. Gut-to-Brain α -Synuclein Transmission in Parkinson's Disease: Evidence for Prion-like Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (8): 7205. doi: 10.3390/ijms24087205
 16. Chohan H., Senkevich K., Patel R., et al. Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression. *Mov. Disord.* 2021; 36 (6): 1420-1429.
 17. Donnelly K.M., Coleman C.M., Fuller M.L., Reed V.L., Smerina D., Tomlinson D.S., Pearce MMP. Hunting for the cause: Evidence for prion-like mechanisms in Huntington's disease. *Front Neurosci.* 2022; 16: 946822. doi: 10.3389/fnins.2022.946822
 18. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. 135.
 19. Hassan A., Kandel R.Sh., Mishra R., et al. Diabetes mellitus and Parkinson's disease: shared pathophysiological links and possible therapeutic implications. *Cureus.* 2020; 12 (8): e9853.
 20. Hiller H., Yang C., Beachy D.E., Kusmartseva I., Candelario-Jalil E., Posgai A.L., Nick H.S., Schatz D., Atkinson M.A., Wasserfall CH. Altered cellular localisation and expression, together with unconventional protein trafficking, of prion protein, PrPC, in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2021; 64 (10): 2279-2291. doi: 10.1007/s00125-021-05501-8
 21. Holec S.A.M., Lee J., Oehler A., Batia L., Wiggins-Gamble A., Lau J., et al. The E46K mutation modulates α -synuclein prion replication in transgenic mice. *PLoS Pathog.* 2022; 18(12): e1010956.
 22. Khedmatgozar C.R., Holec S.A.M., Woerman A.L. The role of α -synuclein prion strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *PLoS Pathog.* 2024; 20 (1): e1011920. doi: 10.1371/journal.ppat.1011920
 23. Laferriere F., Claverol S., Bezard E., De Giorgi F., Ichas F. Similar neuronal imprint and no cross-seeded fibrils in α -synuclein aggregates from MSA and Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2022; 8 (1): 10.
 24. Martinez-Valbuena I., Valenti-Azcarate R., Amat-Villegas I., et al. Mixed pathologies in pancreatic β cells from subjects with neurodegenerative diseases and their interaction with prion protein. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021; 1: 1-11.
 25. Kuzubova E.V., Radchenko A.I., Pokrovskii V.M., i dr. Patologicheskie sostoyaniya, assotsiirovannyye s belkom tau: mekhanizmy razvitiya i vozmozhnyye biologicheskie misheni dlya farmakologicheskoi korrektsii tau-proteinopatii (obzor). *Nauchnyye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy.* 2022; 8 (4): 474-797. doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-6yu (in Russian)
 26. Mezhekova D.Yu. Teorii patogeneza bolezni Al'tsgeimera. *Universum: meditsina i farmakologiya : elektron. nauchn. zhurn.* 2022. 7(90). URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/14050>. (date: 10.03.2024) (in Russian).
 27. Statinova E.A., Kotsenko Yu.I., Zorilo A.V. Sovremennyy vzglyad na problemu rannei diagnostiki prionnykh zabolevaniy (obzor literatury) *Universitetskaya klinika.* Nauchno-prakticheskoe izdanie. 2018; 4 (29): 84-87 (in Russian).
