

ISSN 2227-1848 (Print)  
ISSN 2687-1637 (Online)



# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№2  
—  
2023



### Учредитель

Федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«УЛЬЯНОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи,  
информационных технологий  
и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор)

(Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации  
ПИ № ФС77-77594  
от 31 декабря 2019 г.)

ISSN 2227-1848 (печатная версия)  
ISSN 2687-1637 (электронная версия)

### Журнал включен

**Высшей аттестационной комиссией  
Министерства образования и науки РФ  
в Перечень российских рецензируемых  
научных журналов, в которых должны быть  
опубликованы основные научные результаты  
диссертаций на соискание ученых степеней  
доктора и кандидата наук**

Распространяется на территории  
Российской Федерации  
и в зарубежных странах

Цена – свободная

Основан в 2011 году  
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс  
в каталоге «Пресса России»:  
44070

Очередной номер журнала  
можно приобрести в редакции

### Адрес редакции:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,  
ул. Набережная реки Свияги,  
д. 40, корп. 3, каб. 225  
Тел.: 8(8422)32-10-23  
E-mail: ulsubook@yandex.ru

### Редакционная группа:

Е.Г. Туженкова, Е.П. Мамаева,  
Н.В. Пенькова

### Адрес издателя:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,  
ул. Л. Толстого, 42

Оригинал-макет подготовлен и тираж  
отпечатан в Издательском центре  
Ульяновского государственного  
университета:

432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 20.06.2023.  
Дата выхода в свет 30.06.2023.

Формат 60×84 1/8.  
Усл. печ. л. 22,6. Тираж 500 экз.  
Заказ № 19 /

# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 2**  
**2023**

**Главный редактор** – В.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)  
**Заместитель главного редактора** – М.В. Балыкин (Ульяновск, Россия)  
**Заместитель главного редактора** – А.М. Шутов (Ульяновск, Россия)  
**Ответственный секретарь** – И.В. Антипов (Ульяновск, Россия)

### Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)  
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)  
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)  
А.П. Власов (Саранск, Россия)  
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)  
А.В. Жестков (Самара, Россия)  
А.Г. Зарифьян (Бишкек, Кыргызстан)  
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)  
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)  
М.В. Кукош (Нижний Новгород, Россия)  
Е.И. Маевский (Пушкино, Россия)  
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)  
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)  
Н.И. Потатуркина-Нестерова (Ульяновск, Россия)  
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)  
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)  
М.М. Танащян (Москва, Россия)  
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)  
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)  
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

### Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)  
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)  
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)  
А.Н. Беляев (Саранск, Россия)  
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)  
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)  
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)  
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)  
Н.Г. Камышев (Санкт-Петербург, Россия)  
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)  
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)  
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)  
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)  
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)  
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)  
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)  
В.В. Родионов (Москва, Россия)  
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)  
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)  
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)  
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)  
М.М. Филиппов (Киев, Украина)  
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)

© Ульяновский государственный университет, 2023

\* Воспроизведение всего или части данного издания  
недопустимо без письменного разрешения редакции.

16+



**Founder**  
ULYANOVSK  
STATE  
UNIVERSITY

The journal is registered  
in the Federal Service  
for Supervision  
in the Sphere of Communications,  
Information Technology  
and Mass Communications.  
Certificate of Registration  
of Media Outlet ПИ  
№ ФС77-77594, December 31, 2019.

ISSN 2227-1848 (Print)  
ISSN 2687-1637 (Online)

**The journal is included by the Higher  
Attestation Commission of the Ministry  
of Education and Science of the Russian  
Federation in the list of Russian reviewed  
scientific journals, in which major scientific  
results of theses for academic degrees  
of doctor and candidate of science have  
to be published**

Circulates  
on the territory  
of the Russian Federation  
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011  
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":  
44070

The journal is available  
in the editor's office

**Editorial office:**  
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk,  
Naberezhnaya reki Sviyagi St., 40,  
Building 3, Room 225.  
Tel. 8(8422)32-10-23  
E-mail: ulsubook@yandex.ru

**Editorial team:**  
E.G. Tuzhenkova, E.P. Mamaeva,  
N.V. Penkova

**Publishing office:**  
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk,  
L. Tolstoy St., 42.

The dummy is prepared  
and circulation is printed  
in the Publishing Center  
The Ulyanovsk State University:  
432017, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 20.06.2023.  
Date of the press 30.06.2023.

Format 60×84 1/8.  
Print. page 22,6.  
Circulation is 500 copies.  
Order No. 19 /

# ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

**№ 2**  
**2023**

**Editor-in-chief** – V.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)  
**Vice editor-in-chief** – M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia)  
**Vice editor-in-chief** – A.M. Shutov (Ulyanovsk, Russia)  
**Executive editor** – I.V. Antipov (Ulyanovsk, Russia)

## Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)  
P.L. Antignani (Rome, Italia)  
E.S. Belozerov (St. Petersburg, Russia)  
A.P. Vlasov (Saransk, Russia)  
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)  
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)  
A.G. Zarif'yan (Bishkek, Kyrgyzstan)  
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)  
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)  
M.V. Kukosh (N. Novgorod, Russia)  
E.I. Maevskiy (Pushchino, Russia)  
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)  
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)  
N.I. Potaturkina-Nesterova (Ulyanovsk, Russia)  
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)  
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)  
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)  
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)  
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)  
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan)

## Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)  
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)  
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)  
A.N. Belyaev (Saransk, Russia).  
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)  
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)  
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)  
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)  
N.G. Kamyshchev (St. Petersburg, Russia)  
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk, Russia)  
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)  
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)  
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)  
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)  
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)  
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)  
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)  
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)  
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)  
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)  
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)  
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine)  
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>ОБЗОРЫ</b> .....	<b>6</b>
<b>Бондаренко Н.Н., Хомутов Е.В., Ряполова Т.Л., Кишеня М.С., Игнатенко Т.С., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Туманова С.В.</b> МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОТВЕТА ОРГАНИЗМА НА ГИПОКСИЮ .....	<b>6</b>
<b>Мидленко О.В., Мидленко В.И., Чавга А.И., Лонская С.К., Попондополо Я.Д., Попондополо И.О.</b> СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА .....	<b>30</b>
<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b> .....	<b>47</b>
<b>Сергацкий К.И., Коробов А.В., Никольский В.И., Романова В.С., Титова Е.В., Ивачёв А.С.</b> ПОСТУЛАТЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ХИРУРГИИ ГРЫЖ БЕЛОЙ ЛИНИИ ЖИВОТА .....	<b>47</b>
<b>Краснов А.О., Анищенко В.В., Пачгин И.В., Краснов К.А., Пельц В.А., Краснов О.А., Павленко В.В.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОДНОЭТАПНЫХ И ДВУХЭТАПНЫХ ОБШИРНЫХ РЕЗЕКЦИОННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ .....	<b>62</b>
<b>Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А.</b> СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ДИФфузНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ, СОЧЕТАННЫМИ С ВЭБ-ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ .....	<b>76</b>
<b>Сидорова Ю.Д., Давидян Л.Ю., Богдасаров А.Ю.</b> РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ .....	<b>86</b>
<b>Ордянец И.М., Алеев И.А., Ордянец Е.Г., Асатрян Д.Р.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ИМПЛАНТОВ В ХИРУРГИИ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ .....	<b>98</b>
<b>Морозова О.А., Киктев М.Ю., Золкорняев И.Г.</b> КЛИНИКО-ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ .....	<b>107</b>
<b>Хохлов М.П., Песков А.Б., Юдина Е.Е., Голубцова Т.С., Прибылова С.А., Керова И.Р., Гноевых В.В.</b> ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ КАК ПОКАЗАНИЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ЭЛЕКТРОАКУПУНКТУРЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	<b>121</b>
<b>БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ</b> .....	<b>132</b>
<b>Сибирякова Н.В.</b> ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РИСКОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НИЗКОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ .....	<b>132</b>
<b>Ермолаева С.В., Хисамутдинов Д.И.</b> ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ АНТРОПОГЕННО НАРУШЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ .....	<b>145</b>
<b>Дьякова Н.А.</b> ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕНОСА ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И МЫШЬЯКА ИЗ ПОЧВ В ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ СИНАНТРОПНОЙ ФЛОРЫ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ .....	<b>155</b>
<b>Шленкина Т.М., Романова Е.М., Романов В.В., Фазилов Э.Б.У., Любомирова В.Н., Свешникова Е.В.</b> ВЛИЯНИЕ СВЕТА РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ НА РОСТ И РАЗВИТИЕ АРТЕМИИ ( <i>ARTEMIA SALINA</i> ) В ИСКУССТВЕННОЙ ЭКОСИСТЕМЕ .....	<b>166</b>
<b>Фомичева Е.М., Савина Л.И.</b> ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕСНОВОДНЫХ РАЧКОВ <i>CERIODAPHNIA DUBIA</i> RICHARD, 1894 .....	<b>181</b>

# CONTENTS

<b>REVIEWS</b> .....	<b>6</b>
<b>Bondarenko N.N., Khomutov E.V., Ryapolova T.L., Kishenya M.S., Ignatenko T.S., Tolstoy V.A., Evtushenko I.S., Tumanova S.V.</b> MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF HYPOXIC RESPONSE.....	<b>6</b>
<b>Midlenko O.V., Midlenko V.I., Chavga A.I., Lonskaya S.K., Popondopolo Ya.D., Popondopolo I.O.</b> MODERN IDEAS ON THE ROLE OF HEMODYNAMIC DISORDERS IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE PANCREATITIS .....	<b>30</b>
<b>CLINICAL MEDICINE</b> .....	<b>47</b>
<b>Sergatskiy K.I., Korobov A.V., Nikol'skiy V.I., Romanova V.S., Titova E.V., Ivachev A.S.</b> MIDLINE HERNIAS: AXIOMS AND CURRENT SURGICAL TRENDS .....	<b>47</b>
<b>Krasnov A.O., Anishchenko V.V., Pachgin I.V., Krasnov K.A., Pel'ts V.A., Krasnov O.A., Pavlenko V.V.</b> EFFICACY OF ONE-STAGE AND TWO-STAGE EXTENSIVE SURGICAL RESECTIONS IN LIVER ECHINOCOCCOSIS .....	<b>62</b>
<b>Perfil'eva M.Yu., Sotskaya Ya.A.</b> CYTOKINE BLOOD PROFILE IN PATIENTS WITH DIFFUSE LIVER DISEASE COMBINED WITH EPSTEIN-BARR VIRUS AND SECONDARY IMMUNODEFICIENCY .....	<b>76</b>
<b>Sidorova Yu.D., Davidyan L.Yu., Bogdasarov A.Yu.</b> THE ROLE OF HOMOCYSTEINE IN THE PATHOGENESIS OF GYNECOLOGICAL DISEASES .....	<b>86</b>
<b>Ordinyants I.M., Aleev I.A., Ordinyants E.G., Asatryan D.R.</b> EFFECTIVENESS OF SYNTHETIC IMPLANTS FOR GENITAL PROLAPSE SURGERY .....	<b>98</b>
<b>Morozova O.A., Kiktev M.Yu., Zolkornyaev I.G.</b> CLINICAL AND PSYCHOSOCIAL FACTORS DETERMINING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE .....	<b>107</b>
<b>Khokhlov M.P., Peskov A.B., Yudina E.E., Golubtsova T.S., Pribylova S.A., Kerova I.R., Gnoevykh V.V.</b> EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AS AN INDICATION FOR COMPUTERIZED ELECTROACUPUNCTURE: RESULTS OF PROSPECTIVE CLINICAL STUDIES .....	<b>121</b>
<b>BIOLOGICAL SCIENCES</b> .....	<b>132</b>
<b>Sibiryakova N.V.</b> PHYSIOLOGICAL RISK FACTORS CAUSED BY LOW PHYSICAL ACTIVITY.....	<b>132</b>
<b>Ermolaeva S.V., Khisamutdinov D.I.</b> EVALUATION OF ENVIRONMENTAL AND PUBLIC HEALTH STATUS UNDER ANTHROPOGENIC DISTURBANCE .....	<b>145</b>
<b>D'yakova N.A.</b> INTENSITY OF HEAVY METAL AND ARSENIC ACCUMULATION IN MEDICINAL PLANTS OF SYNANTHROPIC FLORA IN VORONEZH REGION.....	<b>155</b>
<b>Shlenkina T.M., Romanova E.M., Romanov V.V., Fazilov E.B.U., Lyubomirova V.N., Sveshnikova E.V.</b> EFFECT OF DIFFERENT LIGHT INTENSITIES ON GROWTH AND DEVELOPMENT OF ARTEMIA (ARTEMIA SALINA) IN AN ARTIFICIAL ECOSYSTEM.....	<b>166</b>
<b>Fomicheva E.M., Savina L.I.</b> EVALUATION OF TOXICITY OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR EFFECT ON FUNCTIONAL PARAMETERS OF <i>CERIODAPHNIA DUBIA</i> RICHARD, 1894.....	<b>181</b>

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-001.8:577.2+576.5

DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-6-29

## МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОТВЕТА ОРГАНИЗМА НА ГИПОКСИЮ

Н.Н. Бондаренко, Е.В. Хомутов, Т.Л. Ряполова, М.С. Кишня, Т.С. Игнатенко,  
В.А. Толстой, И.С. Евтушенко, С.В. Туманова

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,  
г. Донецк, Россия

*Гипоксия – это типовой патологический процесс, характеризующийся кислородной недостаточностью в тканях с развитием патологических и защитно-компенсаторных реакций. В статье кратко изложены вопросы истории изучения гипоксии и применения интервальных гипоксических тренировок в клинической и реабилитационной практике при лечении различных заболеваний и патологических процессов. Рассмотрены варианты физиологической и патологической гипоксии, ключевые звенья патогенеза нормо- и гипобарической гипоксии при нормальном и сниженном атмосферном давлении, этапы формирования гипоксии. Показано, что физиологические и биохимические реакции интервальных гипоксических тренировок связаны с окислительным стрессом, который развивается вследствие дисбаланса между про- и антиоксидантной системами, и избыточной продукцией активных форм кислорода. Применение интервальных гипоксических тренировок направлено на адекватную активацию защитных систем с формированием устойчивой адаптации к действию повреждающих факторов. Показана ключевая роль биологических эффектов индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа в механизмах клеточной и тканевой адаптации к дефициту кислорода. Проанализирована роль аденозина и аденозиновых рецепторов при острых и хронических воспалительных заболеваниях, сопряженных с тканевой гипоксией.*

**Ключевые слова:** гипоксия, интервальные гипоксические тренировки, гипоксией индуцируемый фактор, аденозин.

В настоящее время внимание медицинского сообщества привлекают альтернативные методы лечения и реабилитации, направленные на активацию адаптационных механизмов при различных патологических процессах [1, 2]. Одним из наиболее распространенных и эффективных методов немедикаментозного лечения сердечно-сосудистых, бронхолегочных, цереброваскулярных и других заболеваний является гипокситерапия, инициирующая увеличение реактивности организма, повышение чувствительности органов-мишеней к действию внешних и внутренних раздражителей [3–7].

Целью данного обзора является анализ регуляторных механизмов поддержания кисло-

родного гомеостаза и их роли в физиологии и медицине.

**История изучения гипоксии и применения гипоксических тренировок.** Одно из первых письменных упоминаний о применении гипоксической терапии в лечебных целях принадлежит Гиппократу (V–IV вв. до н.э.), который рекомендовал больным людям переехать жить на умеренную высоту в горы. Итальянский путешественник Марко Поло (XIII–XIV вв.) отмечал, что жители Азии во время болезни поднимались в горы и выздоравливали. Исследователи XIX и начала XX в., такие как Поль Бер, Джон Скотт Холдейн, Гарольд Пирс, изучали физиологические эффекты изменений атмосферного давления у воздухопла-

вателей, поднимающихся на высоту [8]. Большая заслуга в области изучения реактивности и основных патогенетических механизмов гипобарической гипоксии принадлежит академику Н.Н. Сиротину [7, 9–11].

В 1980-х гг. отечественными учеными был разработан и предложен для практического применения лечебно-профилактический комплекс режимов как высотных, так и барокамерных гипобарических защитных воздействий с использованием дыхательной газовой смеси с пониженным содержанием кислорода при нормальном атмосферном давлении [12]. Была внедрена методика интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) [11, 13]. В настоящее время накоплено большое количество результатов клинических и экспериментальных исследований, характеризующих высокую эффективность ИГТ в медицине, в т.ч. военной, спортивной и реабилитационной [14–17]. Разработано множество гипоксических тренировочных режимов с периодической гипоксией, обладающих доказанной эффективностью при лечении сердечно-сосудистых, дыхательных, цереброваскулярных нарушений, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы и многих других распространенных заболеваний и коморбидных состояний [7, 18–25].

Возрастающий интерес ученых к изучению гипоксии, являющейся одним из основных причинно-следственных факторов большого количества заболеваний, в настоящее время обусловлен открытием фактора, индуцируемого гипоксией, – HIF, благодаря которому клетки способны адаптироваться к присутствию кислорода [26]. Исследование HIF как фактора молекулярных механизмов, который регулирует транскрипционную активность генов в ответ на различное содержание кислорода, особенно при гипоксии, было удостоено Нобелевской премии по физиологии и медицине 2019 г. [27].

**Формирование гипоксии как типового патологического процесса.** Гипоксию/гипоксемию характеризуют как типовой патологический процесс со снижением уровня обеспечения организма молекулярным кислородом или же как состояние, связанное с накоплением недоокисленных продуктов в процессе

внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций [8, 12, 28].

Развитие кислородной недостаточности также может быть вызвано ишемическими нарушениями органов и тканей, обусловленными патогенетическими механизмами, связанными со снижением напряжения кислорода, доставки энергетических субстратов, в первую очередь глюкозы, энергетического клеточного потенциала за счет угнетения продукции АТФ в митохондриях [29–34].

В организме здорового человека гипоксия может развиваться в результате продолжительного мышечного сокращения при физических нагрузках [35]. Установлено снижение содержания кислорода в нервной ткани коры головного мозга при интенсивной умственной деятельности [36]. Признаки гипоксии иногда могут выявляться в печени, почках, желудочно-кишечном тракте в отсутствие структурно-функциональных нарушений при существенном увеличении их функциональной активности [37, 38].

Формирование гипоксии проходит в 3 взаимосвязанных этапа: 1) первичный ответ на воздействие собственно гипоксического фактора; 2) каскад вторично обусловленных гипоксией нарушений; 3) формирование комплекса компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся на фоне кислородной недостаточности [22, 28].