 28. Troshneva A.Yu., Levin O.S., Ametov A.S. Vzaimosvyaz' bolezni Parkinsona i sakharnogo diabeta 2 tipa. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2022; 18 (19): 32-41 (in Russian).
 29. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021; 44 (Suppl 1): 15-33. doi: 10.2337/dc21-S002.
 30. Ashraghi M.R., Pagano G., Polychronis S., et al. Parkinson's disease, diabetes and cognitive impairment. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2016; 10 (1): 11-21.
 31. Bartz J.C. Prion strain diversity. In: Prusiner S.B. *Prion Diseases.* Cold Spring Harb. Perspect. Med. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2017: 31-44.
 32. Ben-Joseph A., Haque T., Gallagher D., et al. Type 2 diabetes mellitus may worsen severity of motor symptoms in people with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2020; 35 (Suppl. 1) // doi: 10.1002/mds.28268.
 33. Chen M., Mor D.E. Gut-to-Brain α -Synuclein Transmission in Parkinson's Disease: Evidence for Prion-like Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (8): 7205. doi: 10.3390/ijms24087205.
 34. Chohan H., Senkevich K., Patel R., et al. Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression. *Mov. Disord.* 2021; 36 (6): 1420-1429.
 35. Donnelly K.M., Coleman C.M., Fuller M.L., Reed V.L., Smerina D., Tomlinson D.S., Pearce MMP. Hunting for the cause: Evidence for prion-like mechanisms in Huntington's disease. *Front Neurosci.* 2022; 16: 946822. doi: 10.3389/fnins.2022.946822.
 36. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation // International Diabetes Federation [сайт]. – <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf (date: 10.03.2024).
 37. Hassan A., Kandel R.Sh., Mishra R., et al. Diabetes mellitus and Parkinson's disease: shared pathophysiological links and possible therapeutic implications. *Cureus.* 2020; 12 (8): e9853.
 38. Hiller H., Yang C., Beachy D.E., Kusmartseva I., Candelario-Jalil E., Posgai A.L., Nick H.S., Schatz D., Atkinson M.A., Wasserfall CH. Altered cellular localisation and expression, together with unconventional protein trafficking, of prion protein, PrPC, in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2021; 64 (10): 2279-2291. doi: 10.1007/s00125-021-05501-8
 39. Holec S.A.M., Lee J., Oehler A., Batia L., Wiggins-Gamble A., Lau J., et al. The E46K mutation modulates α -synuclein prion replication in transgenic mice. *PLoS Pathog.* 2022; 18(12): e1010956.
 40. Khedmatgozar C.R., Holec S.A.M., Woerman A.L. The role of α -synuclein prion strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *PLoS Pathog.* 2024; 20 (1): e1011920. doi: 10.1371/journal.ppat.1011920
 41. Laferriere F., Claverol S., Bezard E., De Giorgi F., Ichas F. Similar neuronal imprint and no cross-seeded fibrils in α -synuclein aggregates from MSA and Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2022; 8 (1): 10.
 42. Martinez-Valbuena I., Valenti-Azcarate R., Amat-Villegas I., et al. Mixed pathologies in pancreatic β cells from subjects with neurodegenerative diseases and their interaction with prion protein. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021; 1: 1-11.

- 9 (1): 64.
25. Melnik B.C. Synergistic Effects of Milk-Derived Exosomes and Galactose on α -Synuclein Pathology in Parkinson's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (3): 1059. doi: 10.3390/ijms22031059
 26. Mukherjee A, Soto C. Prion-Like Protein Aggregates and Type 2 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7 (5): a024315. doi: 10.1101/cshperspect.a024315
 27. Naskar S., Gour N. Realization of Amyloid-like Aggregation as a Common Cause for Pathogenesis in Diseases. *Life (Basel).* 2023; 13 (7): 1523. doi: 10.3390/life13071523
 28. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982; 216:136-144. doi: 10.1126/science.6801762
 29. Roh J., Lee S., Yoon J. Metabolic syndrome and Parkinson's disease incidence: a nationwide study using propensity score matching. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2021; 19 (1): 1-7.
 30. Schweighauser M., Shi Y., Tarutani A., Kametani F., Murzin A.G., Ghetti B., et al. Structures of alpha-synuclein filaments from multiple system atrophy. *Nature.* 2020; 585 (7825): 464-469.
 31. Soto P., Thalhuber D.T., Luceri F., Janos J., Borgman M.R., Greenwood N.M., Acosta S., Stoffel H. Protein-lipid interactions and protein anchoring modulate the modes of association of the globular domain of the Prion protein and Doppel protein to model membrane patches. *Front Bioinform.* 2024; 3: 1321287. doi: 10.3389/fbinf.2023.1321287
 32. Srinageshwar B., Petersen R.B., Dunbar G.L., Rossignol J. Prion-like mechanisms in neurodegenerative disease: Implications for Huntington's disease therapy. *Stem Cells Transl Med.* 2020; 9(5): 559-566. doi: 10.1002/sctm.19-0248
 33. Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care.* 2023; 46: 1-657.
 34. Sun Y.Y., Wang Z., Huang H.C. Roles of ApoE4 on the Pathogenesis in Alzheimer's Disease and the Potential Therapeutic Approaches. *Cell Mol Neurobiol.* 2023; 43 (7): 3115-3136. doi: 10.1007/s10571-023-01365-1
 35. Zheng H., Shi C., Luo H., Fan L., Yang Z., et al α -Synuclein in Parkinson's Disease: Does a Prion-Like Mechanism of Propagation from Periphery to the Brain Play a Role? *Neuroscientist.* 2021; 27(4): 367-387. doi: 10.1177/1073858420943180
 36. Wakabayashi K., Yoshimoto M., Tsuji S., Takahashi H. α -Synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci Lett.* 1998; 249 (2-3): 180-182.
 37. Wang X., Hu Y., Xu R. The pathogenic mechanism of TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) in amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regen Res.* 2024; 19 (4): 800-806.
 38. Yang Y., Shi Y, Schweighauser M., Zhang X., Kotecha A., Murzin A.G., et al. Structures of alpha-synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. *Nature.* 2022; 610 (7933): 791-795.
 24. Martinez-Valbuena I., Valenti-Azcarate R., Amat-Villegas I., et al. Mixed pathologies in pancreatic β cells from subjects with neurodegenerative diseases and their interaction with prion protein. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021; 9 (1): 64.
 25. Melnik B.C. Synergistic Effects of Milk-Derived Exosomes and Galactose on α -Synuclein Pathology in Parkinson's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (3): 1059. doi: 10.3390/ijms22031059.
 26. Mukherjee A, Soto C. Prion-Like Protein Aggregates and Type 2 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7 (5): a024315. doi: 10.1101/cshperspect.a024315.
 27. Naskar S., Gour N. Realization of Amyloid-like Aggregation as a Common Cause for Pathogenesis in Diseases. *Life (Basel).* 2023; 13 (7): 1523. doi: 10.3390/life13071523.
 28. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982; 216:136-144. doi: 10.1126/science.6801762.
 29. Roh J., Lee S., Yoon J. Metabolic syndrome and Parkinson's disease incidence: a nationwide study using propensity score matching. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2021; 19 (1): 1-7.
 30. Schweighauser M., Shi Y., Tarutani A., Kametani F., Murzin A.G., Ghetti B., et al. Structures of alpha-synuclein filaments from multiple system atrophy. *Nature.* 2020; 585 (7825): 464-469.
 31. Soto P., Thalhuber D.T., Luceri F., Janos J., Borgman M.R., Greenwood N.M., Acosta S., Stoffel H. Protein-lipid interactions and protein anchoring modulate the modes of association of the globular domain of the Prion protein and Doppel protein to model membrane patches. *Front Bioinform.* 2024; 3: 1321287. doi: 10.3389/fbinf.2023.1321287.
 32. Srinageshwar B., Petersen R.B., Dunbar G.L., Rossignol J. Prion-like mechanisms in neurodegenerative disease: Implications for Huntington's disease therapy. *Stem Cells Transl Med.* 2020; 9(5): 559-566. doi: 10.1002/sctm.19-0248.
 33. Stanton R.C., Gabbay R.A. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Suppl 1): 111-S127. doi: 10.2337/dc23-S007.
 34. Sun Y.Y., Wang Z., Huang H.C. Roles of ApoE4 on the Pathogenesis in Alzheimer's Disease and the Potential Therapeutic Approaches. *Cell Mol Neurobiol.* 2023; 43(7): 3115-3136. doi: 10.1007/s10571-023-01365-1.
 35. Zheng H., Shi C., Luo H., Fan L., Yang Z., et al α -Synuclein in Parkinson's Disease: Does a Prion-Like Mechanism of Propagation from Periphery to the Brain Play a Role? *Neuroscientist.* 2021; 27(4): 367-387. doi: 10.1177/1073858420943180.
 36. Wakabayashi K., Yoshimoto M., Tsuji S., Takahashi H. α -Synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci Lett.* 1998; 249(2-3):180-182.
 37. Wang X., Hu Y., Xu R. The pathogenic mechanism of TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) in amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regen Res.* 2024; 19(4): 800-806.
 38. Yang Y., Shi Y, Schweighauser M., Zhang X., Kotecha A., Murzin A.G., et al. Structures of alpha-synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. *Nature.* 2022; 610 (7933): 791-795.