Гипоксия приводит к нарушению тканевого дыхания и энергетического обмена [39]. Кислородная недостаточность является негативным условием для реакций аэробного гликолиза, окислительного декарбоксилирования пирувата, цикла Кребса и окислительного фосфорилирования. В связи с этим последствиями гипоксии являются развитие энергетического дефицита, сдвиг клеточного метаболизма в сторону катаболических реакций, гликогенолиз и активация реакций протеолиза [40]. Преобладание анаэробного гликолиза приводит к накоплению лактата с развитием ацидоза. Уменьшение продукции пирувата и, как следствие, ацетил-КоА снижает активность ключевых реакций цикла Кребса, процессов посттрансляционной модификации белков, синтеза стероидов, жирных кислот,

ацетилхолина, мелатонина и других биологически активных веществ [28, 41]. Снижение синтеза АТФ сопровождается нарушением активности фермента  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы при формировании мембранных потенциалов, а также повреждением структурных элементов цитоскелета и транспортных систем клетки. Повышение внутриклеточного рН приводит к увеличению проницаемости мембран лизосом и разрушению клеточных структур под действием лизосомальных гидролитических ферментов. Важнейшими звеньями патогенеза гипоксии являются активация процессов перекисного окисления липидов, увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) с развитием оксидативного стресса [40]. В зависимости от патогенетических нарушений выделяют следующие виды гипоксии: гипоксическую, циркуляторную, тканевую и т.д.

Гипоксическая гипоксия возникает в том случае, когда концентрация кислорода в циркулирующей крови снижается в результате уменьшения его содержания во вдыхаемом воздухе при отсутствии нарушений кровоснабжения тканей. Парциальное давление кислорода в артериальной крови становится менее 60 мм рт. ст., сатурация – менее 90 % [42].

Ишемическая гипоксия обусловлена нарушением кровоснабжения ткани, при этом уровень кислорода и углекислого газа в крови может сохраняться в пределах нормы [5].

Тканевая (гистотоксическая) гипоксия связана с нарушением способности клеток связывать кислород при его нормальной доставке к клеткам. Тканевая гипоксия развивается при нарушении активности ферментов биологического окисления, синтеза ферментов, изменениях физико-химических свойств внутренней среды, дезинтеграции клеточной мембраны, разобщении окислительного фосфорилирования [40, 41].

Физиологическая гипоксия может развиваться при физических нагрузках и сопровождаться периодическими метаболическими изменениями в тканях, которые компенсируются в восстановительном периоде [43].

Патологическая гипоксия развивается при многих заболеваниях и их осложнениях. Острая гипоксия возникает при экстремаль-

ных состояниях, является следствием всех видов шока, острой сердечной и дыхательной недостаточности, острых нарушений мозгового кровообращения [44–47]. Хроническая гипоксия развивается при атеросклерозе, цереброваскулярных заболеваниях, ишемической болезни сердца, хронической сердечной и почечной недостаточности и хронической obstructивной болезни легких [48–53]. Гипоксия приводит к активации адаптационных процессов, обеспечивающих поддержание жизнедеятельности в условиях недостаточности кислорода. Адаптация к гипоксии связана с усилением регуляторных механизмов, поддержанием содержания кислорода во внутренней среде организма с образованием энергии и обеспечением энергозависимых реакций. Формирование механизмов адаптации проходит в две стадии: 1) стадия индукции адаптации; 2) стадия долгосрочной адаптации с генномзависимыми реакциями [40, 54].

Первая стадия характеризуется срочным ответом на гипоксию, при котором происходит активация сигнальных регуляторных систем с увеличением резистентности к гипоксии, которая в постгипоксический период достаточно быстро восстанавливается до исходного уровня. Срочные адаптационные реакции включают активацию сигнальных путей, медиаторных систем, а также индукцию биосинтеза специфических транскрипционных факторов [55]. Компенсаторные механизмы острой гипоксии связаны с активацией симпатoadреналовой системы, увеличением вентиляционной способности дыхательной системы, тахикардией, увеличением минутного объема кровообращения, вазодилатацией, улучшением микроциркуляции и др. [56].

Долгосрочная адаптация формируется при продолжительном или многократном гипоксическом воздействии и связана с переходом регуляции кислородного гомеостаза на новый уровень со структурно-функциональными и метаболическими изменениями [40]. Активация транскрипционных факторов приводит к увеличению интенсивности синтеза ферментов, мембранных белков, регуляторов клеточного цикла и др. [39, 57, 58]. Повышение эффективности энергетического метаболизма

направлено на активность ростовых факторов с их участием в неоваскулогенезе, коллатерализации кровообращения и увеличении проницаемости сосудов [59]. В мышечных волокнах усиливается синтез миоглобина [60], развивается гипертрофия гладких миоцитов сосудов, почечных клубочков, что обусловлено активацией биосинтеза белка и процессов пролиферации под влиянием транскрипционных факторов [56, 61]. Нарушение доставки кислорода и снижение синтеза АТФ приводят к подавлению энергозависимых процессов, функциональным и метаболическим нарушениям на различных уровнях организации. Снижение интенсивности наиболее важных энергозависимых функционально-метаболических процессов происходит при снижении уровня АТФ на 10–20 %, а при уменьшении на 30 % наблюдается их полное угнетение. В условиях гипоксии для клеточного функционирования имеют большое значение процессы адаптации аэробного обмена и организма в целом [40]. Процесс адаптации к гипоксии играет значительную роль при канцерогенезе [62]. На начальном этапе опухолевого роста гипоксия тормозит рост опухоли, далее приводит к повышению устойчивости ее клеток, увеличению скорости пролиферации, активации неоангиогенеза [63]. Прогрессирование опухолевого роста, распространенности, инвазии и метастазирования зависит от интенсивности васкуляризации. Происходит индукция ингибиторов апоптоза и подавление синтеза проапоптотических белков, имеют место нарушения процесса метилирования молекул ДНК [64]. Развитие гипоксии в опухолевой ткани является неблагоприятным прогностическим фактором патогенеза онкологических заболеваний [63].

При формировании гипоксических изменений, связанных с переходом от физиологического состояния к патологическому, особое внимание заслуживают защитные механизмы, направленные на повышение резистентности организма [13]. Адаптационный процесс при гипоксии формируется с участием 4 различных по направленности механизмов [40]:

1) Первоочередными являются механизмы, мобилизация которых приводит к ста-

билизации доставки в организм кислорода, что в значительной мере компенсирует его недостаток во внешней среде. К ним относят легочную гипервентиляцию, активацию сердечной деятельности, эритроцитоз, повышение сродства гемоглобина к кислороду [65].

2) Важными являются механизмы, ответственные за улучшение транспорта кислорода к головному мозгу, миокарду и другим органам. Их вовлечение в процесс адаптации сопровождается дилатацией артерий, артериол и прекапиллярных сфинктеров (мозг, сердце и т.д.), увеличением капиллярных сетей, повышением проницаемости клеточных мембран.

3) На более поздних этапах адаптации к гипоксии подключаются механизмы повышения способности клеток и тканей к утилизации кислорода из крови с одновременным увеличением синтеза молекул АТФ за счет усиления сродства конечного фермента дыхательной цепи цитохромоксидазы к кислороду, улучшения окислительного фосфорилирования, вызванного структурно-функциональными изменениями в митохондриях.

4) Важным механизмом адаптации к гипоксии считают и увеличение интенсивности анаэробных процессов в ресинтезе АТФ за счет активации гликолиза. Так, при экзогенных формах гипоксии, несмотря на явное снижение содержания кислорода в окружающей среде, в течение определенного периода в артериальной крови и межклеточной жидкости не происходит существенных сдвигов уровня напряжения кислорода, углекислого газа и уровня рН [28, 39]. Однако при высокой степени напряжения адаптационных механизмов эффективность их снижается, что проявляется симптомами острой или хронической кислородной недостаточности.

**Виды экзогенной гипоксической гипоксии.** Экзогенная гипобарическая гипоксия формируется в результате снижения во внешней среде парциального давления  $O_2$ , что сопровождается его уменьшением в альвеолярном воздухе и приводит к снижению уровня напряжения  $O_2$  в артериальной крови [66, 67]. Развивающаяся в связи с компенсаторной гипервентиляцией легких гипоксия имеет выраженное патогенное влияние. Гипоксия

приводит к нарушению кровоснабжения мозга и сердца из-за сужения сосудов, дыхательному алкалозу. Дыхательный алкалоз компенсируется повышенной экскрецией бикарбонатного аниона почками. Снижение содержания натрия в организме ведет к развитию гиповолемии с водно-электролитными нарушениями.

Экзогенная нормобарическая гипоксия развивается при нормальном атмосферном давлении окружающей среды и снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, что может повлечь развитие гиперкапнии. Умеренная гиперкапния оказывает благоприятный эффект (увеличение кровоснабжения мозга и сердца) [68, 69].

При содержании в окружающем воздухе 7–9 %  $\text{CO}_2$  отмечают умеренную гиперкапнию. При этом напряжение углекислоты в крови достигает 60–75 мм рт. ст. Внешними проявлениями умеренной гиперкапнии являются увеличение частоты и амплитуды экскурсий грудной клетки в связи со стимулирующим действием растворенного в ликворе  $\text{CO}_2$  на хемочувствительные нейроны дыхательного центра в бульбарном отделе головного мозга [70]. Прогрессирующая гиперкапния может приводить к ацидозу и электролитному дисбалансу. Развитие метаболического ацидоза происходит в основном за счет увеличения содержания лактата и пирувата [71].

Накопление  $\text{CO}_2$  в атмосферном воздухе более 10 % приводит к увеличению напряжения газа в плазме крови и межклеточной жидкости до 90 мм рт. ст. Активирующее влияние  $\text{CO}_2$  на инспираторные нейроны дыхательного центра исчезает, вентиляция легких начинает снижаться, констатируют терминальное дыхание на фоне дестабилизации сердечной деятельности, прогрессирующей артериальной гипотензии. Летальный исход чаще всего отмечают при напряжении  $\text{CO}_2$  в крови на уровне 130–140 мм рт. ст. [70].

В последнее время в комплекс лечебных мероприятий различных заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, нервной систем внедряется метод гипокситерапии с применением специализированных устройств – гипоксикаторов. Методика позволяет сохранять внутри гипоксикатора

стабильно низкие концентрации  $\text{O}_2$  при обычных величинах барометрического давления [11]. Важно отметить, что использование гипоксикаторов, а также газовых смесей с пониженным содержанием  $\text{O}_2$  позволяет воспроизводить состояние гипоксии, при котором не изменяется барометрическое давление [14].

Кратковременное вдыхание газовой смеси с 11–12 % содержанием  $\text{O}_2$  хорошо переносится организмом человека, насыщение крови кислородом ( $\text{SpO}_2$ ) снижается не ниже 77–80 %. Данный диапазон гипоксемии является оптимальным для запуска каскада адаптивных механизмов, исключает индукцию негативных, повреждающих изменений [11].

**Роль системного оксидативного стресса в развитии адаптивных реакций при гипоксии.** Помимо того, что избыточный уровень активных форм кислорода играет известную роль в развитии патологических состояний, образование АФК и инициация свободнорадикальных процессов являются физиологическими процессами, постоянно протекающими в организме [72]. Главными физиологическими функциями АФК являются: а) окисление различных поврежденных молекул с целью их дальнейшей утилизации; б) синтез молекул мессенджерного типа, например эйкозаноидов, при свободнорадикальном окислении полиненасыщенных жирных кислот и жирных кислот фосфолипидов; в) участие в редокс-сигнализации и внутриклеточной системе передачи внешнего сигнала к клеточному ядру с последующим синтезом белков [55, 72].

Важнейшим следствием инициации редокс-сигнализации является активация факторов транскрипции: транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B), транскрипционного фактора AP-1 (activator protein 1) и гипоксия-индуцибельных факторов (hypoxia-inducible factor – HIF) HIF-1a и HIF-2a, индуцирующих защитные белки, среди которых ферменты антиоксидантной защиты, белки семейства HSP (heat shock proteins – белки теплового шока), Fe-регулирующие белки, ферменты репарации, пероксиредоксины, белки-эффекторы NO-синтазы, K/АТФ-каналов и K/Ca-каналов митохондрий и сарколеммы кардиомиоцитов [72].

Кроме того, результатом поступления АФК-сигнала является активация ряда неспецифических молекул: ферментов антиоксидантной защиты, железосвязывающих белков, белков срочного ответа (белки теплового шока) семейства HSP. Белки теплового шока известны своей способностью связываться с денатурированными белками и пептидами, а также с вновь синтезированными белками и придавать им функциональную конформацию. Этот процесс происходит постоянно в клетках живых систем как в нормальных условиях, так и при стрессе и адаптации. Предполагается, что такое свойство белков теплового шока способствует формированию адаптационного механизма и повышению резистентности клеток [30].

Рассматривается роль гемоксигеназы (НОх) в осуществлении защитной реакции клетки на воздействие повреждающих агентов. Основной задачей НОх является поддержание физиологического уровня гема в клетке. Существует три изоформы белка: НОх-1, НОх-2, НОх-3. Непосредственно сама гемоксигеназа, а также ее продукты обладают вазодилатирующим антиоксидантным свойством. Кроме того, известна опосредованная роль НОх в ингибировании воспалительного процесса [43].

Одним из важнейших механизмов адаптации является перекрестная адаптация. То есть адаптируя организм к одному виду сигнала, можно индуцировать синтез многих защитных белков, характерных для другого вида сигнала (ишемия, физическая нагрузка, стресс и др.). Это связано с тем, что компенсация прямого или опосредованного АФК-сигнала идет по одним и тем же путям внутриклеточной сигнализации [72]. Описанные экспериментально полученные факты во многом объясняют позитивные клинические эффекты адаптации пациентов к интервальной гипоксии.

Важным вопросом является то, насколько безопасным может быть усиление АФК-сигнала в процессе адаптации к ИГТ. Любой внешний или внутренний повреждающий фактор, вызывающий повышенную продукцию АФК, сопровождается ответом антиоксидантной системы. Основными компонентами антиоксидантной защиты являются:

а) ферменты антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП));

б) эндогенные низкомолекулярные антиоксиданты (фенольные антиоксиданты, каротиноиды, липоевая кислота, N-ацетилцистеин, мелатонин, витамины А, С, Е, серосодержащие соединения);

в) экзогенные антиоксиданты (витамины С, Е, А, Р и их предшественники, аскорбиновая кислота,  $\alpha$ -токоферол,  $\beta$ -каротин, флавоноиды, рутин, а также ионы, входящие в состав антиоксидантных ферментов, например селен).

Ферменты антиоксидантной защиты, эндогенные низкомолекулярные соединения предназначены для нейтрализации избыточного образования свободных радикалов. СОД катализирует дисмутацию супероксидного анион-радикала  $O_2^-$  в кислород и пероксид водорода, каталаза принимает участие в нейтрализации перекиси водорода, глутатионпероксидазы осуществляют удаление органических перекисей.

Эндогенные низкомолекулярные компоненты антиоксидантной защиты, помимо нейтрализации свободных радикалов, стабилизируют активность СОД, ГП при избыточной продукции АФК, способной нарушить работу СОД и ГП. Каталитическая активность этих компонентов контролирует уровень образования свободных радикалов. В этом случае речь идет о равновесии прооксидантной и антиоксидантной систем [67]. Таким образом, наличие баланса между прооксидантами и антиоксидантами препятствует повреждающему действию АФК.

Ответ клетки на АФК-сигнал реализуется несколькими путями и зависит от исходного состояния организма и интенсивности поступившего сигнала. В любом случае наблюдается синтез защитных белков, но в итоге может быть достигнута компенсация, т.е. возврат к исходному состоянию равновесия, либо декомпенсация, когда уровня синтезируемых защитных белков недостаточно для компенсации АФК-сигнала [12]. Если же синтез защитных систем будет своевременно достаточно увеличен (при помощи повышения интенсив-

ности АФК-сигнала), то возможно формирование устойчивости, повышение защиты клетки к повреждающему воздействию. При длительной адаптации может наблюдаться прекращение синтеза защитных белков и возврат их к исходному уровню. На начальной стадии происходит активация синтеза защитных белков с целью компенсации АФК-сигнала, на более поздней стадии адаптации наблюдается изменение направления функционирования клетки – синтез новых изоформ структурных и функциональных белков, устойчивых к воздействию внешнего фактора (стадия устойчивой адаптации) [1].

Считается, что чем более полно происходит нормализация уровня защитных систем, тем выше устойчивость клеточных структур к повреждающим факторам. Важно отметить, что для реализации защитного эффекта необходима дозированность окислительного стресса во избежание истощения резерва защитных систем и срыва адаптации [18].

Таким образом, интервальность, дозированность и длительность воздействия ИГТ позволяют вызвать адекватную активацию защитных систем и достичь стадии устойчивой адаптации. Умеренное повышение кислорода (30–35 %) в период гипероксии при ИГТ, по сравнению с реоксигенацией (21–24 %) при чередовании гипоксических и нормоксических тренировок, направлено на увеличение интенсивности АФК-сигнала и формирование резистентности клеток к действию АФК-опосредованных повреждающих факторов [51].

**Роль HIF-1 в формировании механизмов адаптации к гипоксии.** Ключевая роль в механизмах клеточной и тканевой адаптации к дефициту кислорода принадлежит фактору транскрипции HIF-1, который является одним из основных медиаторов гомеостаза в тканях человека, подвергающихся воздействию гипоксии. Он участвует практически во всех процессах быстрой экспрессии генов в ответ на низкий уровень кислорода. Наиболее частыми причинами тканевой гипоксии являются воспаление, недостаточное кровообращение или их комбинация [21, 73]. Воспаленные ткани и участки, окружающие злокачественные опухоли, характеризуются гипоксией и низким

содержанием глюкозы. Генерализованное воспаление может привести к сепсису и циркуляторному шоку с развитием острой или хронической гипоксии тканей в различных жизненно важных органах, что сопровождается срочным сигналингом во всех ядерных клетках пораженных органов в организме человека. В условиях гипоксии альфа- и бета-субъединицы HIF-1 образуют активный гетеродимер и управляют транскрипцией более 100 генов, важных для выживания клеток, адаптации, анаэробного метаболизма, иммунных реакций, продукции цитокинов, васкуляризации и общего тканевого гомеостаза. Он также является важным медиатором онкогенеза, легочных и сердечно-сосудистых заболеваний. Детальное изучение функций HIF-1 и фармакологической модуляции его активности может сопровождать эффективный терапевтический подход к этим заболеваниям. HIF-1 играет ключевую роль в развитии физиологических систем в эмбриональном и постнатальном периодах.

В последние десятилетия ведется активное изучение биологических эффектов молекулы HIF-1 $\alpha$  (фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа), что обусловлено его ключевой ролью в механизмах клеточной и тканевой адаптации к дефициту кислорода и ишемии [26, 40, 74].