УДК 616.314-089.23

М.В. Вологина, К.А. Киба, В.И. Шемонаев

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Волгоград

ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КИНЕЗИОТЕЙПОВ У ПАЦИЕНТОВ С БРУКСИЗМОМ

Распространённость бруксизма с каждым годом неуклонно растёт: в 2017 году эти цифры колебались от 5 до 20% и на данный момент имеют дальнейшую тенденцию к прогрессированию [1]. Причем встречается бруксизм фактически в любом возрасте, в половине случаев – у детей. Основопологающим этиологическим фактором этого заболевания на сегодняшний день считается эмоциональное неблагополучие и постоянный стресс, которые приводят к непроизвольному сокращению жевательных мышц [2, 3]. Вместе с тем важно учитывать и стоматологическую составляющую бруксизма, т.е. различные отклонения в строении и функционировании зубочелюстной системы (аномалии прикуса, аномалии развития зубов, артриты и артрозы ВНЧС и т.д.).

На сегодняшний день существует большое разнообразие методов лечения бруксизма. В последнее время актуальным стало и кинезиотейпирование, которое наиболее эффективно наряду с ортодонтическими методами лечения. Известно, что одним из наиболее важных патогенетических факторов бруксизма является перегрузка жевательных мышц, которая приводит к нарушению биомеханики височно-нижнечелюстного сустава [4]. Кинезиотейпирование помогает добиться купирования этих процессов, именно поэтому и является хорошим дополнением к уже известным методам лечения, таким как, миогимнастика и окклюзионная каппа [5].

Электромиография (ЭМГ) является объективным методом диагностики мышечной дисфункции, которая позволяет выявить нарушение нейромышечного комплекса всего жевательного аппарата и служит критерием эффективности лечения данной патологии [6, 7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать результаты электромиографии жевательных мышц и выявить эффективность метода кинезиотейпирования при лечении бруксизма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 человек, которые предъявляли жалобы на стискивание и скрежетание зубами, напряжение мышц лица. На кафедре ортодонтии Волгоградского государственного медицинского университета проводили поверхностную электромиографию жевательных мышц *m.temporalis*, *m.masseter* с помощью 4-канального электромиографа «Синапис» стандартный. Во время мониторинга пациент располагался сидя на кресле. Активные части электродов фиксировали в области «выступающих точек» мышц, которые определяли пальпаторно. Референтные части электродов располагали в области костных выступов. Заземляющий электрод фиксировали на правом предплечье. Поверхностная электромиография проводилась до кинезиотейпирования, в день снятия тейпов, через неделю и спустя месяц.

При лечении бруксизма используется сразу несколько техник кинезиотейпирования – мышечная, фасциальная, послабляющая. Мышечная техника заключается в наложении Y-тейпа непосредственно по ходу прикрепления жевательной мышцы, фасциальная техника предполагает наложение тейпа вдоль нижней челюсти, послабляющая техника предназначена непосредственно для коррекции функции височно-нижнечелюстного сустава, поэтому тейпы при этой методике накладываются в область самого сустава [2]. В отношении наших пациентов применялась комбинация данных техник и ношение тейпов в течении 24 часов (рис. 1.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведения поверхностной ЭМГ напряжения были получены следующие данные: до проведения кинезиотейпирования пациенты имели при сжатии зубов слева среднюю ампли-

Таблица.

Проба «Покоя». Средние значения показателей электромиографии обследованных пациентов с бруксизмом.

	Проба Покоя			
	1. temporalis, Dexter	2. masseter, Dexter	3. temporalis, Sinister	4. masseter, Sinister
До тейпирования(мкВ)	400±106,75	289±29,25	166±15	183±107,18
В день снятия тейпов(мкВ)	76±106,75	68±29,25	60±15	64±107,18
Спустя неделю(мкВ)	64±106,75	69±29,25	57±15	66±107,18
Спустя месяц(мкВ)	62±106,75	52±29,25	65±15	56±107,18



Рис. 1. Пациент с кинезиотейпами.

туду биопотенциалов: височной мышцы справа – (1288,48±147,36) мкВ, жевательной мышцы справа –(409,5±46,34) мкВ, височной мышцы слева – (984±28) мкВ, жевательной мышцы слева –(658,54±138,17) мкВ. При сжатии зубов справа имели среднюю амплитуду биопотенциалов: височной мышцы справа – (264,7±28,4) мкВ, жевательной мышцы справа – (532,76±64,83) мкВ, височной мышцы слева – (944,74±129,3) мкВ,

жевательной мышцы слева – (411,5±39,4) мкВ. В день снятия тейпов(после кинезиотейпирования) пациенты имели при сжатии зубов слева среднюю амплитуду биопотенциалов: височной мышцы справа – (706,26±147,36) мкВ, жевательной мышцы справа – (204,8±46,34) мкВ, височной мышцы слева – (306,02±28) мкВ, жевательной мышцы слева – (306,59±138,17) мкВ. При сжатии зубов справа имели среднюю амплитуду биопотенциалов: височной мышцы справа – (103,4±28,4) мкВ, жевательной мышцы справа – (298,44±64,83) мкВ, височной мышцы слева – (486,79±129,3) мкВ, жевательной мышцы слева – (289,3±39,4) мкВ.

Выявлено, что после ношения кинезиотейпов показатели электромиографии уменьшились в 1-2, а некоторые в 4 раза (см. табл.).

Проанализировав результаты выявлено, что амплитуда биопотенциалов m.temporalis, m.masseter стабилизируется и уравнивается, определяется монотонность биопотенциала жевательных мышц (рис. 2.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кинезиотейпирование доказывает свою эффективность в лечении бруксизма благодаря

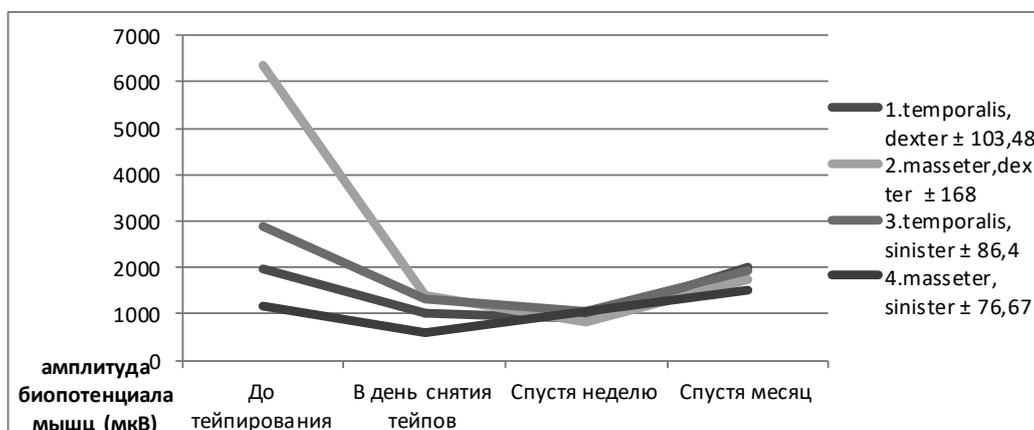


Рис. 2. Проба «Бруксизм». Средние значения показателей электромиографии обследованных пациентов с бруксизмом.

уменьшению и стабилизации мышечных биопотенциалов путем воздействия на жевательные мышцы, однако достижение таких положительных результатов возможно в сочетании с другими методиками (миогимнастика, окклюзионная

каппа) [5]. Тем не менее тейпирование является очень перспективной методикой при бруксизме и возможно в будущем станет популярнее у врачей-стоматологов.

М.В. Вологина, К.А. Коба, В.И. Шемонаев

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Волгоград

ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КИНЕЗИОТЕЙПОВ У ПАЦИЕНТОВ С БРУКСИЗМОМ

На сегодняшний день существует большое разнообразие методов лечения бруксизма. В последнее время актуальным стало и кинезиотейпирование, которое наиболее эффективно наряду с ортодонтическими методами лечения. В данной работе проведен анализ электромиографического исследования жевательных мышц до тейпирования и после использова-

ния кинезиотейпов у пациентов с бруксизмом. Выявлено, что после ношения кинезиотейпов показатели электромиографии уменьшились в 1-2, амплитуда биопотенциалов m.temporalis, m.masseter стабилизируется и уравнивается.

Ключевые слова: кинезиотейпирование, бруксизм, электромиография.

M. V. Vologina, K. A. Koba, V.I. Shemonaev

FSEBI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd

EVALUATION OF THE ELECTROMYOGRAPHIC STUDY OF MASTICATORY MUSCLES USING KINESIOTAPE IN PATIENTS WITH BRUXISM

Today, there is a wide variety of treatments for bruxism. Recently, kinesiotope has also become relevant, which is most effective along with orthodontic treatment methods. In this paper, an analysis of the electromyographic study of masticatory muscles before taping and after the use of kinesiotope in patients with brux-

ism was carried out. It was revealed that after wearing kinesiotope, the electromyography indicators decreased by 1-2, the amplitude of the m.temporalis, m.masseter biopotentials stabilized and balanced.

Key words: kinesiotope, bruxism, electromyography.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вологина М.В., Гоменюк Е.В. Комплексный подход в диагностике и лечении пациентов с бруксизмом. Ортодонтия. 2017; 3 (79): 56.
2. Коба К.А. Диагностическое значение bruxchecker после кинезиотейпирования у пациентов с бруксизмом. Стоматология - наука и практика, перспективы развития : Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В.Ю. Миликевича, Волгоград, 20 октября 2022 года. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет; 2022: 89-90.
3. Беззубикова М.В. Стоматологические и соматические проявления синдрома бруксизма. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018; Т. 8, 2: 48-51.
4. Образовательные программы по кинезиологическому тейпированию в первом МГМУ им. И.М. Сеченова. Спортивная медицина: наука и практика. 2015; 4: 108.
5. Ачкасов Е.Е., Белякова М., Касаткин М.С. и др. Клиническое руководство по кинезиологическому тейпированию. Москва; 2017. 336.
6. Keskinruzgar A., Kucuk A.O., Yavuz G.Y., Koparal M., Caliskan Z.G., Utkun M. Comparison of kinesiotope taping and