Однако, несмотря на традиционные представления о природе сигнального механизма HIF-1 $\alpha$ , базирующегося на кислород-дефицитной аккумуляции, получены данные и об альтернативных механизмах его активации. Это позволило не только пересмотреть отношение к регуляторным гипоксическим механизмам HIF-1 $\alpha$ , но и определить его роль в качестве мишени для потенцирования защитных эффектов от нескольких адаптогенных сигналов. Разработка новых методов и средств увеличения устойчивости органов и тканей к гипоксии/ишемии с определением роли HIF-1 $\alpha$  является перспективным направлением. Концентрация и стабильность HIF-1 $\alpha$ , активность транскрипции прямо зависят от уровня кислорода в клетке [74].

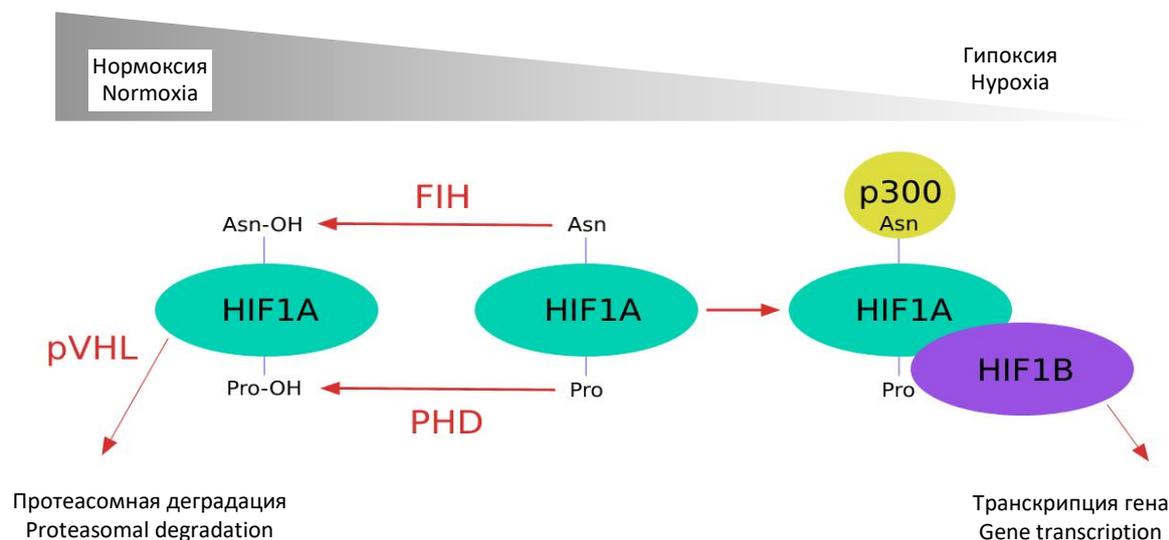
HIF представляет собой гетеродимерный фактор транскрипции, состоящий из консти-

тутивно экспрессируемой  $\beta$ -субъединицы (HIF-1 $\beta$ ) и  $\alpha$ -субъединицы (представленной в виде изоформ HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ ).

Когда уровень кислорода не снижен, HIF- $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  подвергаются срочной протеасомной деградации, включающей два этапа гидроксилирования (рис. 1).

На первом этапе реакции фактор, ингибирующий HIF (FIH), гидроксилирует остаток аспарагина в С-концевом домене активации (CAD) HIF [75]. Этот этап предотвращает связывание коактиватора и тем самым функционально ингибирует активность HIF.

Вторая стадия гидроксилирования обеспечивается группой ферментов, которые функционируют как пролилгидроксилазы PHD1, PHD2 или PHD3, маркирующие остатки пролина для убиквитинирования [57, 76]. PHD гидроксилируют консервативные остатки пролина в N-концевом домене активации белка HIF-1 $\alpha$  или HIF-2 $\alpha$ . Эта стадия гидроксилирования облегчает связывание продукта гена фон Гиппеля-Линдау (VHL), тем самым способствуя распознаванию убиквитином и последующей протеасомной деградации HIF-1 $\alpha$  или HIF-2 $\alpha$  [75].



**Рис. 1.** Кислородзависимый путь регуляции факторов HIF.

В условиях нормоксии (левая часть схемы) гидроксилазы инактивируют HIF-1 $\alpha$ -субъединицы. FIH гидроксилирует остаток аспарагина в карбоксиконцевом домене активации (CAD), предотвращая рекрутирование коактиватора (p300). PHD гидроксилируют остатки пролина в N-концевом домене активации (в домене кислородзависимой деградации), способствуя зависимому от pVHL убиквитинированию и протеасомной деградации. При гипоксии PHDs и FIH ингибируются, а коактиватор p300 рекрутируется на HIF-1 $\alpha$ -субъединицу, которая образует гетеродимер с HIF-1 $\beta$ , комплекс является транскрипционно активным

**Fig. 1.** Oxygen-dependent pathway for HIF regulation.

Under normoxia (left), hydroxylases inactivate HIF-1 $\alpha$  subunits. FIH hydroxylates asparagine residue in the carboxy-terminal activation domain, preventing coactivator recruitment (p300). PHDs hydroxylate proline residues in N-terminal activation domain (oxygen-dependent degradation domain), contributing to pVHL-dependent ubiquitination and proteasome degradation. Under hypoxia, PHDs and FIH are inhibited, and p300 coactivator is recruited to HIF-1 $\alpha$  subunit, which forms a heterodimer with HIF-1 $\beta$ . The complex is transcriptionally active

Избыток АФК при гипоксии ингибирует PDH, тем самым препятствуя расщеплению HIF-1 $\alpha$  [77]. Стабилизация и накопление HIF-1 приводят к активации транскрипции некоторых белков, направленной на сохранение клеточной функциональной активности в условиях гипоксии. К ним относятся гликолитические ферменты (альдолаза, пируваткиназа, лактатдегидрогеназа и др.) [78], мембранные переносчики глюкозы и лактата, регуляторы клеточной дифференцировки, метаболизма жиров и углеводов (PPARGC1A), клеточного апоптоза и аутофагии (BNIP3) [57], эритропоэтин [79], фактор роста эндотелия сосудов VEGF и др. [80].

HIF-1 $\alpha$  индуцирует биосинтез киназы пируватдегидрогеназы-1, которая путем фосфорилирования ингибирует пируватдегидрогеназу и тем самым препятствует поступлению коэнзима А в цикл трикарбоновых кислот. Это приводит к уменьшению потребления кислорода митохондриями и поддержанию его внутриклеточного уровня [81]. Когда острая гипоксия сменяется хронической, экспрессия HIF-1 $\alpha$  постепенно уменьшается и активность пируватдегидрогеназы восстанавливается. С этим связана эффективность регулярных физических тренировок для уменьшения продукции лактата в скелетных мышцах и увеличения их устойчивости к повышению нагрузки [82]. HIF-1 $\alpha$  на уровне транскрипции запускает перестройку цитохром С-оксидазы, в результате чего расход кислорода и образование АФК уменьшаются, а синтез АТФ возрастает [41].

В адаптивных механизмах клеток при гипоксии для поддержания их функциональной активности необходим баланс факторов HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  [83]. Снижение уровня HIF-1 $\alpha$  ведет к накоплению HIF-2 $\alpha$  и СОД, уменьшению клеточного редокс-потенциала, чувствительности рецепторов каротидных телец и нарушению дыхательной функции при кислородном голодании. Снижение синтеза HIF-2 $\alpha$  сопровождается увеличением уровня NADPH и функциональной активности каротидных телец [46].

Поскольку факторам PHD и FIH необходим кислород в качестве кофактора для реак-

ций гидроксирования, то развитие гипоксии будет связано с функциональным ингибированием FIH и PHD [77]. Таким образом, гипоксические состояния связаны с посттрансляционной стабилизацией HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ . Уровни косубстратов и продуктов, таких как 2-оксиглутарат, сукцинат, также могут модулировать активность FIH и PHD [77]. HIF-1 $\alpha$  экспрессируется повсеместно, а экспрессия HIF-2 $\alpha$  ограничена некоторыми тканями (например, эндотелием сосудов). В настоящее время проводятся исследования дифференциальных эффектов HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ , указывающие на то, что специфический ответ, вызванный гипоксией, преимущественно опосредуется либо HIF-1 $\alpha$ , либо HIF-2 $\alpha$  [84]. Например, исследование пациентов с семейным эритроцитозом выявило мутацию в гене HIF-2 $\alpha$  как причину заболевания [85].

После стабилизации HIF-1 $\alpha$ /HIF-2 $\alpha$  и связывания коактиватора  $\alpha$ -субъединица образует гетеродимер с HIF-1 $\beta$ , транслоцируется в ядро и связывается с промоторными областями генов-мишеней HIF. Консенсусной основной последовательностью для HRE является 58-RCGTG-38 (где R представляет собой А или G) [74]. Сайт связывания с HIF-1, присутствующий в HRE, является цис-зоной транскрипционной регуляторной последовательности, которая может быть расположена в 58-фланкирующих, 38-фланкирующих или промежуточных последовательностях генов-мишеней. Наличие интактного сайта связывания HIF-1 необходимо, но недостаточно, чтобы эти элементы опосредовали активацию транскрипции [50].

Зависимое от HIF изменение экспрессии генов участвует во многих адаптивных реакциях на гипоксию, таких как индукция эритропоэтина при анемии или индукция VEGF в гипоксических тканях. Помимо зависимой от гипоксии стабилизации HIF, имеются также примеры независимой от гипоксии стабилизации HIF при воспалительных или инфекционных заболеваниях [86].

Особого внимания заслуживает ключевая роль белка VHL в протеасомной деградации с участием HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ , а также связи онкогенеза с экспрессией HIF. Болезнь фон Гип-

пеля-Линдау (аутосомно-доминантный наследственный раковый синдром) сопровождается наличием у членов семьи мутации, нарушающей либо связывание VHL с HIF-1 $\alpha$ , либо функцию комплекса VHL-убиквитин-Е3-лигаза. Носители гетерозиготного варианта имеют очень высокую предрасположенность к развитию сосудистых опухолей в почках, сетчатке, мозжечке, мозговом веществе надпочечников и поджелудочной железе. В этих опухолях отмечена приобретенная потеря второй VHL-аллели. Также известно, что у половины пациентов со светлоклеточным раком почки обнаруживают биаллельную потерю генов VHL. Из-за снижения/отсутствия синтеза белка VHL конститутивно экспрессируется HIF-1 $\alpha$ , что играет важную роль в патогенезе опухоли [62, 64]. Вовлеченные в адаптацию к гипоксии HIF-зависимые продукты, такие как VEGF, эритропоэтин и TGF, индуцируют выраженную васкуляризацию, изменение внеклеточного матрикса и регуляцию клеточного цикла VHL-ассоциированных опухолей [87].

HIF- $\alpha$  существует в виде множества изоформ: HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$ . HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  вызывают синтез одних и тех же белков. На сегодня известно более 100 белков, индуцируемых HIF-1 $\alpha$  и участвующих в регуляции энергетического обмена, обмена железа и гемсодержащих белков, поддержании антиоксидантной системы (КАТ, СОД, ГП, белки теплового шока), ангиогенеза (VEGF), ингибировании апоптоза (ингибиторы Bcl-2, активатор Вах) [72, 84, 88, 89].

Фактор HIF-1 играет важную роль в клеточном ответе на изменение кислородного гомеостаза [26, 37, 45, 74, 84]. По разным оценкам, HIF-1 регулирует транскрипцию 1–2 % всех генов. Количество установленных генов-мишеней, активируемых HIF-1, продолжает увеличиваться и включает в себя гены, участвующие в ангиогенезе [49], энергетическом метаболизме [22, 81], эритропоэзе [78, 79], клеточной пролиферации [90], ремоделировании сосудов и вазомоторных реакциях [5, 55].

Наряду с классическим путем активации HIF-1, обусловленным воздействием гипоксии и процессом накопления HIF-1 $\alpha$ , существует целый ряд альтернативных (неканони-

ческих) механизмов. Эти сигнальные механизмы затрагивают практически все этапы регуляции активности фактора HIF-1 и его альфа-субъединицы: экспрессию, синтез, трансактивацию, накопление и деградацию. Так, синтез HIF-1 $\alpha$  может реализовываться через O<sub>2</sub>-независимые механизмы посредством реакций, контролируемых системами MAPK (mitogen activated proteinkinase) и PI3K (phosphoinositide 3-kinases), имеющих большое значение в процессах роста, пролиферации и дифференцировки [57, 84]. HIF-1 $\alpha$  может активироваться некоторыми переходными металлами (Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>) и хелатированием железа. Также известно, что повышение транскрипционной активности HIF-1 наблюдается под действием оксида азота (II), цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 и ангиотензина [75].

При этом известно, что хелаторы железа, индуцирующие экспрессию HIF-1 $\alpha$  подобно гипоксии, предотвращают и его убиквитинирование [12, 78]. Доказано, что эти препараты нарушают ассоциацию VHL и HIF-1 $\alpha$ , тогда как эти белки остаются связанными в клетках, подверженных гипоксии [4].

В последнее время появились доказательства существования неканонического пути деградации HIF-1, который зависит от шаперон-опосредованной лизосомальной аутофагии [89, 90]. Показано, что применение ингибиторов лизосомальной деградации в модели *in vitro* приводит к повышению уровня HIF-1 $\alpha$  и активности HIF-1, а использование активаторов шаперон-опосредованной аутофагии производит противоположный эффект. При этом HSP70 (белок теплового шока 70) и LAMP2 (лизосомально-ассоциированный мембранный белок 2) аналогичным образом влияют на активность HIF-1, выступая основными компонентами механизма лизосомальной аутофагии. Транскрипционный фактор EB (TFEB) – главный регулятор лизосомального биогенеза – также ингибирует HIF-1. Таким образом, модуляция активности лизосомальной аутофагии играет существенную роль в активации HIF-1 по независимому от кислорода пути.

Кроме того, активированный HIF-1 оказывает провоспалительное и антимикробное действие посредством модуляции клеточного

иммунного ответа, проявляет проапоптотические эффекты, регулирует эмбриональное развитие через повышение экспрессии VEGF [63, 75, 88]. При нормоксии  $Fe^{2+}$ -содержащие пролилгидроксилазы подвергают субъединицу HIF-1 $\alpha$  процессу гидроксирования. Доказано, что изоформа HIF-1 $\alpha$  наиболее активна при острой, кратковременной (2–24 ч) выраженной (менее 0,1 %  $O_2$ ) гипоксии или аноксии, в то время как HIF-2 $\alpha$  опосредует адаптацию к умеренной (менее 5 %  $O_2$ ) хронической гипоксии [83].

Фактор транскрипции AP-1 (белки Fos- и Jun-семейств) играет основную роль в регуляции активности значительного числа генов, которые участвуют в воспалении и иммунном ответе.

Таким образом, в результате запуска редокс-сигнализации и происходит АФК-индуцированная активация ядерных факторов транскрипции, которые, как правило, находятся в неактивном состоянии.

Наиболее значимыми в защите клеток от патологических факторов различной природы считаются NF $\kappa$ B, AP-1, HIF. Активируясь, они запускают экспрессию большого числа генов, обеспечивающих устойчивость клеток к стрессорным воздействиям и контроль процессов неспецифического и адаптивного иммунитета [66, 72, 91].

**Роль сигнальных эффектов аденозина в адаптации к гипоксии.** Важным механизмом действия HIF является увеличение внеклеточных сигнальных эффектов аденозина и защита тканей от гипоксии, ишемии и воспаления. Исследования с использованием фармакологических подходов, изучающие внеклеточную передачу сигналов аденозина, указывают на участие этого пути в ослаблении воспаления, связанного с гипоксией [39, 92]. Гипоксия и воспаление являются взаимосвязанными патологическими процессами. Активный воспалительный процесс потребляет большое количество кислорода. Например, полиморфноядерные нейтрофилы при активации, потребляя большое количество кислорода, могут вызывать гипоксию в окружающих соединительнотканых или эпителиальных клетках. Другие воспалительные клетки,

такие как естественные клетки-киллеры, эозинофилы, макрофаги или Т-клетки, способствуют формированию метаболической среды в воспалительных или инфекционных очагах [23, 68]. Кроме того, изменения специфических метаболитов (например, накопление сукцината) могут дополнительно формировать гипоксическую микросреду и способствовать перепрограммированию транскрипции [93]. Во многих исследованиях установлено, что при индуцированном гипоксией воспалении (воспалительной гипоксии) повышены внеклеточные уровни аденозина [94]. В свою очередь вовлечение внеклеточной передачи сигналов аденозина приводит к ослаблению воспаления, вызванного гипоксией [95]. Аденозин является частью группы пуринов, которые определяются как гетероциклические ароматические молекулы, состоящие из аденина и гуанина, и представляют собой важный строительный материал для генов и часть биологической энергии. Аденозин играет роль сигнальной молекулы благодаря активации четырех рецепторов: Adora1, Adora2a, Adora2b, Adora3. Эти рецепторы, связанные с G-белком, выполняют множество биологических функций. Например, активация Adora1 замедляет частоту сердечных сокращений, что позволяет использовать инъекции аденозина для лечения суправентрикулярной тахикардии. Adora2a экспрессируется на иммунных клетках, таких как полиморфноядерные нейтрофилы и Т-клетки, и ослабляет реакцию воспаления. Adora3 участвует в активации тучных клеток и патогенезе астматических заболеваний дыхательных путей. В отличие от трех других аденозиновых рецепторов, Adora2b является уникальным по своей роли в адаптации к гипоксии и считается сигналом безопасности во время гипоксии, связанной с воспалением [91, 95]. Две особенности делают Adora2b подходящим для адаптации к гипоксии. Во-первых, Adora2b транскрипционно индуцируется фактором HIF-1 $\alpha$ , поэтому уровни Adora2b являются самыми высокими во время гипоксии или воспалительных состояний [94]. Во-вторых, этому рецептору для активации необходимы высокие концентрации аденозина. Высокие концентрации внеклеточ-

ного аденозина присутствуют при гипоксии и воспалении, что создает условия для активации рецептора Adora2b [95]. Вызванное гипоксией увеличение внеклеточного аденозина считается эндогенным механизмом обратной связи, способствующим адаптации к гипоксии [91].

Кратковременная активация рецепторов Adora2b уменьшает воспаление. Благодаря широкому распространению в организме Adora2b активирует защиту тканей и клеток от гипоксии и ишемии. Однако чрезмерное количество Adora2b при хронических заболеваниях оказывает патогенное действие, регулируя дифференцировку миофибробластов и поляризацию макрофагов, что приводит к прогрессированию фиброза.

Пуриновые нуклеотиды и нуклеозиды участвуют в различных физиологических и патологических механизмах. Нарушение пуринергической регуляции способствует развитию различных хронических заболеваний дыхательной системы, сердца, почек и др. [95].

В последние годы исследования, посвященные роли аденозина и его рецепторов в патогенезе хронических заболеваний, сделали их ценной мишенью для лекарственных средств. Рецепторы Adora2b являются парадоксальными модуляторами воспаления, которые демонстрируют как противовоспалительные, так и провоспалительные эффекты, что зависит от срока действия и концентрации.