REFERENCES

1. Vologina M.V., Gomenyuk E.V. Kompleksnyi podkhod v diagnostike i lechenii patsientov s bruksizmom. Ortodontiya. 2017; 3 (79): 56 (in Russian).
2. Koba K.A. Diagnosticheskoe znachenie bruxchecker posle kinezioteipirovaniya u patsientov s bruksizmom. Stomatologiya - nauka i praktika, perspektivy razvitiya : Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi 90-letiyu so dnya rozhdeniya professora V.Yu. Milikevicha, Volgograd, 20 oktyabrya 2022 goda. Volgograd: Volgogradskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; 2022: 89-90 (in Russian).
3. Bezzubikova M.V. Stomatologicheskie i somaticheskie proyavleniya sindroma bruksizma. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii. 2018; T. 8, 2: 48-51 (in Russian).
4. Obrazovatel'nye programmy po kineziologicheskomu teipirovaniyu v pervom MG MU im. I.M. Sechenova. Sportivnaya meditsina: nauka i praktika. 2015; 4: 108 (in Russian).
5. Achkasov E.E., Belyakova M., Kasatkin M.S. i dr. Klinicheskoe rukovodstvo po kineziologicheskomu teipirovaniyu. Moskva; 2017. 336 (in Russian).

- occlusal splint in the management of myofascial pain in patients with sleep bruxism. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2019; 32 (1): 1-6. doi: 10.3233/BMR-181329
7. Rathi M., Keniya N., Palekar T.J. Effect of Kinesio-Taping on pain and muscle activity in individuals with Bruxism. *Int J Basic Appl Sci Res.* 2019; 9 (6): 899-909.
6. Keskinruzgar A., Kucuk A.O., Yavuz G.Y., Koparal M., Caliskan Z.G., Utkun M. Comparison of kinesio taping and occlusal splint in the management of myofascial pain in patients with sleep bruxism. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2019; 32 (1): 1-6. doi: 10.3233/BMR-181329
7. Rathi M., Keniya N., Palekar T.J. Effect of Kinesio-Taping on pain and muscle activity in individuals with Bruxism. *Int J Basic Appl Sci Res.* 2019; 9 (6): 899-909.

УДК 617.7:616.9:578.834.1

В.В. Медведева, Г.В. Котлубей, А.Ф. Смирнова, В.В. Сафонова, В.С. Шевченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Коронавирусная инфекция у детей протекает как обычная сезонная острая респираторная вирусная инфекция, что затрудняет раннюю диагностику. Незрелость отдельных звеньев врожденного иммунитета, конституционально высокий уровень лимфоцитов, смещение иммунологического ответа в сторону противовоспалительного, активный «тренированный» иммунитет у детей обеспечивает активную противовирусную защиту без развития чрезмерно интенсивного каскада иммунологических реакций при COVID-19 у детей.

Новая коронавирусная инфекция – COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, наряду с поражением дыхательной системы, может приводить к заболеваниям органа зрения. Помимо респираторного пути передачи этой инфекции, существует риск передачи вируса через слизистую оболочку глаза [1-3]. Коронавирус обостряет и другие хронические заболевания глаз, в том числе глаукому [4]. По данным Американской академии офтальмологии, вспышка коронавирусной инфекции может вызывать вирусный фолликулярный конъюнктивит [5].

Развитие офтальмологических поражений при коронавирусной инфекции связаны с ответом на воздействие возбудителя, токсинов и метаболитов возбудителя в виде реализации нескольких механизмов, к которым относятся: расширение капилляров, стаз крови, повышение сосудистой проницаемости с развитием отека и геморрагий, некроз, вызванные вирусом – васкулит и тромботические васкулопатии, дистрофические изменения клеток (баллонная дистрофия), формирование воспаления (серозного, гнойного, серозно-геморрагического) [6].

Васкулиты обусловлены непосредственно коронавирусной инфекцией, на фоне которой происходит поражение стенок сосудов циркулирующими иммунными комплексами в виде депозитов с инфекционными (вирусными) антигенами [7].

Васкулопатии возможно, обусловлены сопутствующей гипоксией на фоне обширного поражения легких. По данным литературы изменения при COVID-19 могут происходить на глаз-

ном дне, однако пока их связь с коронавирусом научно не установлена. Воспаление проявляется помутнениями в стекловидном теле, микрососудистыми изменениями на сетчатке, в виде микротромбозов, микроинфарктов, гемморагические проявления. Поскольку в глазу у нас находятся самые мелкие сосуды организма, нарушения кровообращения происходят прежде всего в них, в капиллярах глазного дна, что приводит к затуманиванию зрения [8]. Однако пути передачи и тропность к клеткам конъюнктивы до сих пор остаются дискуссионными вопросами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клиничко-лабораторных особенности офтальмологических поражений при COVID-19 у детей.

Проанализированы 800 историй болезни детей с коронавирусной инфекцией, госпитализированных в перепрофилированные детские инфекционные стационары Донецкой Народной Республики.

За 2022-2023 года в стационарах было пролечено 1727 детей больных COVID-19, из них 1607 – подтвержденных (PHK SARS-Cov2 в материале из зева и носа методом ПЦР и IgM и IgG в крови методом ИФА).

Клинические проявления были кратковременными: незначительное повышение температуры тела (субфебрильная лихорадка) – 69% случаев; слабость – 30%; конъюнктивит – 88%, симптомы воспаления верхних дыхательных путей (95 %): насморк, першение в горле и сухой кашель, круп и бронхиолит, пневмонии (21,4%) – преимущественно у детей старше 12 лет.

В 2022-2023 годах отмечен рост числа госпитализаций грудных детей с COVID-19 до 25,2%, у грудных детей преобладали симптомы воспаления верхних дыхательных путей (95%): риносинусит, тонзиллит, ларингит и бронхиолит и желудочно-кишечные симптомы (57%).

Отклонения в лабораторных исследованиях были редки: СРБ был повышен у 12% больных, лейкоцитоз – 13%, лимфоцитоз – 23%, лимфопения – 28%, СОЭ было выше 10 мм/ч – у 21% больных, выше 20 мм/ч – 21%, тромбоцитоз – 19%.

Коронавирусная инфекция у детей протекала с осложнениями – бактериальные пневмонии (39%), длительный субфебрилитет, связанный с постковидной вегетативной дисфункцией (57%).

По наблюдениям в стационарах ДНР в 2022-2023 годах, коронавирус намного реже вызывал пневмонии (21,4 %), а одним из основных симптомов вместо потери обоняния (17 %) стал тонзиллит (87 %).

Коронавирусный конъюнктивит – самое частое проявление патологии глаз при коронавирусе. По нашим данным, конъюнктивит всегда сопровождал мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2.

Учитывая важнейшее значение офтальмологических поражений при коронавирусной инфекции, приводим собственное наблюдение. Под наблюдением находилось трое детей в возрасте 6 лет и один ребенок в возрасте 8 лет. Дети находились на амбулаторном лечении с подтвержденным диагнозом COVID-19. Направлены к офтальмологу в связи с покраснением одного глаза, слезотечением, светобознью. Офтальмологическое обследование включало визометрию, осмотр в боком освещении, биомикроскопию, офтальмоскопию. При визометрии выявлено снижение остроты зрения до $0,1 \pm 0,08$. Объективно отмечено слезотечение, светобознь, блефароспазм, смешанная инъекция, сосуды извиты, мелкие петехии, в роговице дисковидные инфильтраты от 3 до 5 мм. Чувствительность роговицы снижена. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Рефлекс с глазного дна розовый. Глазное дно без патологии. Выставлен диагноз – дисковидный кератит вирусной этиологии. Дети госпитализированы. Назначена противовирусная терапия: валацикловир в дозах соответствующих возрасту, серата, инстилляци лаферона, дерината, индокол-лира, корнерегель, десенсибилизирующая терапия (хлористый кальций, димедрол), дексаметазон, аскорбиновая кислота, магнитотерапия. Лечение в стационаре проводилось в течение 15-16 дней, с последующим лечением амбулаторно. На фоне проводимого лечения смешанная инъекция купирована дискообразные инфильтраты уменьшились в размере, восстановилась чувствительность роговицы. Острота зрения повысилась до 0,6 ($0,5 \pm 0,09$). На фоне амбулаторного лечения в течение 1 месяца (инстилляци дерината 4 раза в день, корнерегель 2 раза в день, ванночкового электрофореза с лидазой) удалось добиться формирования нежных помутнений в роговице и повышения остроты зрения до 0,8-0,9.

На фоне лечения дети были дополнительно обследованы: ПЦР, Ig M, Ig G к Herpes zoster 1/2, ЦМВ. Выявлено положительная ПЦР, Ig M к Herpes zoster 1/2 по окончании лечения Ig M отсутствовали, появился титр к Ig G.

Таким образом, перенесенный COVID-19 инициировал снижение иммунитета у детей, активизировал персистирующую герпетическую инфекцию и провоцировал развитие тяжелого дисковидного кератита. Своевременно начатая терапия позволила купировать процесс и восстановить зрительные функции.

Лечение, обследование и выписка детей проводились согласно временным методическим рекомендациям и действующим приказам.