Изучение роли сигнальных путей аденозиновой регуляции предоставит новую и важную информацию о потенциальной роли аденозина и его рецепторов.

Анализ данных современной литературы свидетельствует о существовании многоуровневых физиологических механизмов поддержания газового состава крови. Трактовка установленных фактов о молекулярно-клеточной регуляции кислородного гомеостаза не позволяет однозначно судить о протективных и повреждающих эффектах различных типов гипоксии, что требует проведения дальнейших исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Вклад авторов**

Концепция: Бондаренко Н.Н., Ряполова Т.Л., Игнатенко Т.С.

Литературный поиск: Хомутов Е.В., Кишеня М.С., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Туманова С.В.

Написание, подготовка первоначального проекта: Хомутов Е.В., Кишеня М.С., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Туманова С.В.

Написание и редактирование текста: Бондаренко Н.Н., Ряполова Т.Л., Игнатенко Т.С.

### **Литература**

1. Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю. Адаптационная медицина: стратегия психофизиологического приспособления человека к критически измененной окружающей среде. Вестник Международной академии наук. Русская секция. 2019; 1: 48–55.
2. Ашагре С.М., Борукаева И.Х. Патофизиологическое обоснование применения интервальной гипокситерапии и энтеральной оксигенотерапии в лечении гипертонической болезни. Современные проблемы науки и образования. 2022; 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31506> (дата обращения: 06.04.2023). DOI: 10.17513/spno.31506.
3. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67 (6): 46–53. DOI: [doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53).
4. Brocherie F., Millet G.P. Hypoxic exercise as an effective nonpharmacological therapeutic intervention. Exp Mol Med. 2020; 52 (3): 529–530.
5. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Паниева Н.Ю. Качество жизни у гипертонивных больных гипотиреозом на фоне разных режимов терапии. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020; 24 (2): 185–188.
6. Millet G.P., Debevec T., Brocherie F., Malatesta D., Girard O. Therapeutic use of exercising in hypoxia: promises and limitations. Front. Physiol. 2016; 7: 224. DOI: 10.3389/fphys.2016.00224.

7. Paul S., Gangwar A., Bhargava K., Khurana P., Ahmad Y. Diagnosis and prophylaxis for high-altitude acclimatization: adherence to molecular rationale to evade high-altitude illnesses. *Life Sci.* 2018; 203: 171–176.
8. Rybnikova E.A., Zenko M.Y., Barysheva V.S., Vetrovoy O. Acclimatization to middle attitude hypoxia masks the symptoms of experimental posttraumatic stress disorder, but does not affect its pathogenetic mechanisms. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020; 168: 614–617. DOI: 10.1007/s10517-020-04763-3.
9. Яцкевич С.Н., Завьялов А.И., Моррисон В.В., Захарова Н.Б. Академик Н.Н. Сиротинин и его научный вклад в развитие отечественной медицины (к 120-летию со дня рождения). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016; 12 (4): 627–632.
10. Chavala A. A journey between high altitude hypoxia and critical patient hypoxia: what can it teach us about compression and the management of critical disease? *Med. Intensiva.* 2018; 42 (6): 380–390.
11. Serebrovska Z.O., Xi L., Tumanovska L.V., Shysh A.M., Goncharov S.V., Khetsuriani M., Kozak T.O., Pashevin D.A., Dosenko V.E., Virko S.V., Kholin V.A., Grib O.N., Utko N.A., Egorov E., Polischuk A.O., Serebrovska T.V. Response of circulating inflammatory markers to intermittent hypoxia-hyperoxia training in healthy elderly people and patients with mild cognitive impairment. *Life.* 2022; 12: 432. DOI: doi.org/10.3390.
12. Chen P.S., Chiu W.T., Hsu P.L., Lin S.C., Peng I.C., Wang C.Y., Tsai S.J. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J. Biomed. Sci.* 2020; 27 (63): 1–19.
13. Li Y., Li J., Atakan M.M., Wang Z., Hu Y., Nazif M., Zarekookandeh N., Ye H.Z., Kuang J., Ferri A., Petersen A., Garnham A., Bishop D.J., Girard O., Huang Y., Yan X. Methods to match high intensity interval exercise intensity in hypoxia and normoxia – a pilot study. *J. Exerc. Sci. Fit.* 2022; 20 (1): 70–76. DOI: 10.1016/j.jesf.2021.12.003.
14. Allsopp G.L., Hoffmann S.M., Feros S.A., Pasco J.A., Russell A.P., Wright C.R. The effect of normobaric hypoxia on resistance training adaptations in older adults. *J. Strength. Cond. Res.* 2022; 36 (8): 2306–2312.
15. Burtscher M., Gatterer H., Szubski C., Pierantozzi E., Faulhaber M. Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD. *Sleep Breath.* 2010; 14: 209–220. DOI: 10.1007/s11325-009-0289-8.
16. Glazachev O.S., Kryzhanovskaya S.Y., Zapara M.A., Dudnik E.N., Samartseva V.G., Susta D. Safety and efficacy of intermittent hypoxia conditioning as a new rehabilitation/ secondary prevention strategy for patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Cardiol. Rev.* 2021; 17 (6): e051121193317. DOI: 10.2174/1573403X17666210514005235.
17. Hein M., Chobanyan-Jurgens K., Tegtbur U., Engeli S., Jordan J., Haufe S. Effect of normobaric hypoxic exercise on blood pressure in old individuals. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2021; 121 (3): 817–825.
18. Игнатенко Г.А. Современные возможности адаптационной медицины. *Клиническая медицина.* 2008; 11. URL: <http://www.health-ua.com/articles/2798.html> (дата обращения: 06.04.2023).
19. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* 2021; 6 (4): 73–80.
20. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Игнатенко Т.С., Капанадзе Г.Д. Влияние гипокситерапии на содержание аутоантител к антигенам щитовидной железы у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2022; 27 (3): 46–51.
21. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Сочилин А.В., Гончаров А.Н., Субботина Е.А. Влияние гипокситерапии на респираторные расстройства у гипертензивных больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких в период их реабилитации. *Университетская клиника.* 2023; 4 (45): 12–18.
22. Gangwar A., Paul S., Ahmad Y., Bhargava K. Intermittent hypoxia modulates redox homeostasis, lipid metabolism associated inflammatory processes and redox post-translational modifications: benefits at high altitude. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 7899. DOI: doi.org/10.1038/s41598-020-64848-x.
23. Lee K., Staples K.J., Spalluto C.M., Watson A., Wilkinson T.M. Influence of hypoxia on the epithelial-pathogen interactions in the lung: implications for respiratory disease. *Front. Immunol.* 2021; 12: 653969. DOI: org/10.3389/fimmu.2021.653969.
24. Wang H., Shi X., Schenck H., Hall J.R., Ross S.E., Kline G.P., Chen S., Mallet R.T., Chen P. Intermittent hypoxia training for treating mild cognitive impairment: a pilot study. *Am. J. Alzheimers. Dis. Other. Demen.* 2020; 35: 1533317519896725. DOI: 10.1177/1533317519896725.

25. Zhang Y., Geng X., Tan Y., Li Q., Xu C., Xu J., Hao L., Zeng Z., Luo X., Liu F., Wang H. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed. Pharmacother.* 2020; 127: 110195. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110195.
26. Alexander-Shani R., Mreisat A., Smeir E., Gerstenblith G., Stern M.D., Horowitz M. Long-term HIF-1 $\alpha$  transcriptional activation is essential for heat-acclimation-mediated cross tolerance: mitochondrial target genes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017; 312 (5): R753–R762. DOI: 10.1152/ajpregu.00461.2016.
27. Richalet J.-P. The invention of hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2021; 130: 1573–1582. DOI: 10.1152/jappphysiol.00936.2020.
28. Лутвицкий П.Ф. Патогизиология. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 496.
29. Smith K.A., Waypa G.B., Schumacker P.T. Redox signaling during hypoxia in mammalian cells. *Redox Biol.* 2017; 13: 228–234. DOI: 10.1016/j.redox.2017.05.020.
30. Adam-Vizi V., Chinopoulos C. Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species. *Trends Pharmacol. Sci.* 2006; 27 (12): 639–645. DOI: 10.1016/j.tips.2006.10.005.
31. Balaban R.S. Modeling mitochondrial function. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006; 291 (6): 1107–1113. DOI: org/10.1152/ajpcell.00223.2006.
32. Hansen J.M., Go Y.M., Jones D.P. Nuclear and mitochondrial compartmentation of oxidative stress and redox signaling. *An. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2006; 46: 215–234. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141122.
33. Soares R.O.S., Losada D.M., Jordani M.C., Evora P., Castro-E-Silva' O. Ischemia/reperfusion injury revisited: an overview of the latest pharmacological strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (20): 5034. DOI: 10.3390/ijms20205034.
34. Timon R., Martinez-Guardado I., Brocherie F. Effects of Intermittent Normobaric Hypoxia on Health-Related Outcomes in Healthy Older Adults: A Systematic Review. *Sports Medicine-Open.* 2023; 9: 19. DOI: org/10.1186/s40798-023-00560-0.
35. Verges S., Bachasson D., Wuyam B. Effect of acute hypoxia on respiratory muscle fatigue in healthy humans. *Resp. Res.* 2010; 11: 109. DOI: doi.org/10.1186/1465-9921-11-109.
36. Бурых Э.А., Паршукова О.И. Физиологические и биохимические индикаторы стресс-реакции организма человека в динамике нормобарической гипоксии. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2023; 1: 104–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-104-113.
37. Nakayama K., Kataoka N. Regulation of Gene Expression under Hypoxic Conditions. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (13): 3278. DOI: 10.3390/ijms20133278.
38. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Игнатенко Т.С., Паниева Н.Ю. Динамика клинико-лабораторных проявлений тиреоидного синдрома у гипертензивных больных первичным гипотиреозом на фоне лечения. *Университетская клиника.* 2020; 2 (35): 25–32. DOI: doi.org/10.26435/uc.v0i2(35).533.
39. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. *Ч. I. Архив патологии.* 2021; 83 (2): 52–61. DOI: doi.org/10.17116/patol20218302152.
40. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН; 2019. 215.
41. Guo R., Gu J., Zong S., Wu M., Yang M. Structure and mechanism of mitochondrial electron transport chain. *Biomed. J.* 2018; 41 (1): 9–20. DOI: doi.org/10.1016/j.bj.2017.12.001.
42. Berger M.M., Grocott M.P.W. Facing acute hypoxia: from the mountains to critical care medicine. *Br J. Anaesth.* 2017; 118 (3): 283–286. DOI: doi.org/10.1093/bja/aew407.
43. Zheng L., Kelly C.J., Colgan S.P. Physiologic hypoxia and oxygen homeostasis in the healthy intestine. A review in the theme: cellular responses to hypoxia. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2015; 309 (6): 350–360. DOI: doi.org/10.1152/ajpcell.00191.2015.
44. Bonanno F.G. Management of hemorrhagic shock: physiology approach, timing and strategies. *J. Clin. Med.* 2022; 12 (1): 260. DOI: 10.3390/jcm12010260.
45. Sepelrvand N., Ezekowitz J.A. Oxygen therapy in patients with acute heart failure: friend or foe? *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (10): 783–790. DOI: doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.026.
46. Duan E.H., Adhikari N.K.J., D'Aragnon F., Cook D.J., Mehta S., Alhazzani W., Goligher E., Charbonney E., Arabi Y.M., Karachi T., Turgeon A.F., Hand L., Zhou Q., Austin P., Friedrich J. Management of acute respiratory distress syndrome and refractory hypoxemia. A Multicenter Observational Study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (12): 1818–1826. DOI: doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-1042OC.

47. Hoiland R.L., Bain A.R., Rieger M.G., Bailey D.M., Ainslie P.N. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016; 310 (5): 398–413. DOI: doi.org/10.1152/ajpregu.00270.2015.
48. Barnes L.A., Mesarwi O.A., Sanchez-Azofra A. The cardiovascular and metabolic effects of chronic hypoxia in animal models: a mini-review. *Front. Physiol.* 2022; 13: 873522. DOI: 10.3389/fphys.2022.873522.
49. Ferns G.A., Heikal L. Hypoxia in atherogenesis. *Angiology.* 2017; 68 (6): 472–493. DOI: 10.1177/0003319716662423.
50. Wong B.W., Marsch E., Treps L., Baes M., Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia. *EMBO J.* 2017; 36 (15): 2187–1203. DOI: doi.org/10.15252/embj.201696150.
51. Abe H., Semba H., Takeda N. The roles of hypoxia signaling in the pathogenesis of cardiovascular D+dis-eases. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017; 24 (9): 884–894. DOI: doi.org/10.5551/jat.RV17009.
52. Allwood M.A., Edgett B.A., Eadie A.L., Huber J.S., Romanova N., Millar P.J., Brunt K.R., Simpson J.A. Moderate and severe hypoxia elicit divergent effects on cardiovascular function and physiological rhythms. *J. Physiol.* 2018; 596 (15): 3391–3410. DOI: doi.org/10.1113/JP275945.
53. Fu Q., Colgan S.P., Shelley C.S. Hypoxia: the force that drives chronic kidney disease. *Clin Med Res.* 2016; 14 (1): 15–39. DOI: doi.org/10.3121/cmr.2015.1282.
54. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Перекрестная адаптация: от Ф.З. Меерсона до наших дней. Ч. 1. Адаптация, перекрестная адаптация и перекрестная сенсбилизация. *Успехи физиологических наук.* 2019; 50: 3–13.
55. Jurcau A., Ardelean A.I. Oxidative stress in ischemia/reperfusion injuries following acute ischemic stroke. *Biomedicines.* 2022; 10 (3): 574. DOI: 10.3390/biomedicines10030574.
56. Bourdier G., D'etrain M., Bouyon S., Lemari'e E., Brasseur S., Doutreleau S., P'epin J.L., Godin-Ribuot D., Belaidi E., Arnaud C. Intermittent hypoxia triggers early cardiac remodeling and contractile dysfunction in the time-course of ischemic cardiomyopathy in rats. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (16): e016369. DOI: 10.1161.
57. Nagao A., Kobayashi M., Koyasu S., Chow C.C.T., Harada H. HIF-1-dependent reprogramming of glucose metabolic pathway of cancer cells and its therapeutic significance. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (2): 238. DOI: doi.org/10.3390/ijms20020238.
58. Zembron-Lacny A., Tylutka A., Wacka E., Wawrzyniak-Gramacka E., Hiczkiewicz D., Kasperska A. Intermittent hypoxic exposure reduces endothelial dysfunction. *Biomed Res. Int.* 2020; 2020: 6479630. DOI: 10.1155/2020/6479630.
59. Podkalicka P., Stępniewski J., Mucha O., Kachamakova-Trojanowska N., Dulak J., Łoboda A. Hypoxia as a Driving Force of Pluripotent Stem Cell Reprogramming and Differentiation to Endothelial Cells. *Biomolecules.* 2020; 10 (12): 1614. DOI: 10.3390/biom10121614.
60. Kanatous S.B., Mammen P.P., Rosenberg P.B., Martin C.M., White M.D., Dimaio J.M., Huang G., Muallem S., Garry D.J. Hypoxia reprograms calcium signaling and regulates myoglobin expression. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2009; 296 (3): 393–402. DOI: doi.org/10.1152/ajpcell.00428.2008.
61. Cowburn A.S., Macias D., Summers C., Chilvers E.R., Johnson R.S. Cardiovascular adaptation to hypoxia and the role of peripheral resistance. *Elife.* 2017; 6: e28755. DOI: doi.org/10.7554/eLife.28755.
62. Belisario D.C., Kopecka J., Pasino M., Akman M., Smaele E.D., Donadelli M., Riganti C. Hypoxia dictates metabolic rewiring of tumors: implications for chemoresistance. *Cells.* 2020; 9: 2598. DOI: 10.3390/cells9122598.
63. Jun J.C., Rathore A., Younas H., Gilkes D., Polotsky V.Y. Hypoxia-Inducible Factors and Cancer. *Curr. Sleep. Med. Rep.* 2017; 3 (1): 1–10. DOI: doi.org/10.1007/s40675-017-0062-7.
64. Camuzi D., de Amorim I.S.S., Ribeiro Pinto L.F., Oliveira Trivilin L., Mencalha A.L., Soares Lima S.C. Regulation is in the air: the relationship between hypoxia and epigenetics in cancer. *Cells.* 2019; 8 (4): 300. DOI: doi.org/10.3390/cells8040300.
65. Glazachev O.S., Kryzhanovskaya S.Y., Zapara M.A., Dudnik E.N., Samartseva V.G., Susta D. Safety and efficacy of intermittent hypoxia conditioning as a new rehabilitation / secondary prevention strategy for patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Cardiol. Rev.* 2021; 17 (6): e051121193317. DOI: 10.2174/1573403X17666210514005235.
66. Pham K., Parikh K., Heinrich E.C. Hypoxia and inflammation: insights from high-altitude physiology. *Front. Physiol.* 2021; 12: 676782. DOI: 10.3389/fphys.2021.676782.