Выводы

По наблюдениям в стационарах ДНР новый вариант SARS-Cov-2 иммитировал сезонную ОРВИ, намного реже вызывал пневмонии, преобладали конъюнктивиты, ларинготрахеиты, бронхообструктивный синдром, бронхиолиты и желудочно-кишечный синдром.

Лечение коронавирусной инфекции у детей зависит от клинического варианта, тяжести течения, наличия сопутствующих заболеваний и способности вируса вызвать воспаление и коагулопатию.

С учетом возможности появления побочных эффектов со стороны органа зрения больным COVID-19 с нарушением зрения после проведения этиотропной и патогенетической терапии рекомендовано обследование у офтальмолога.

В.В. Медведева, Г.В. Котлубей, А.Ф. Смирнова, В.В. Сафонова, В.С. Шевченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В данной работе приведен клинический пример офтальмологических поражений при коронавирусной инфекции. Коронавирусный конъюнктивит – самое частое проявление патологии глаз при коронавирусе. По нашим данным, конъюнктивит всегда сопровождал мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2.

Перенесенный COVID-19 инициировал снижение иммунитета у детей, активизировал персистирующую герпетическую инфекцию и провоцировал развитие тяжелого дискоидного кератита.

Ключевые слова: COVID-19, конъюнктивит, кератит, дети.

V.V. Medvedeva, G.V. Kotlubey, A.F. Smirnova, V.V. Safonova, V.S. Shevchenko

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

EYE INVOLVEMENT IN NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

This work presents a clinical example of ophthalmological manifestations in coronavirus infection. Coronavirus conjunctivitis is the most common eye pathology associated with the coronavirus. According to our data, conjunctivitis always accompanied a multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2.

COVID-19 infection in children initiated immune system suppression, activated persistent herpetic infection, and provoked the development of severe discoid keratitis.

Key words: COVID-19, conjunctivitis, keratitis, children.

ЛИТЕРАТУРА

- Habibzadeh P., Stoneman E.K. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med.* 2020; 11: 65-71. doi: 10.15171/ijoem.2020.1921
- Seah I., Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 16: 1-5. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501.
- World Health Organization. Origin of SARS-CoV-2 (26 March 2020). URL: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/who-recommendations-to-reduce-risk-of-transmission-of-emerging-pathogens-from-animals-to-humans-in-live-animal-markets>. Access date: 24.04.2020.
- Xia J., Tong J., Liu M. et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020; 92: 589-594. doi: 10.1002/jmv.25725
- American Academy of Ophthalmology. Alert: Important coronavirus updates for ophthalmologists. URL: <https://www.aao.org/headline/alert-important-coronavirus-context>. Access date: 29.04.2020.
- Газизова И.Р., Дешева Ю.А., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А. Распространенность конъюнктивитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и меры профилактики. *Клиническая офтальмология.* 2020; 20 (2): 92-96. doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-92-96.
- Коронавирус. Памятка для офтальмологов. URL: https://www.oor.ru/files/novosti/pamyatka_po_koronavirusu.pdf. 29.04.2020.
- Нероев В.В., Киселева Т.Н., Елисеева Е.К. Офтальмологические аспекты коронавирусной инфекции. *Российский офтальмологический журнал.* 2021; 14 (1): 7-14. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14

REFERENCES

- Habibzadeh P., Stoneman E.K. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med.* 2020; 11: 65-71. doi: 10.15171/ijoem.2020.1921
- Seah I., Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 16: 1-5. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501.
- World Health Organization. Origin of SARS-CoV-2 (26 March 2020). URL: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/who-recommendations-to-reduce-risk-of-transmission-of-emerging-pathogens-from-animals-to-humans-in-live-animal-markets>. Access date: 24.04.2020.
- Xia J., Tong J., Liu M. et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020; 92: 589-594. doi: 10.1002/jmv.25725
- American Academy of Ophthalmology. Alert: Important coronavirus updates for ophthalmologists. URL: <https://www.aao.org/headline/alert-important-coronavirus-context>. Access date: 29.04.2020.
- Gazizova I.R., Desheva Yu.A., Gavrilova T.V., Chereshnev V.A. Rasprostranennost' kon'yunktivitov u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) i mery profilaktiki. *Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2020; 20 (2): 92-96 (in Russian). doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-92-96.
- Koronavirus. Pamyatka dlya oftal'mologov. URL: https://www.oor.ru/files/novosti/pamyatka_po_koronavirusu.pdf. 29.04.2020 (in Russian).
- Neroev V.V., Kiseleva T.N., Eliseeva E.K. Oftal'mologicheskie aspekty koronavirusnoi infektsii. *Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal.* 2021; 14 (1): 7-14 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14