67. Santocildes G., Viscor G., Pagès T., Ramos-Romero S., Torres J.L., Torrella J.R. Physiological effects of intermittent passive exposure to hypobaric hypoxia and cold in rats. *Front. Physiol.* 2021; 12: 673095. DOI: 10.3389/fphys.2021.673095.
68. Gumbert S.D., Kork F., Jackson M.L., Vanga N., Ghebremichael S.J., Wang C.Y. Perioperative acute kidney injury. *Anesthesiology.* 2020; 132: 180–204. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002968.
69. Pramsohler S., Burtcher M., Faulhaber M., Gatterer H., Rausch L., Eliasson A. Endurance training in normobaric hypoxia imposes less physical stress for geriatric rehabilitation. *Front. Physiol.* 2017; 8: 514. DOI: 10.3389/fphys.2017.00514.
70. Колядич Ж.В., Семеник Т.А., Андрианова Т.Д. Взаимодействие центральных и периферических хеморецепторов в условиях гипоксии и гиперкапнии. *Оториноларингология. Восточн. Европа.* 2013; 12 (3): 63–75.
71. Мурач Е.И., Баранов И.А., Ерлыкина Е.И. Адаптогенные эффекты композиции дигидрохверцетин-хитозан в условиях моделирования острой гипоксии. *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* 2013; 1566 (9): 280–283.
72. Sazonova T.G., Bolotova A.V., Kostin N.V. Hypoxia-inducible factor (HIF-1 $\alpha$ ), HSPs, antioxidant enzymes and membrane resistance to ROS in endurance exercise performance after adaptive hypoxic preconditioning. *Adaptation biology and medicine.* 2011; 6: 161–179.
73. Loboda A., Jozkowicz A., Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors – similar but not identical. *Mol. Cells.* 2010; 5: 435–442. DOI: 10.1007/s10059-010-0067-2.
74. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012; 148 (3): 399–408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
75. Della Rocca Y., Fonticoli L., Rajan T.S., Trubiani O., Caputi S., Diomede F., Pizzicannella J., Marconi G.D. Hypoxia: molecular pathophysiological mechanisms in human diseases. *J. Physiol. Biochem.* 2022; 78 (4): 739–752. DOI: 10.1007/s13105-022-00912-6.
76. Appelhoff R.J., Tian Y.M., Raval R.R., Turley H., Harris A.L., Pugh C.W., Ratcliffe P.J., Gleadle J.M. Differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (37): 38458–38465. DOI: 10.1074/jbc.M406026200.
77. Masson N., Singleton R.S., Sekirnik R., Trudgian D.C., Ambrose L.J., Miranda M.X., Tian Y.M., Kesler B.M., Schofield C.J., Ratcliffe P.J. The FIH hydroxylase is a cellular peroxide sensor that modulates HIF transcriptional activity. *EMBO Rep.* 2012; 13 (3): 251–257. DOI: doi.org/10.1038/embor.2012.9.
78. Haase V.H. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2010; 299 (1): 1–13. DOI: doi.org/10.1152/ajprenal.00174.2010.
79. Lobigs L.M., Sharpe K., Garvican-Lewis L.A., Gore C.J., Peeling P., Dawson B., Schumacher Y.O. The athlete's hematological response to hypoxia: a meta-analysis on the influence of altitude exposure on key biomarkers of erythropoiesis. *Am. J. Hematol.* 2018; 93 (1): 74–83. DOI: 10.1002/ajh.24941.
80. Papandreou I., Cairns R.A., Fontana L., Lim A.L., Denko N.C. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell. Metab.* 2006; 3 (3): 187–197. DOI: doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.012.
81. Le Moine C.M., Morash A.J., McClelland G.B. Changes in HIF-1 $\alpha$  protein, pyruvate dehydrogenase phosphorylation, and activity with exercise in acute and chronic hypoxia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011; 301 (4): 1098–1104. DOI: doi.org/10.1152/ajpregu.00070.2011.
82. Fukuda R., Zhang H., Kim J.W., Shimoda L., Dang C.V., Semenza G.L. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell.* 2007; 129 (1): 111–122. DOI: doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.047.
83. Drevytska T., Gavenauskas B., Drozdovska S., Nosar V., Dosenko V., Mankovska I. HIF-3 $\alpha$  mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise. *Pathophysiology.* 2012; 19 (3): 205–214. DOI: doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.06.002.
84. Adams J.M., Difazio L.T., Rolandelli R.H., Luján J.J., Haskó G., Csóka B., Selmezy Z., Németh Z.H. HIF-1: a key mediator in hypoxia. *Acta Physiol. Hung.* 2009; 96 (1): 19–28.
85. Percy M.J., Furlow P.W., Lucas G.S., Li X., Lappin T.R., McMullin M.F., Lee F.S. A gain-of-function mutation in the HIF2A gene in familial erythrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (2): 162–168. DOI: 10.1056/NEJMoa073123.
86. Gao R.Y., Wang M., Liu Q., Feng D., Wen Y., Xia Y., Colgan S.P., Eltzschig H.K., Ju C. Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  reprograms liver macrophages to protect against acute liver injury through the production of interleukin-6. *Hepatology.* 2020; 71 (6): 2105–2117. DOI: 10.1002/hep.30954.

87. Shenoy N., Pagliaro L. Sequential pathogenesis of metastatic VHL mutant clear cell renal cell carcinoma: putting it together with a translational perspective. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (9): 1685–1695. DOI: 10.1093/annonc/mdw241.
88. Flora R., Zulkarnain M., Sorena E., Deva I.D.S., Widowati W. Correlation between hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  and vesicular endothelial growth factor in male wistar rat brain tissue after anaerobic exercise. *Trends Med. Res.* 2016; 11: 35–41. DOI: 10.3923/tmr.2016.35.41.
89. Qureshi-Baig K., Kuhn D., Viry E., Pozdeev V.I., Schmitz M., Rodriguez F., Ullmann P., Koncina E., Nurmik M., Frاسquilho S., Nazarov P.V., Zuegel N., Boulmont M., Karapetyan Y., Antunes L., Val D., Mittelbronn M., Janji B., Haan S., Letellier E. Hypoxia-induced autophagy drives colorectal cancer initiation and progression by activating the PRKC/PKC-EZR (ezrin) pathway. *Autophagy.* 2020; 16: 1436–1452. DOI: 10.1080/15548627.2019.1687213.
90. Hubbi M.E., Hu H., Kshitiz Ahmed I., Levchenko A., Semenza G.L. Chaperone-mediated autophagy targets hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) for lysosomal degradation. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (15): 10703–10714. DOI: 10.1074/jbc.M112.414771.
91. Kiers D., Wielockx B., Peters E., van Eijk L.T., Gerretsen J., John A., Janssen E., Groeneveld R., Peters M., Damen L., Meneses A.M., Krüger A., Langereis J.D., Zomer A.L., Blackburn M.R., Joosten L.A., Netea M.G., Riksen N.P., van der Hoeven J.G., Scheffer G.J., Eltzschig H.K., Pickkers P., Cox M. Short-term hypoxia dampens inflammation in vivo via enhanced adenosine release and adenosine 2B receptor stimulation. *EBioMedicine.* 2018; 33: 144–156. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.06.021.
92. Li X., Berg N.K., Mills T., Zhang K., Eltzschig H.K., Yuan X. Adenosine at the interphase of hypoxia and inflammation in lung injury. *Front. Immunol.* 2021; 11: 604944. DOI: 10.3389/fimmu.2020.604944.
93. Vohwinkel C.U., Coit E.J., Burns N., Elajaili H., Hernandez-Saavedra D., Yuan X., Eckle T., Nozik E., Tudor R.M., Eltzschig H.K. Targeting alveolar-specific succinate dehydrogenase A attenuates pulmonary inflammation during acute lung injury. *FASEB J.* 2021; 35 (4): e21468. DOI: 10.1096/fj.202002778R.
94. Wang W., Chen N.Y., Ren D., Davies J., Philip K., Eltzschig H.K., Blackburn M.R., Akkanti B., Karmouty-Quintana H., Weng T. Enhancing extracellular adenosine levels restores barrier function in acute lung injury through expression of focal adhesion proteins. *Front. Mol. Biosci.* 2021; 8: 636678. DOI: 10.3389/fmolb.2021.636678.
95. Effendi W.I., Nagano T. A2B Adenosine receptor in idiopathic pulmonary fibrosis: pursuing proper pit stop to interfere with disease progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (5): 4428. DOI: 10.3390/ijms24054428.

Поступила в редакцию 22.03.2023; принята 24.05.2023.

#### Авторский коллектив

**Бондаренко Надежда Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». 283003, Россия, г. Донецк, пр. Ильича, 16; e-mail: nanibo50@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7452-7006>.

**Хомутов Евгений Владимирович** – кандидат химических наук, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». 283003, Россия, г. Донецк, пр. Ильича, 16; e-mail: cnil@dnmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5621-0304>.

**Ряполова Татьяна Леонидовна** – доктор медицинских наук, профессор, первый проректор, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». 283003, Россия, г. Донецк, пр. Ильича, 16; e-mail: TRyapolova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5081-3745>.

**Кишениа Мария Сергеевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, начальник отдела молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». 283003, Россия, г. Донецк, пр. Ильича, 16; e-mail: maria.kishenya@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7987-4091>.

**Игнатенко Татьяна Степановна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». 283003, Россия, г. Донецк, пр. Ильича, 16; e-mail: gai-1959@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2138-2277>.

**Толстой Виталий Аркадьевич** – кандидат медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». 283003, Россия, г. Донецк, пр. Ильича, 16; e-mail: [tolstoy\\_vitaliy@mail.ru](mailto:tolstoy_vitaliy@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4586-3118>.

**Евтушенко Ирина Станиславовна** – кандидат медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». 283003, Россия, г. Донецк, пр. Ильича, 16; e-mail: [irina\\_evtushenko@mail.ru](mailto:irina_evtushenko@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5989-7891>.

**Туманова Светлана Викторовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии № 2, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». 283003, Россия, г. Донецк, пр. Ильича, 16; e-mail: [sv\\_tumanova@mail.ru](mailto:sv_tumanova@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5316-9813>.

### Образец цитирования

*Бондаренко Н.Н., Хомутов Е.В., Ряполова Т.Л., Кишеня М.С., Игнатенко Т.С., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Туманова С.В.* Молекулярно-клеточные механизмы ответа организма на гипоксию. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 6–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-6-29.

## MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF HYPOXIC RESPONSE

**N.N. Bondarenko, E.V. Khomutov, T.L. Ryapolova, M.S. Kishenya,  
T.S. Ignatenko, V.A. Tolstoy, I.S. Evtushenko, S.V. Tumanova**

Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

*Hypoxia is a typical pathological process characterized by oxygen tissue deficiency with the pathological and protective-compensatory reactions. The article briefly outlines the issues of hypoxia study and interval hypoxic training in clinical and rehabilitation practice while treating various diseases and pathological processes. The authors consider types of physiological and pathological responses to hypoxia, key aspects in the pathogenesis of normo- and hypobaric hypoxia under normal and reduced atmospheric pressure, and stages of hypoxia development. Physiological and biochemical responses to interval hypoxic training are associated with oxidative stress, which develops as a result of an imbalance between the pro- and antioxidant systems, and excessive production of reactive oxygen species. Interval hypoxic training is aimed at adequate activation of defense systems with the formation of stable adaptation to damaging factors. The authors prove the key role of HIF-1 $\alpha$  biological effects in the mechanisms of cellular and tissue adaptation to oxygen deficiency. The authors also analyze the role of adenosine and adenosine receptors in acute and chronic inflammatory diseases associated with tissue hypoxia.*

*Key words:* hypoxia, interval hypoxic training, hypoxia-induced factor, adenosine.

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

### Author contributions

Research concept: Bondarenko N.N., Ryapolova T.L., Ignatenko T.S.

Literary search: Khomutov E.V., Kishenya M.S., Tolstoy V.A., Evtushenko I.S., Tumanova S.V.

Draft preparation and writing: Khomutov E.V., Kishenya M.S., Tolstoy V.A., Evtushenko I.S., Tumanova S.V.

Text writing and editing: Bondarenko N.N., Ryapolova T.L., Ignatenko T.S.

### References

1. Glazachev O.S., Kryzhanovskaya S.Yu. Adaptatsionnaya meditsina: strategiya psikhofiziologicheskogo prispособleniya cheloveka k kriticheski izmenennoy okruzhayushchey srede [Adaptive medicine: psychophysiological adaptation strategy to a critically altered environment]. *Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk. Russkaya sektsiya*. 2019; 1: 48–55 (in Russian).

2. Ashagre S.M., Borukaeva I.Kh. Patofiziologicheskoe obosnovanie primeneniya interval'noy gipoksi-terapii i enteral'noy oksigenoterapii v lechenii gipertonicheskoy bolezni [Pathophysiological substantiation of the use of interval hypoxic therapy and enteral oxygen therapy in the treatment of hypertension]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022; 1. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31506> (accessed: April 06, 2023). DOI: 10.17513/spno.31506.
3. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Vozmozhnosti primeneniya normobaricheskoy gipoksi-terapii v terapevticheskoy i pediatricheskoy praktikakh [Treatment potential of normobaric hypoxic therapy in therapeutic and pediatric practice]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2022; 67 (6): 46–53. DOI: [doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53) (in Russian).
4. Brocherie F., Millet G.P. Hypoxic exercise as an effective nonpharmacological therapeutic intervention. *Exp Mol Med*. 2020; 52 (3): 529–530.
5. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Panieva N.Yu. Kachestvo zhizni u gipertenzivnykh bol'nykh gipotireozom na fone raznykh rezhimov terapii [Quality of life in hypertensive patients with hypothyroidism under different treatment modes]. *Vestnik gigieny i epidemiologii*. 2020; 24 (2): 185–188 (in Russian).
6. Millet G.P., Debevec T., Brocherie F., Malatesta D., Girard O. Therapeutic use of exercising in hypoxia: promises and limitations. *Front. Physiol*. 2016; 7: 224. DOI: 10.3389/fphys.2016.00224.
7. Paul S., Gangwar A., Bhargava K., Khurana P., Ahmad Y. Diagnosis and prophylaxis for high-altitude acclimatization: adherence to molecular rationale to evade high-altitude illnesses. *Life Sci*. 2018; 203: 171–176.
8. Rybnikova E.A., Zenko M.Y., Barysheva V.S., Vetrovoy O. Acclimatization to middle attitude hypoxia masks the symptoms of experimental posttraumatic stress disorder, but does not affect its pathogenetic mechanisms. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2020; 168: 614–617. DOI: 10.1007/s10517-020-04763-3.
9. Yatskevich S.N., Zav'yalov A.I., Morrison V.V., Zakharova N.B. Akademik N.N. Sirotnin i ego nauchnyy vklad v razvitie otechestvennoy meditsiny (k 120-letiyu so dnya rozhdeniya) [Academician N.N. Sirotnin and his scientific contribution to the development of domestic medicine (120<sup>th</sup> anniversary of the birth)]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016; 12 (4): 627–632 (in Russian).
10. Chavala A. A journey between high altitude hypoxia and critical patient hypoxia: what can it teach us about compression and the management of critical disease? *Med. Intensiva*. 2018; 42 (6): 380–390.
11. Serebrovska Z.O., Xi L., Tumanovska L.V., Shysh A.M., Goncharov S.V., Khetsuriani M., Kozak T.O., Pashevin D.A., Dosenko V.E., Virko S.V., Kholin V.A., Grib O.N., Utko N.A., Egorov E., Polischuk A.O., Serebrovska T.V. Response of circulating inflammatory markers to intermittent hypoxia-hyperoxia training in healthy elderly people and patients with mild cognitive impairment. *Life*. 2022; 12: 432. DOI: [doi.org/10.3390](https://doi.org/10.3390).
12. Chen P.S., Chiu W.T., Hsu P.L., Lin S.C., Peng I.C., Wang C.Y., Tsai S.J. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J. Biomed. Sci*. 2020; 27 (63): 1–19.
13. Li Y., Li J., Atakan M.M., Wang Z., Hu Y., Nazif M., Zarekookandeh N., Ye H.Z., Kuang J., Ferri A., Petersen A., Garnham A., Bishop D.J., Girard O., Huang Y., Yan X. Methods to match high intensity interval exercise intensity in hypoxia and normoxia – a pilot study. *J. Exerc. Sci. Fit*. 2022; 20 (1): 70–76. DOI: 10.1016/j.jesf.2021.12.003.
14. Allsopp G.L., Hoffmann S.M., Feros S.A., Pasco J.A., Russell A.P., Wright C.R. The effect of normobaric hypoxia on resistance training adaptations in older adults. *J. Strength. Cond. Res*. 2022; 36 (8): 2306–2312.
15. Burtcher M., Gatterer H., Szubski C., Pierantozzi E., Faulhaber M. Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD. *Sleep Breath*. 2010; 14: 209–220. DOI: 10.1007/s11325-009-0289-8.
16. Glazachev O.S., Kryzhanovskaya S.Y., Zapara M.A., Dudnik E.N., Samartseva V.G., Susta D. Safety and efficacy of intermittent hypoxia conditioning as a new rehabilitation/ secondary prevention strategy for patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Cardiol. Rev*. 2021; 17 (6): e051121193317. DOI: 10.2174/1573403X17666210514005235.
17. Hein M., Chobanyan-Jurgens K., Tegtbur U., Engeli S., Jordan J., Haufe S. Effect of normobaric hypoxic exercise on blood pressure in old individuals. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2021; 121 (3): 817–825.
18. Ignatenko G.A. Sovremennye vozmozhnosti adaptatsionnoy meditsiny [Modern possibilities of adaptive medicine]. *Klinicheskaya meditsina*. 2008; 11. Available at: <http://www.health-ua.com/articles/2798.html> (accessed: April 06, 2023) (in Russian).

19. Ignatenko G.A., Denisova E.M., Sergienko N.V. Gipoksiterapiya kak perspektivnyy metod povysheniya effektivnosti kompleksnogo lecheniya komorbidnoy patologii [Hypoxic therapy as a prospective method of increasing the effectiveness of complex treatment of comorbid pathology]. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy khirurgii*. 2021; 6 (4): 73–80 (in Russian).
20. Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Ignatenko T.S., Kapanadze G.D. Vliyanie gipoksiterapii na sodержanie autoantitel k antigenam shchitovidnoy zhelezy u zhenshchin s autoimmunnym tireoiditom [Influence of hypoxic therapy on the content of autoantibodies to thyroid antigens in women with autoimmune thyroiditis]. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i*. 2022; 27 (3): 46–51 (in Russian).
21. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Sochilin A.V., Goncharov A.N., Subbotina E.A. Vliyanie gipoksiterapii na respiratornye rasstroystva u gipertenzivnykh bol'nykh pylevoy khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v period ikh reabilitatsii [Influence of hypoxic therapy on respiratory disorders in hypertensive patients with dust chronic obstructive pulmonary disease during rehabilitation]. *Universitetskaya klinika*. 2023; 4 (45): 12–18 (in Russian).
22. Gangwar A., Paul S., Ahmad Y., Bhargava K. Intermittent hypoxia modulates redox homeostasis, lipid metabolism associated inflammatory processes and redox post-translational modifications: benefits at high altitude. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 7899. DOI: doi.org/10.1038/s41598-020-64848-x.
23. Lee K., Staples K.J., Spalluto C.M., Watson A., Wilkinson T.M. Influence of hypoxia on the epithelial-pathogen interactions in the lung: implications for respiratory disease. *Front. Immunol*. 2021; 12: 653969. DOI: org/10.3389/fimmu.2021.653969.
24. Wang H., Shi X., Schenck H., Hall J.R., Ross S.E., Kline G.P., Chen S., Mallet R.T., Chen P. Intermittent hypoxia training for treating mild cognitive impairment: a pilot study. *Am. J. Alzheimers. Dis. Other. Demen*. 2020; 35: 1533317519896725. DOI: 10.1177/1533317519896725.
25. Zhang Y., Geng X., Tan Y., Li Q., Xu C., Xu J., Hao L., Zeng Z., Luo X., Liu F., Wang H. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed. Pharmacother*. 2020; 127: 110195. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110195.
26. Alexander-Shani R., Mreisat A., Smeir E., Gerstenblith G., Stern M.D., Horowitz M. Long-term HIF-1 $\alpha$  transcriptional activation is essential for heat-acclimation-mediated cross tolerance: mitochondrial target genes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2017; 312 (5): R753–R762. DOI: 10.1152/ajpregu.00461.2016.
27. Richalet J.-P. The invention of hypoxia. *J. Appl. Physiol*. 2021; 130: 1573–1582. DOI: 10.1152/japplphysiol.00936.2020.
28. Litvitskiy P.F. *Patofiziologiya* [Pathophysiology]. 4-e izd. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 496 (in Russian).
29. Smith K.A., Waypa G.B., Schumacker P.T. Redox signaling during hypoxia in mammalian cells. *Redox Biol*. 2017; 13: 228–234. DOI: 10.1016/j.redox.2017.05.020.
30. Adam-Vizi V., Chinopoulos C. Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species. *Trends Pharmacol. Sci*. 2006; 27 (12): 639–645. DOI: 10.1016/j.tips.2006.10.005.
31. Balaban R.S. Modeling mitochondrial function. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2006; 291 (6): 1107–1113. DOI: org/10.1152/ajpcell.00223.2006.
32. Hansen J.M., Go Y.M., Jones D.P. Nuclear and mitochondrial compartmentation of oxidative stress and redox signaling. *An. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2006; 46: 215–234. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141122.
33. Soares R.O.S., Losada D.M., Jordani M.C., Evora P., Castro-E-Silva O. Ischemia/reperfusion injury revisited: an overview of the latest pharmacological strategies. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20 (20): 5034. DOI: 10.3390/ijms20205034.
34. Timon R., Martinez-Guardado I., Brocherie F. Effects of Intermittent Normobaric Hypoxia on Health-Related Outcomes in Healthy Older Adults: A Systematic Review. *Sports Medicine-Open*. 2023; 9: 19. DOI: org/10.1186/s40798-023-00560-0.
35. Verges S., Bachasson D., Wuyam B. Effect of acute hypoxia on respiratory muscle fatigue in healthy humans. *Resp. Res*. 2010; 11: 109. DOI: doi.org/10.1186/1465-9921-11-109.
36. Burykh E.A., Parshukova O.I. Fiziologicheskie i biokhimicheskie indikatory stress-reaktsii organizma cheloveka v dinamike normobaricheskoy gipoksii [Physiological and biochemical parameters of normobaric hypoxia stress in humans]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 1: 104–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-104-113 (in Russian).

37. Nakayama K., Kataoka N. Regulation of Gene Expression under Hypoxic Conditions. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (13): 3278. DOI: 10.3390/ijms20133278.
38. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Ignatenko T.S., Panieva N.Yu. Dinamika kliniko-laboratornykh proyavleniy tiroidnogo sindroma u gipertenzivnykh bol'nykh pervichnym gipotireozom na fone lecheniya [Dynamics of clinical and laboratory manifestations of thyroid syndrome in hypertensive patients with primary hypothyroidism during treatment]. *Universitetskaya klinika.* 2020; 2 (35): 25–32. DOI: doi.org/10.26435/uc.v0i2(35).533 (in Russian).
39. Prikhod'ko V.A., Selizarova N.O., Okovityy S.V. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya gipoksii i adaptatsii k ney [Molecular mechanisms of hypoxia development and adaptation]. *Ch. I. Arkhiv patologii.* 2021; 83 (2): 52–61. DOI: doi.org/10.17116/patol20218302152 (in Russian).
40. Luk'yanova L.D. *Signal'nye mekhanizmy gipoksii* [Hypoxia signaling mechanisms]. Moscow: RAN; 2019. 215 (in Russian).
41. Guo R., Gu J., Zong S., Wu M., Yang M. Structure and mechanism of mitochondrial electron transport chain. *Biomed. J.* 2018; 41 (1): 9–20. DOI: doi.org/10.1016/j.bj.2017.12.001.
42. Berger M.M., Grocott M.P.W. Facing acute hypoxia: from the mountains to critical care medicine. *Br J. Anaesth.* 2017; 118 (3): 283–286. DOI: doi.org/10.1093/bja/aew407.
43. Zheng L., Kelly C.J., Colgan S.P. Physiologic hypoxia and oxygen homeostasis in the healthy intestine. A review in the theme: cellular responses to hypoxia. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2015; 309 (6): 350–360. DOI: doi.org/10.1152/ajpcell.00191.2015.
44. Bonanno F.G. Management of hemorrhagic shock: physiology approach, timing and strategies. *J. Clin. Med.* 2022; 12 (1): 260. DOI: 10.3390/jcm12010260.
45. Sepel'vand N., Ezekowitz J.A. Oxygen therapy in patients with acute heart failure: friend or foe? *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (10): 783–790. DOI: doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.026.
46. Duan E.H., Adhikari N.K.J., D'Aragon F., Cook D.J., Mehta S., Alhazzani W., Goligher E., Charbonney E., Arabi Y.M., Karachi T., Turgeon A.F., Hand L., Zhou Q., Austin P., Friedrich J. Management of acute respiratory distress syndrome and refractory hypoxemia. A Multicenter Observational Study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (12): 1818–1826. DOI: doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-1042OC.
47. Hoiland R.L., Bain A.R., Rieger M.G., Bailey D.M., Ainslie P.N. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016; 310 (5): 398–413. DOI: doi.org/10.1152/ajpregu.00270.2015.
48. Barnes L.A., Mesarwi O.A., Sanchez-Azofra A. The cardiovascular and metabolic effects of chronic hypoxia in animal models: a mini-review. *Front. Physiol.* 2022; 13: 873522. DOI: 10.3389/fphys.2022.873522.
49. Ferns G.A., Heikal L. Hypoxia in atherogenesis. *Angiology.* 2017; 68 (6): 472–493. DOI: 10.1177/0003319716662423.
50. Wong B.W., Marsch E., Treps L., Baes M., Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia. *EMBO J.* 2017; 36 (15): 2187–2203. DOI: doi.org/10.15252/embj.201696150.
51. Abe H., Semba H., Takeda N. The roles of hypoxia signaling in the pathogenesis of cardiovascular D+ diseases. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017; 24 (9): 884–894. DOI: doi.org/10.5551/jat.RV17009.
52. Allwood M.A., Edgett B.A., Eadie A.L., Huber J.S., Romanova N., Millar P.J., Brunt K.R., Simpson J.A. Moderate and severe hypoxia elicit divergent effects on cardiovascular function and physiological rhythms. *J. Physiol.* 2018; 596 (15): 3391–3410. DOI: doi.org/10.1113/JP275945.
53. Fu Q., Colgan S.P., Shelley C.S. Hypoxia: the force that drives chronic kidney disease. *Clin Med Res.* 2016; 14 (1): 15–39. DOI: doi.org/10.3121/cmr.2015.1282.
54. Zenko M.Y., Rybnikova E.A. Perekrestnaya adaptatsiya: ot F.Z. Meersona do nashih dnei. CH. 1. Adaptatsiya, perekrestnaya adaptatsiya i perekrestnaya sensibilizatsiya [Cross adaptation: from F.Z. Meerson to our days. Part 1. Adaptation, cross adaptation and cross-sensitization]. *Usp. Fiziol. Nauk.* 2019; 50: 3–13. DOI: 10.1134/S0301179819040088.
55. Jurcau A., Ardelean A.I. Oxidative stress in ischemia/reperfusion injuries following acute ischemic stroke. *Biomedicines.* 2022; 10 (3): 574. DOI: 10.3390/biomedicines10030574.
56. Bourdier G., D'etrain M., Bouyon S., Lemari'e E., Brasseur S., Doutreleau S., P'epin J.L., Godin-Ribuot D., Belaidi E., Arnaud C. Intermittent hypoxia triggers early cardiac remodeling and contractile dysfunction in the time-course of ischemic cardiomyopathy in rats. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (16): e016369. DOI: 10.1161.

57. Nagao A., Kobayashi M., Koyasu S., Chow C.C.T., Harada H. HIF-1-dependent reprogramming of glucose metabolic pathway of cancer cells and its therapeutic significance. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (2): 238. DOI: doi.org/10.3390/ijms20020238.
58. Zembron-Lacny A., Tylutka A., Wacka E., Wawrzyniak-Gramacka E., Hiczkiewicz D., Kasperska A. Intermittent hypoxic exposure reduces endothelial dysfunction. *Biomed Res. Int.* 2020; 2020: 6479630. DOI: 10.1155/2020/6479630.
59. Podkalicka P., Stepniewski J., Mucha O., Kachamakova-Trojanowska N., Dulak J., Łoboda A. Hypoxia as a Driving Force of Pluripotent Stem Cell Reprogramming and Differentiation to Endothelial Cells. *Biomolecules.* 2020; 10 (12): 1614. DOI: 10.3390/biom10121614.
60. Kanatous S.B., Mammen P.P., Rosenberg P.B., Martin C.M., White M.D., Dimaio J.M., Huang G., Muallem S., Garry D.J. Hypoxia reprograms calcium signaling and regulates myoglobin expression. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2009; 296 (3): 393–402. DOI: doi.org/10.1152/ajpcell.00428.2008.
61. Cowburn A.S., Macias D., Summers C., Chilvers E.R., Johnson R.S. Cardiovascular adaptation to hypoxia and the role of peripheral resistance. *Elife.* 2017; 6: e28755. DOI: doi.org/10.7554/eLife.28755.
62. Belisario D.C., Kopecka J., Pasino M., Akman M., Smaele E.D., Donadelli M., Riganti C. Hypoxia dictates metabolic rewiring of tumors: implications for chemoresistance. *Cells.* 2020; 9: 2598. DOI: 10.3390/cells9122598.
63. Jun J.C., Rathore A., Younas H., Gilkes D., Polotsky V.Y. Hypoxia-Inducible Factors and Cancer. *Curr. Sleep. Med. Rep.* 2017; 3 (1): 1–10. DOI: doi.org/10.1007/s40675-017-0062-7.
64. Camuzi D., de Amorim I.S.S., Ribeiro Pinto L.F., Oliveira Trivilin L., Mencialha A.L., Soares Lima S.C. Regulation is in the air: the relationship between hypoxia and epigenetics in cancer. *Cells.* 2019; 8 (4): 300. DOI: doi.org/10.3390/cells8040300.
65. Glazachev O.S., Kryzhanovskaya S.Y., Zapara M.A., Dudnik E.N., Samartseva V.G., Susta D. Safety and efficacy of intermittent hypoxia conditioning as a new rehabilitation / secondary prevention strategy for patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Cardiol. Rev.* 2021; 17 (6): e051121193317. DOI: 10.2174/1573403X17666210514005235.
66. Pham K., Parikh K., Heinrich E.C. Hypoxia and inflammation: insights from high-altitude physiology. *Front. Physiol.* 2021; 12: 676782. DOI: 10.3389/fphys.2021.676782.
67. Santocildes G., Viscor G., Pag`es T., Ramos-Romero S., Torres J.L., Torrella J.R. Physiological effects of intermittent passive exposure to hypobaric hypoxia and cold in rats. *Front. Physiol.* 2021; 12: 673095. DOI: 10.3389/fphys.2021.673095.
68. Gumbert S.D., Kork F., Jackson M.L., Vanga, N., Ghebremichael S.J., Wang C.Y. Perioperative acute kidney injury. *Anesthesiology.* 2020; 132: 180–204. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002968.
69. Pramsöhler S., Burtscher M., Faulhaber M., Gatterer H., Rausch L., Eliasson A. Endurance training in normobaric hypoxia imposes less physical stress for geriatric rehabilitation. *Front. Physiol.* 2017; 8: 514. DOI: 10.3389/fphys.2017.00514.
70. Kolyadich Zh.V., Semenik T.A., Andrianova T.D. Vzaimodeystvie tsentral'nykh i perifericheskikh khemoretseptorov v usloviyakh gipoksii i giperkapnii [Interaction of central and peripheral chemoreceptors under hypoxia and hypercapnia]. *Otorinolaringologiya. Vostochn. Evropa.* 2013; 12 (3): 63–75 (in Russian).
71. Murach E.I., Baranov I.A., Erlykina E.I. Adaptogennyye efekty kompozitsii digidrokvvertsetin-khitozan v usloviyakh modelirovaniya ostroy gipoksii [Adaptogenic effects of dihydroquercetin-chitosan under acute simulated hypoxia]. *Byul. eksperim. biol. i meditsiny.* 2013; 156b (9): 280–283 (in Russian).
72. Sazontova T.G., Bolotova A.V., Kostin N.V. Hypoxia-inducible factor (HIF-1 $\alpha$ ), HSPs, antioxidant enzymes and membrane resistance to ROS in endurance exercise performance after adaptive hypoxic preconditioning. *Adaptation biology and medicine.* 2011; 6: 161–179.
73. Łoboda A., Jozkowicz A., Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors – similar but not identical. *Mol. Cells.* 2010; 5: 435–442. DOI: 10.1007/s10059-010-0067-2.
74. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012; 148 (3): 399–408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
75. Della Rocca Y., Fonticoli L., Rajan T.S., Trubiani O., Caputi S., Diomede F., Pizzicannella J., Marconi G.D. Hypoxia: molecular pathophysiological mechanisms in human diseases. *J. Physiol. Biochem.* 2022; 78 (4): 739–752. DOI: 10.1007/s13105-022-00912-6.

76. Appelhoff R.J., Tian Y.M., Raval R.R., Turley H., Harris A.L., Pugh C.W., Ratcliffe P.J., Gleadle J.M. Differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (37): 38458–38465. DOI: 10.1074/jbc.M406026200.
77. Masson N., Singleton R.S., Sekirnik R., Trudgian D.C., Ambrose L.J., Miranda M.X., Tian Y.M., Kessler B.M., Schofield C.J., Ratcliffe P.J. The FIH hydroxylase is a cellular peroxide sensor that modulates HIF transcriptional activity. *EMBO Rep.* 2012; 13 (3): 251–257. DOI: doi.org/10.1038/embor.2012.9.
78. Haase V.H. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2010; 299 (1): 1–13. DOI: doi.org/10.1152/ajprenal.00174.2010.
79. Lobigs L.M., Sharpe K., Garvican-Lewis L.A., Gore C.J., Peeling P., Dawson B., Schumacher Y.O. The athlete's hematological response to hypoxia: a meta-analysis on the influence of altitude exposure on key biomarkers of erythropoiesis. *Am. J. Hematol.* 2018; 93 (1): 74–83. DOI: 10.1002/ajh.24941.
80. Papandreou I., Cairns R.A., Fontana L., Lim A.L., Denko N.C. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell. Metab.* 2006; 3 (3): 187–197. DOI: doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.012.
81. Le Moine C.M., Morash A.J., McClelland G.B. Changes in HIF-1 $\alpha$  protein, pyruvate dehydrogenase phosphorylation, and activity with exercise in acute and chronic hypoxia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011; 301 (4): 1098–1104. DOI: doi.org/10.1152/ajpregu.00070.2011.
82. Fukuda R., Zhang H., Kim J.W., Shimoda L., Dang C.V., Semenza G.L. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell.* 2007; 129 (1): 111–122. DOI: doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.047.
83. Drevytska T., Gavenauskas B., Drozdovska S., Nosar V., Dosenko V., Mankovska I. HIF-3 $\alpha$  mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise. *Pathophysiology.* 2012; 19 (3): 205–214. DOI: doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.06.002.
84. Adams J.M., Difazio L.T., Rolandelli R.H., Luján J.J., Haskó G., Csóka B., Selmečzy Z., Németh Z.H. HIF-1: a key mediator in hypoxia. *Acta Physiol. Hung.* 2009; 96 (1): 19–28.
85. Percy M.J., Furlow P.W., Lucas G.S., Li X., Lappin T.R., McMullin M.F., Lee F.S. A gain-of-function mutation in the HIF2A gene in familial erythrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (2): 162–168. DOI: 10.1056/NEJMoa073123.
86. Gao R.Y., Wang M., Liu Q., Feng D., Wen Y., Xia Y., Colgan S.P., Eltzschig H.K., Ju C. Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  reprograms liver macrophages to protect against acute liver injury through the production of interleukin-6. *Hepatology.* 2020; 71 (6): 2105–2117. DOI: 10.1002/hep.30954.
87. Shenoy N., Pagliaro L. Sequential pathogenesis of metastatic VHL mutant clear cell renal cell carcinoma: putting it together with a translational perspective. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (9): 1685–1695. DOI: 10.1093/annonc/mdw241.
88. Flora R., Zulkarnain M., Sorena E., Deva I.D.S., Widowati W. Correlation between hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  and vesicular endothelial growth factor in male wistar rat brain tissue after anaerobic exercise. *Trends Med. Res.* 2016; 11: 35–41. DOI: 10.3923/tmr.2016.35.41.
89. Qureshi-Baig K., Kuhn D., Viry E., Pozdeev V.I., Schmitz M., Rodriguez F., Ullmann P., Koncina E., Nurmik M., Frascuilho S., Nazarov P.V., Zuegel N., Boulmont M., Karapetyan Y., Antunes L., Val D., Mittelbronn M., Janji B., Haan S., Letellier E. Hypoxia-induced autophagy drives colorectal cancer initiation and progression by activating the PRKC/PKC-EZR (ezrin) pathway. *Autophagy.* 2020; 16: 1436–1452. DOI: 10.1080/15548627.2019.1687213.
90. Hubbi M.E., Hu H., Kshitiz Ahmed I., Levchenko A., Semenza G.L. Chaperone-mediated autophagy targets hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) for lysosomal degradation. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (15): 10703–10714. DOI: 10.1074/jbc.M112.414771.
91. Kiers D., Wielockx B., Peters E., van Eijk L.T., Gerretsen J., John A., Janssen E., Groeneveld R., Peters M., Damen L., Meneses A.M., Krüger A., Langereis J.D., Zomer A.L., Blackburn M.R., Joosten L.A., Netea M.G., Riksen N.P., van der Hoeven J.G., Scheffer G.J., Eltzschig H.K., Pickkers P., Kox M. Short-term hypoxia dampens inflammation in vivo via enhanced adenosine release and adenosine 2B receptor stimulation. *EBioMedicine.* 2018; 33: 144–156. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.06.021.
92. Li X., Berg N.K., Mills T., Zhang K., Eltzschig H.K., Yuan X. Adenosine at the interphase of hypoxia and inflammation in lung injury. *Front. Immunol.* 2021; 11: 604944. DOI: 10.3389/fimmu.2020.604944.
93. Vohwinkel C.U., Coit E.J., Burns N., Elajaili H., Hernandez-Saavedra D., Yuan X., Eckle T., Nozik E., Tudor R.M., Eltzschig H.K. Targeting alveolar-specific succinate dehydrogenase A attenuates pulmonary inflammation during acute lung injury. *FASEB J.* 2021; 35 (4): e21468. DOI: 10.1096/fj.202002778R.

94. Wang W., Chen N.Y., Ren D., Davies J., Philip K., Eltzschig H.K., Blackburn M.R., Akkanti B., Karmouty-Quintana H., Weng T. Enhancing extracellular adenosine levels restores barrier function in acute lung injury through expression of focal adhesion proteins. *Front. Mol. Biosci.* 2021; 8: 636678. DOI: 10.3389/fmolb.2021.636678.
95. Effendi W.I., Nagano T. A2B Adenosine receptor in idiopathic pulmonary fibrosis: pursuing proper pit stop to interfere with disease progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (5): 4428. DOI: 10.3390/ijms24054428.

Received March 22, 2023; accepted April 24, 2023.

### Information about the authors

**Bondarenko Nadezhda Nikolaevna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Human Physiology, Donetsk National Medical University named after M. Gorky. 283003, Russia, Donetsk, Ilyich Ave., 16; e-mail: nanibo50@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7452-7006>.

**Khomutov Evgeniy Vladimirovich**, Candidate of Sciences (Chemistry), Head of the Central Research Laboratory, Donetsk National Medical University named after M. Gorky. 283003, Russia, Donetsk, Ilyich Ave., 16; e-mail: cnil@dnmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5621-0304>.

**Ryapolova Tat'yana Leonidovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, First Vice-Rector, Donetsk National Medical University named after M. Gorky. 283003, Russia, Donetsk, Ilyich Ave., 16; e-mail: TRyapolova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5081-3745>.

**Kishenya Mariya Sergeevna**, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Head of the Department of Molecular Genetics, Central Research Laboratory, Donetsk National Medical University named after M. Gorky. 283003, Russia, Donetsk, Ilyich Ave., 16; e-mail: maria.kishenya@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7987-4091>.

**Ignatenko Tat'yana Stepanovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Donetsk National Medical University named after M. Gorky. 283003, Russia, Donetsk, Ilyich Ave., 16; e-mail: gai-1959@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2138-2277>.

**Tolstoy Vitaliy Arkad'evich**, Candidate of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Donetsk National Medical University named after M. Gorky. 283003, Russia, Donetsk, Ilyich Ave., 16; e-mail: tolstoy\_vitaliy@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4586-3118>.

**Evtushenko Irina Stanislavovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Donetsk National Medical University named after M. Gorky. 283003, Russia, Donetsk, Ilyich Ave., 16; e-mail: irina\_evtushenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5989-7891>.

**Tumanova Svetlana Viktorovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Therapy No. 2, Donetsk National Medical University named after M. Gorky. 283003, Russia, Donetsk, Ilyich Ave., 16; e-mail: sv\_tumanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5316-9813>.

### For citation

Bondarenko N.N., Khomutov E.V., Ryapolova T.L., Kishenya M.S., Ignatenko T.S., Tolstoy V.A., Evtushenko I.S., Tumanova S.V. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy otveta organizma na gipoksiyu [Molecular and cellular mechanisms of hypoxic response]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2023; 2: 6–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-6-29 (in Russian).

УДК 616.37-002

DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-30-46

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

О.В. Мидленко, В.И. Мидленко, А.И. Чавга, С.К. Лонская,  
Я.Д. Попондополо, И.О. Попондополо

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*Острый панкреатит является одним из самых распространенных заболеваний органов брюшной полости, вызывающих большое количество как местных, так и системных осложнений. Летальность остается достаточно высокой. Патогенез острого панкреатита сложен и по-прежнему требует изучения. Отдельным направлением является изучение гемодинамических нарушений, которые, по мнению большинства авторов, приводят к развитию осложнений, часто фатальных.*

*В обзоре, основанном на анализе источников, включенных в электронные базы данных elibrary.ru, cyberleninka.ru, и электронных версий специализированных изданий, находящихся в свободном доступе в Интернете, изложены современные взгляды на роль нарушений гемодинамики в патогенезе острого панкреатита.*

*Причины и механизмы развития гемодинамических нарушений рассмотрены на уровне центральной и регионарной гемодинамики, а также микроциркуляции. Описано их взаимное влияние и роль в развитии как местных, так и системных осложнений острого панкреатита.*

*В патогенезе нарушений центральной гемодинамики выделяют нарушение сократительной работы сердца, возможной причиной которого считают появление в плазме крови фактора депрессии миокарда, имеющего высокую активность. Эти нарушения поддерживаются и усугубляются другими органами и системами при развитии полиорганной недостаточности.*

*Нарушения регионарной гемодинамики связывают преимущественно с повышением внутрибрюшного давления. Установлена прямая зависимость перфузии кишечной стенки от внутрибрюшного давления. Нарушение барьерной функции кишечной стенки способствует инфицированию очагов некроза.*

*Нарушения микроциркуляции являются важнейшим звеном патогенеза острого панкреатита, часто обуславливающим его исход. К расстройствам микроциркуляции относятся ангиоспазм, венозный стаз, образование микротромбов и интерстициальный отек. Снижение местной перфузии из-за дисфункции микроциркуляции железы может стать причиной ишемии ткани и такого исхода процесса, как панкреонекроз.*

**Ключевые слова:** острый панкреатит, патогенез острого панкреатита, гемодинамика, микроциркуляция.

Заболеемость острым панкреатитом, по данным разных авторов, в настоящее время колеблется от 4,9 до 73,4 на 100 тыс. населения [1–4]. Оставаясь одним из самых распространенных заболеваний органов брюшной полости, острый панкреатит составляет 10–25 % их структуры [5, 6]. Тяжесть течения и высокая летальность связаны, прежде всего, с достаточно высокой частотой развития полиорганной недостаточности, наблюдающейся у 10–20 % пациентов [7–9]. Гемодинамика играет важнейшую роль в патогенезе острого панкреатита, причем в настоящее время опи-

саны как нарушения центральной и регионарной гемодинамики, так и нарушения микроциркуляции.

Целью подготовки настоящего обзора стала систематизация современных представлений о роли гемодинамических нарушений в патогенезе острого панкреатита.

Нарушение центральной гемодинамики включает в себя нарушение сократительной работы сердца, патологию крупных сосудов и свертывающей системы. Эти факторы являются основными в развитии полиорганной недостаточности.

На данный момент не существует единой концепции патогенеза нарушения сократимости сердечной мышцы. Совокупность возможных причин объединяют термином «фактор депрессии миокарда», подразумевая некое вещество, вызывающее кардиодепрессию при взаимодействии с миокардом.

Предположить его наличие позволил эксперимент с введением здоровому животному плазмы крови больного животного – у первого развивалась миокардиальная депрессия.

Исходя из этого можно сделать вывод, что таким фактором не могут быть нарушения вегетативной нервной системы, интраабдоминальная гипертензия или гиповолемия. Кроме того, поскольку этот фактор имеет высокую биологическую активность в минимальных дозах, в качестве него не могут выступать нарушения водно-электролитного баланса [10, 11].

Наиболее изученным фактором патогенеза миокардиальной депрессии является как прямое, так и опосредованное действие цитокинов (ФНО, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18 и ИЛ-6) на сердечную мышцу [12]. Также высвобождение цитокинов индуцирует переход легкого острого панкреатита в тяжелый [13]. Секреция цитокинов иммунными клетками является реакцией на ферментативное повреждение поджелудочной железы и, в частности, сосудов ее микроциркуляторного русла. Прямое действие цитокинов на миокард хорошо изучено при сепсисе, и, хотя нельзя полностью перенести результаты этих исследований на острый панкреатит, патогенез последнего имеет много общих звеньев с патогенезом сепсиса, а значит, можно предположить сходное влияние. Опосредованное действие связано с непосредственной выработкой цитокинов в миокарде в ответ на системную воспалительную реакцию и действием цитокинов на эндотелий сосудов, что приводит к диффузному нарушению микроциркуляции и оказывает кардиодепрессивный эффект [10, 14–16].

Другим компонентом, оказывающим депрессивное действие на миокард, являются панкреатогенные ферменты, циркулирующие в крови при повреждении поджелудочной железы. При тяжелом панкреатите они становятся одним из первых медиаторов, вызываю-

щих синдром системной воспалительной реакции. Биохимические способности панкреатических ферментов могут обуславливать прямое повреждение миокарда, что приводит к увеличению проницаемости мембран кардиомиоцитов, некрозу клеток и вторичным электрическим помехам. В результате структура и функции нормального миокарда нарушаются [17, 18]. Также некоторые авторы утверждают, что именно трипсин тесно связан с повреждением кишечного барьера, легких и сердца при системном воспалении. Трипсин влияет на адгезию тромбоцитов и систему свертывания крови, что приводит к тромбозу коронарных артерий и ишемии миокарда [19–21].

Также в миокарде развиваются значительные нарушения липидного метаболизма, микроциркуляции и биоэнергетики, возникают коагуляционно-литические расстройства [22].

При остром панкреатите важно своевременно оценивать показатели сердечной деятельности с помощью ЭКГ, чтобы предупредить осложнения после операции и улучшить лечебный прогноз [23, 24]. Зарубежные коллеги считают, что 2D-ЭХО-тест более информативен, чем стандартная ЭКГ [25]. Также нельзя забывать, что острая патология ЖКТ может имитировать признаки инфаркта на ЭКГ [26].

Сегодня исследования показывают, что полиорганная недостаточность, вызванная тяжелым острым панкреатитом, тесно связана с синдромом системной воспалительной реакции [27, 28]. Повреждение миокарда, таким образом, обуславливается дисбалансом гомеостаза по причине избыточной продукции трипсина, цитокинов и воспалительных медиаторов (оксида азота, амфотерина и активных форм кислорода). Совместно эти факторы провоцируют аномальную электрическую активность кардиомиоцитов, повреждение митохондрий и нарушение энергетического обмена, фиброз и апоптоз при активации сложных сигнальных путей. Развивается гипертрофия миокарда, страдает диастолическая функция сердца [19, 29, 30].

Эти изменения поддерживаются и усугубляются со стороны других органов при развитии полиорганной недостаточности. Так, про-

исходит значительное снижение детоксикационной функции легких и нарушение их способности модулировать коагуляционное состояние крови. Это связано с резкими изменениями липидного метаболизма и коагуляционно-литической системы легких, так как происходит чрезмерная активация фосфолипазных систем и оксидативного стресса [31].

Изучение патогенеза повреждения миокарда при остром панкреатите и разработка новых методов лечения остаются актуальными [19, 32–34].

При остром панкреатите из-за выраженного деструктивного воспалительного процесса в ткани железы усиливается приток крови к пораженной зоне, что затрагивает и гемодинамику тонкой кишки. Так, происходит повышение давления в верхней брыжеечной вене и, как следствие, в воротной вене. В результате даже с учетом включения портосистемных анастомозов происходит увеличение диаметра воротной вены, а также объемной и линейной скорости кровотока [35, 36]. В исследовании зарубежных авторов наблюдалась обратная зависимость между диаметром вен воротной системы и заболеваемостью, а также обратная зависимость между диаметром селезеночных вен и смертностью при остром панкреатите [37].

При развитии панкреонекроза в фазу токсемии скорость кровотока увеличивается не только в воротной вене, но и в брыжеечной, а также во всех сосудах чревного ствола примерно в 1,5 раза [38].

Нарушения регионарной гемодинамики преимущественно связаны с повышенным внутрибрюшным давлением. Выделяют ряд причин, способствующих этому: парез кишечника, накопление свободного или осумкованного выпота в брюшной полости, секвестрация жидкости в забрюшинную клетчатку при парапанкреатите, напряжение мышц живота как реакция на болевой синдром и массивные парентеральные инфузии.

Повышенное внутрибрюшное давление, или абдоминальный компартмент-синдром, является причиной снижения перфузии тканей и нарушения микроциркуляции в стенке кишечника, что приводит к его ишемии, нару-

шению барьерной функции и попаданию микроорганизмов в системный кровоток и перитонеальный выпот. Этот механизм способствует развитию абдоминального сепсиса и инфицированию очагов некроза. Таким образом, стерильный панкреонекроз становится инфицированным [39]. При этом даже кратковременное повышение внутрибрюшного давления выше 25 мм рт. ст. приводит к нарушению гомеостаза и перемещению толстокишечной флоры в лимфатические узлы, селезенку и воротную вену.

Чем выше внутрибрюшное давление, тем хуже перфузия кишечной стенки. Если давление поднимается выше 25 мм рт. ст., то происходит гипоперфузия из-за шунтирования крови в венозное русло. Нарушения регионарного кровообращения и циркуляции в мелких сосудах приводят к недостаточному снабжению кислородом и энергетическими субстратами энтероцитов. Развивается вторичная тканевая гипоксия и ацидоз, страдают метаболические процессы на всех уровнях, в клетке происходят необратимые изменения [40]. Высокое внутрибрюшное давление – важный фактор в развитии панкреонекроза, приводящий к специфическим осложнениям [41]. Таким образом, проведение по показаниям хирургической абдоминальной декомпрессии является обязательным [42]. Тем не менее коррекцию внутрибрюшного давления начинают с консервативных методов [43–46].

Кроме ишемии, в большей степени на ткани отрицательно влияет феномен реперфузии: при восстановлении кровотока ксантиноксидаза превращает гипоксантин в ураты и кислородные радикалы под действием кислорода, запуская перекисное окисление тканей. Это приводит к повреждению клеточных мембран, инактивации ферментов, деполимеризации полисахаридов. Ионы кальция перемещаются внутрь клетки, и порочный круг замыкается. Кроме этого, после восстановления кровотока вода привлекается к тканям в большом количестве, что потенцирует отек и провоцирует парез [47].

Еще одно грозное проявление нарушения регионарной гемодинамики – кровотечение, которое может возникать вследствие повре-

ждения сосудистой стенки в результате микроциркуляторных и гемостатических нарушений, разрушения сосудистой стенки панкреатическими ферментами. Также время операции, проводимой по поводу санации поджелудочной железы, и сама хирургическая техника могут явиться факторами риска развития кровотечения [20, 48, 49].

Контроль внутрибрюшного давления и параметров гемодинамики висцеральных сосудов поджелудочной железы вкупе с клиническими и параклиническими методами исследования помогает правильно оценить тяжесть состояния больных и своевременно выполнить эндовидеохирургические вмешательства, что позволяет снизить количество послеоперационных осложнений и летальность [50, 51].

Развитие острого панкреатита тесно связано с нарушением микроциркуляции поджелудочной железы, что является важным патогенетическим фактором перехода острого панкреатита в тяжелый острый панкреатит и обуславливает его исход [52].

При развитии деструктивных изменений в паренхиме поджелудочной железы у животных в эксперименте первоначально развиваются сосудистые нарушения с изменением стенки мелких сосудов, анизоцитозом красных кровяных телец и миграцией макрофагов [53]. То же происходит и у людей: активация эндотелия капилляров под действием воспалительного процесса в железе обуславливает повышение проницаемости их стенки, образование агрегатов лейкоцитов, выброс факторов хемотаксиса и ускорение фагоцитоза [54].

К расстройствам микроциркуляции относятся ангиоспазм, венозный стаз, образование микротромбов и интерстициальный отек. Снижение местной перфузии из-за дисфункции микроциркуляции железы может стать причиной ишемии ткани и такого исхода процесса, как панкреонекроз [55]. Причем для того, чтобы спровоцировать воспаление и развитие некроза, достаточно надпороговой ишемии [56]. Среди грозных осложнений нарушений микроциркуляции выделяют также полиорганную недостаточность [57, 58].

Дисфункция микроциркуляции, по мнению многих авторов, связана с особенностями

кровоснабжения поджелудочной железы, чьи внутридольковые артерии, являющиеся основной микроциркуляцией, очень чувствительны к ишемии. Экспрессия амилазы и экспрессия липазы – это стандартные маркеры повреждения железы [55]. При этом известно, что изменения микроциркуляции сочетаются с полиморфизмом генов NOS3 и C774T, участвующих в патогенезе дисфункции эндотелия, которая влияет на состояние микроциркуляции [6, 59].

Одним из показателей, которые отражают гемодинамику, является вязкость крови. Повышение вязкости крови может приводить к нарушению микроциркуляции. Вязкость крови характеризуют индекс агрегации эритроцитов и индекс жесткости эритроцитов.

При тяжелом остром панкреатите из поджелудочной железы и окружающих ее областей выделяется много жидкости. Когда повреждается эндотелий микрососудов железы, высвобождаются цитокины и вазоактивные медиаторы, к которым относятся вазоконстрикторы (эндотелин, тромбоксан А2 и тромбоксан Б2, являющийся неактивным метаболитом тромбксана А2) и вазодилаторы (простаглицлин) [60].

Эндотелин вызывает спазм микрососудов, уменьшая панкреатический кровоток и перегружая тем самым клетки ацинуса железы кальцием. Это способствует повреждению клеток и ацинарному некрозу. Простаглицлин расширяет сосуды и ингибирует агрегацию и активацию тромбоцитов, в то время как тромбоксан А2 сильно сужает кровеносные сосуды и стимулирует агрегацию тромбоцитов. Дисбаланс этих вазотонических медиаторов приводит к нарушению функции сосудов железы. В свою очередь динамический баланс оксида азота может отражать функциональное состояние микроциркуляции [55].

Появляясь на ранних стадиях, гемодинамические нарушения сопровождают все периоды болезни. Самые глубокие изменения наблюдаются на уровне микроциркуляции, что ведет к снижению тканевой перфузии и способствует формированию полиорганной недостаточности. Показана достаточно высокая эффективность реологической коррекции в терапии панкреонекроза [61–63].

Считается, что раннее введение эфферентных методов в терапию панкреонекроза способствует элиминации медиаторов воспаления и цитокинов, ранней стабилизации гемодинамики и клинико-лабораторных показателей, препятствует развитию синдрома полиорганной недостаточности и снижает тем самым летальность [64, 65].

Гиперкоагуляция, которая развивается как следствие изменений системы гемостаза и может вызвать тромбоз коронарных артерий, также нуждается в коррекции. Для профилактики последствий гиперкоагуляции используется гепарин, что является эффективным методом терапии в данном случае [10].

Для восстановления сердечной функции после ишемии/реперфузии используется ингибитор трипсина, действие которого основано на уменьшении тяжести митохондриальной дисфункции и поддержании выработки энергии в состоянии шока. Также исследования показывают, что  $\alpha$ -1-антитрипсин плазмы обладает кардиопротективным действием, основанным на ингибировании активации воспаления.

Основным компонентом лечения является снижение системного воспалительного ответа. Кроме того, сейчас существует множество современных и разнообразных методов лечения поражения миокарда, вызванного синдромом системной воспалительной реакции. Но из-за сложности повреждений эти методы не вполне применимы и уровень летальности от подобных осложнений остается высоким. Таким образом, изучение патогенеза

повреждения миокарда при остром панкреатите и разработка новых лекарственных средств очень актуальны [19, 32–34].

Естественно, ведение пациента с дыхательной недостаточностью и гипоксемией будет включать адекватную анальгезию и другие методы фармакологического и хирургического лечения внутрибрюшной гипертензии. В такой ситуации обязательно проведение хирургической абдоминальной декомпрессии [42].

Пациенты с шоком или почечной недостаточностью должны находиться под строгим гемодинамическим мониторингом с использованием методов термоделиции и/или УЗИ (если недоступны исследования более высокого качества). В случае абдоминального компартмент-синдрома сначала принимают консервативные меры для снижения внутрибрюшного давления [23, 43–46].

Анализ доступных публикаций показал, что гемодинамические нарушения в патогенезе острого панкреатита во многом обуславливают тяжесть течения заболевания, развитие как местных, так и системных осложнений. Выделение в качестве определяющих нарушений центральной, регионарной гемодинамики или микроциркуляции представляется необоснованным. Эти нарушения глубоко взаимосвязаны и взаимозависимы. Целесообразным представляется дальнейшее комплексное изучение взаимосвязи этих нарушений, что будет способствовать поиску наиболее эффективных технологий патогенетического лечения пациентов с острым панкреатитом, профилактике и лечению его осложнений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Мидленко О.В.

Подбор литературы, обработка материала: Чавга А.И., Попондополо Я.Д., Попондополо И.О.

Написание и редактирование текста: Мидленко О.В., Мидленко В.И., Чавга А.И., Лонская С.К.

### **Литература**

1. Турлыгазы Ж.Б., Байдиллаева Д.Ж., Бакриев Р.А., Канатаева А.Б., Шымырбай А.Г., Сейткали А.С. Причины распространенности острого панкреатита у студентов медицинского вуза. Вестник Казанского национального медицинского университета. 2021; 2: 65–69. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-rasprostranennosti-ostrogo-pankreatita-u-studentov-meditsinskogo-vuza> (дата обращения: 03.07.2022). DOI: 10.53065/kaznmu.2021.60.81.010.

2. Михайлова О.Д., Хохлачева Н.А., Вахрушев Я.М. Распространенность заболеваний панкреатогепатобилиарной зоны в Удмуртской Республике. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2021; 1-2: 25. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47440961> (дата обращения: 03.07.2022).
3. Daniel M. Spagnolo, Phil J. Greer, Celeste Shelton Ohlsen, Shannon Mance, Mitchell Ellison, Cameron Breze, Ben Busby, David C. Whitcomb, Mark Haupt Acute and Chronic Pancreatitis Disease Prevalence, Classification, and Comorbidities: A Cohort Study of the UK BioBank. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2022; 13: e00455. DOI: <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000455>.
4. Gungabissoon Usha, Delgado Megan, Cooper Selin, Ma Liyuan, Uings Iain. The incidence of acute pancreatitis in the United States: identification of cases in an electronic healthcare database with supportive laboratory evidence. *Pancreas. Journal of neuroendocrine tumors and pancreatic diseases and sciences*. 2021; 50 (8): e70–e72. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001887.
5. Стяжкина С.Н., Мингалеева Р.Р., Шаймарданова Д.Р. Асептический панкреонекроз, как осложнение острого идиопатического панкреатита. Клинический случай. *Modern Science*. 2021; 3-1: 270–273. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45601956> (дата обращения: 03.07.2022).
6. Имаева А.К., Нургалеева А.Х., Галлямова Л.Ф., Мустафин Т.И., Сафинова Л.Ш., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические основы развития острого панкреатита. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020; 28 (4): 536–547. DOI: 10.23888/PAV-LOVJ2020284536-547.
7. Кормасов Е.А., Хорошилов М.Ю. «Молниеносный» острый панкреатит: диагностика, прогнозирование, лечение. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 50–59. URL: <https://hepato.elipub.ru/jour/article/view/749> (дата обращения: 03.07.2022). DOI: <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-50-60>.
8. Баймаков С.Р., Аширметов А.Х., Расулов Х.К. Синдром энтеральной недостаточности при остром панкреатите, механизмы развития и пути выявления. *Вестник экстренной медицины*. 2021; 14 (1): 65–76. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-enteralnoy-nedostatochnosti-pri-ostrom-pankreatite-mehanizmy-razvitiya-i-puti-vyyavleniya> (дата обращения: 03.07.2022).
9. Никитина Е.В., Илюкевич Г.В. Синдром полиорганной дисфункции при остром некротизирующем панкреатите. *Новости хирургии*. 2021; 29 (5): 598–606. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-poliorgannoy-disfunksii-pri-ostrom-nekrotiziruyuschem-pankreatite> (дата обращения: 03.07.2022). DOI: 10.18484/2305-0047.2021.5.598.
10. Ершов А.В., Андреев В.С., Манасова З.Ш. Кардиодепрессия при тяжелом остром панкреатите: механизмы развития и возможные подходы к лечению. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2020; 1: 66–74. URL: <https://intensive-care.ru/en/cardiac-depression-in-severe-acute-pancreatitis-development-mechanisms-and-possible-treatment-approaches-review> (дата обращения: 03.07.2022). DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-66-74.
11. Ширинов И.В., Васильев А.А., Якубенко Е.Д., Коктышев И.В., Ельский И.К. Особенности показателей системного гомеостаза у больных острым инфицированным некротическим панкреатитом на этапах лечения. *Университетская клиника*. 2020; 3 (36). DOI: [https://doi.org/10.26435/uc.v0i3\(36\).608](https://doi.org/10.26435/uc.v0i3(36).608).
12. Сабирова Р.А., Абдуллаева Н.К., Ганиев А.К. Современные представления о роли цитокиновой системы в развитии острого панкреатита. *Вестник Ташкентской медицинской академии*. 2021; 4: 32–34. URL: <http://repository.tma.uz/xmlui/handle/1/1437> (дата обращения: 03.07.2022).
13. Wandong Hong, Suhan Lin, Maddalena Zippi, Wujun Geng, Simon Stock, Vincent Zimmer, Chunfang Xu, Mengtao Zhou. High-Density Lipoprotein Cholesterol, Blood Urea Nitrogen, and Serum Creatinine Can Predict Severe Acute Pancreatitis. *BioMed Research International*. 2017; 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/1648385>.
14. Плеханов А.Н., Санжиев Б.Ц. Деструктивный панкреатит, осложненный панкреатогенным сепсисом. Нестираемые скрижали: сепсис et cetera. Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. Ярославль: Цифровая типография; 2020: 149–152. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44742863> (дата обращения: 03.07.2022).
15. Раутбарт С.А., Тюрин И.Н., Александровский А.А., Козлов И.А. Индекс функции сердца как возможный целевой показатель для коррекции гемодинамики при абдоминальном сепсисе (пилотное исследование). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 9–22. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-9-22>.

16. Козлов И.А., Овезов А.М., Раутбарт С.А., Тюрин И.Н., Александровский А.А., Скрипкин Ю.В. Анализ ранних факторов риска летального исхода абдоминального сепсиса как показаний к началу инвазивного мониторинга центральной гемодинамики: ретроспективное обсервационное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022; 2: 70–79. DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-70-79>.
17. Кошевский П.П., Алексеев С.А., Попков О.В., Гинюк В.А., Бовтюк Н.Я. Панкреатогенные морфоструктурные изменения в сердце, легких и других органах-мишенях при деструктивном панкреатите. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2021; 5 (1): 1217–1222. DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1217>.
18. Стяжкина С.Н., Шайхутдинов Б.И., Овечкин Ю.М. Изменения ЭКГ у больных с острым панкреатитом. Научный журнал. 2016; 5 (6). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmeneniya-ekg-u-bolnyh-s-ostрым-pankreatitom> (дата обращения: 04.07.2022).
19. YaLan Luo, ZhaoXia Li, Peng Ge, HaoYa Guo, Lei Li, GuiXin Zhang, CaiMing Xu, HaiLong Chen. Comprehensive Mechanism, Novel Markers and Multidisciplinary Treatment of Severe Acute Pancreatitis-Associated Cardiac Injury – A Narrative Review. J Inflamm Res. 2021; 14: 3145–3169. DOI: 10.2147/JIR.S310990.
20. Киселев В.В., Жигалова М.С., Клычникова Е.В. Взаимодействие между системной воспалительной реакцией и нарушениями в системе гемостаза у больных с острым тяжелым панкреатитом. Госпитальная медицина: наука и практика. 2021; 4 (1): 10–16. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45649091> (дата обращения: 04.07.2022). DOI: 10.34852/GM3CVKG.2021.50.48.002.
21. Li Ma, Jihong Zhu. Variability of aortic peak velocity combined with passive leg raising test for evaluation of volume responsiveness in patients with severe acute pancreatitis complicated with shock. Chinese Journal of Medical Ultrasound (Electronic Edition). 2020; 17 (12): 1246–1251. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2020.12.019.
22. Мышкина Н.А., Полозова Э.И., Власова Т.И. Кардиоэнтеральная протекция квантово-метаболической терапии при остром панкреатите. Современные проблемы науки и образования. 2016; 5: 18.
23. Стяжкина С.Н., Ахкямова Ч.Р., Галимова Х.И., Минахметова Р.С. Анализ причин летальных исходов больных с панкреонекрозом. Modern Science. 2020; 3-2: 87–91.
24. Yaylaci S., Kocayigit I., Genc A.B., Cakar M.A., Tamer A., Uslan M.I. Electrocardiographic changes in patients with acute pancreatitis. Med J DY Patil Univ. 2015; 8: 196–198.
25. Gawande A., Kirnake V. Cardiac involvement in acute pancreatitis and its effect on morbidity and mortality. J Datta Meghe Inst Med Sci Univ. 2019; 14: 125–129.
26. Yu E.S., Lange J.J., Broor A., Kutty K. Acute Pancreatitis Masquerading as Inferior Wall Myocardial Infarction: A Review. Case Rep Gastroenterol. 2019; 13: 321–335. DOI: 10.1159/000501197.
27. Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Исаев А.И. Панкреатит-ассоциированные повреждения легких и плевры. Инфекции в хирургии. 2021; 19 (1-2): 13–15. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46534299> (дата обращения: 04.07.2022).
28. Johnson C.D. Organ Failure and Acute Pancreatitis. In: Forsmark C., Gardner T., eds. Prediction and Management of Severe Acute Pancreatitis. New York: Springer; 2015. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0971-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0971-1_2).
29. Ибраимов Д.С., Алиев М.Ж., Жусуп уулу Улан. Коррекция синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите с использованием 5-фторурацила и ронколейкина. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021; 20 (3). DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.13.
30. Точило С.А., Дудко В.А., Марочков А.В., Никифорова Ю.Г., Бондаренко А.А., Ливинская В.А. Мониторинг центральной гемодинамики у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021; 19 (2): 187–193. DOI: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-187-193>.
31. Власов А.П., Худайберенова Г.Д., Аль-Кубаси Ш.С., Мышкина Н.А., Хачатуров М.Ю. Детоксикационная и гемостазкорректирующая способность легких при остром панкреатите. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские услуги. 2021; 4: 50–60. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/detoksikatsionnaya-i-gemostazkorrigiruyuschaya-sposobnost-legkih-pri-ostрым-pankreatite/viewer> (дата обращения: 05.07.2022). DOI: 10.21685/2072-3032-2021-4-5.

32. Волков А.Н., Мизуров Н.А., Арсютов О.В. Вопросы комплексной терапии острого деструктивного панкреатита. Вопросы развития и совершенствования санаторно-курортного комплекса регионов России: материалы Всероссийской научно-практической конференции. Чебоксары, 12 марта 2021. Чебоксары; 2021: 207–209. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46146894> (дата обращения: 05.07.2022).
33. Nicolae E., Aflorii R., Popescu A.C. P1259 When it rains, it pours: Late presentation STEMI in a patient with intricate symptomatology due to concomitant acute pancreatitis and pneumonia. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2020; 21 (Suppl. 1): jez319.711. URL: [https://academic.oup.com/ehjcmi/article/21/Supplement\\_1/jez319.711/5708398?login=false](https://academic.oup.com/ehjcmi/article/21/Supplement_1/jez319.711/5708398?login=false) (дата обращения: 05.07.2022). DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez319.711>.
34. Fahad Munir, Muhammad Babar Jamshed, Numan Shahid, Hajar Mansoor Hussain, Syed Aun Muhammad, Abdullah Al Mamund, QiYu Zhang. Advances in immunomodulatory therapy for severe acute pancreatitis. *Immunology Letters*. 2020; 217: 72–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.11.002>.
35. Маришакова Т.Н., Мосина Л.М., Голубев А.Г. Динамические изменения некоторых показателей гемодинамики в системе воротной вены при остром панкреатите. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 3: 69.
36. Маришакова Т.Н., Мосина Л.М., Голубев А.Г. Состояние кровотока в портальной системе – как диагностический критерий тяжести поражения поджелудочной железы. *НАУ*. 2015; 4-4 (9). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-krovotoka-v-portalnoy-sisteme-kak-diagnosticheskiy-kriteriy-tyazhesti-porazheniya-podzheludochnoy-zhelezy> (дата обращения: 05.07.2022).
37. Smeets X.J.N.M., Litjens G., da Costa D.W., Kievit W., van Santvoort H.C., Besselink M.G.H., Fockens P., Bruno M.J., Kolkman J.J., Drenth J.P.H., Bollen T.L., van Geenen E.J.M. The association between portal system vein diameters and outcomes in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018; 18 (5): 494–499. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.007>.
38. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Подтаев С.Ю. Определение эндотелиальной дисфункции при метаболической терапии острого панкреатита. Научная сессия Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера. Пермь, 13–17 апреля 2015. Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет; 2015: 75.
39. Отдельнов Л.А., Мухин А.С. Абдоминальный компартмент-синдром при тяжелом остром панкреатите (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2020; 179 (2): 73–78. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-2-73-78.
40. Алиев С.А., Алиев Э.С., Садыкзаде Т.Б., Керимов М.М., Тагиев Э.Г. Синдром интраабдоминальной гипертензии: патофизиологические аспекты и хирургические проблемы. *Klinichna khirurgiia*. 2020; 87 (1-2): 86–91. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.1-2.86.
41. Гордеев В.М. Роль внутрибрюшной гипертензии в развитии осложнений у пациента с панкреонекрозом. *БМИК*. 2015; 5.
42. Забелин М.В., Попугаев К.А., Нестерова Е.А., Самойлов А.С., Покровский К.А. Диагностика и интенсивная терапия внутрибрюшной гипертензии. *Анналы хирургии*. 2018; 2.
43. Стяжкина С.Н., Ахмадеева А.Р., Окорокова Т.О., Хайдарова Н.Х. Проблема острого деструктивного панкреатита в неотложной хирургии (обзор литературы). *Modern Science*. 2020; 12-2; 257–261. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44379178> (дата обращения: 06.07.2022).
44. Enrique de Madaria, Felix Zubia-Olaskoaga. Acute Pancreatitis. A Practical Guideline for the Monitoring and Treatment of Systemic Complications. *Clinical Pancreatology for Practising Gastroenterologists and Surgeons*. 2 ed., ch. 8, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119570097.ch8>.
45. Zhi-feng Chen, Chun-mei Gui, Zhi-hui Xie. The effects of continuous renal replacement therapy with different anticoagulation methods on the expression of cytokines in severe acute pancreatitis. *Transplant Immunology*. 2022; 73: 101603. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966327422000776> (дата обращения: 10.07.2022). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2022.101603>.
46. Zhifeng Zhao, Yeping Yu, Rongli Xie, Kaige Yang, Dan Xu, Li Li, Jiayun Lin, Lei Zheng, Chihao Zhang, Xin Xu, Ying Chen, Zhiwei Xu, Erchen Chen, Meng Luo, Jian Fei. Prognostic value of the creatinine-albumin ratio in acute pancreatitis debridement. *BMC Surgery*. 2020; 20 (1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00991-6>.
47. Siebert M., Foulter A. Le, Sitbon N., Cohen J., Abba J., Poupardin E. Management of abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis. *Journal of Visceral Surgery*. 2021; 158 (5): 411–419. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2021.01.001>.

48. *Vikas Gupta, Pradeep Krishna, Rakesh Kochhar, Thakur Deen Yadav, Venu Bargav, Asheesh Bhalla, Naveen Kalra, Jai Dev Wig.* Hemorrhage complicating the course of severe acute pancreatitis. *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.* 2020; 24 (3): 292–300. URL: <https://synapse.koreamed.org/articles/1145023?viewtype=pubreader> (дата обращения: 06.07.2022). DOI: <https://doi.org/10.14701/ahbps.2020.24.3.292>.
49. *Surinder S. Rana, Vishal Sharma, Deepak K. Bhasin, Ravi Sharma, Rajesh Gupta, Puneet Chhabra, Mandee Kang.* Gastrointestinal bleeding in acute pancreatitis: etiology, clinical features, risk factors and outcome. *Tropical Gastroenterology.* 2015; 36 (1): 31–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.7869/tg.242>.
50. *Глушков Н.И., Сафин М.Г., Лобанов М.Ю., Пахмутова Ю.А., Андрусенко А.В., Бельский И.И., Юхимик А.В., Зотеев А.Н.* Оптимизация хирургической тактики при остром панкреатите. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2016; 2: 7–12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-hirurgicheskoy-taktiki-pri-ostrom-pankreatite/viewer> (дата обращения: 10.07.2022).
51. *Бельский И.И., Сафин М.Г., Пахмутова Ю.А., Субботин А.А.* Роль внутрибрюшного давления и регионарной гемодинамики в прогнозировании тяжести заболевания у больных с острым панкреатитом. Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения заболеваний у ветеранов Великой Отечественной войны в многопрофильном стационаре: сборник научных трудов. Санкт-Петербург: Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена; 2015: 281–284. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36439111> (дата обращения: 10.07.2022).
52. *Tomkötter Lena, Erbes Johannes, Trepte Constantin, Hinsch Andrea, Dupree Anna, Bockhorn Maximilian, Mann Oliver, Izbicki Jakob R., Bachmann Kai.* The Effects of Pancreatic Microcirculatory Disturbances on Histopathologic Tissue Damage and the Outcome in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2016; 45 (2): 248–253. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000440.
53. *Андреева С.Д., Мамедова С.М., Распутин П.Г.* Ультрасруктурные нарушения микроциркуляторного русла поджелудочной железы при экспериментальном остром деструктивном панкреатите. *Вятский медицинский вестник.* 2019; 3 (63): 18–22. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39285907> (дата обращения: 10.07.2022).
54. *Тарасенко В.С.* Патоморфологические механизмы развития острого панкреатита. *Инноватика и экспертиза: научные труды.* 2016; 3 (18): 175–183. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29032671> (дата обращения: 11.07.2022).
55. *Yuping Rong, Jun Ren, Wei Song, Renshen Xiang, Yuhang Ge, Wei Lu, Tao Fu.* Resveratrol Suppresses Severe Acute Pancreatitis-Induced Microcirculation Disturbance through Targeting SIRT1-FOXO1 Axis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021; 2021: 8891544. URL: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2021/8891544/> (дата обращения: 10.07.2022). DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8891544>.
56. *Алехин С.А., Назаренко Д.П., Орлова А.Ю., Лукьянчиков Г.Ф., Фирсова Т.И.* Показатели микрогемодинамики в поджелудочной железе при сосудистой модели острого панкреатита. *Университетская наука: взгляд в будущее: сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета.* В 2 т. Курск, 7 февраля 2020. Курск: Курский государственный медицинский университет; 2020: 396–399. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42448440> (дата обращения: 07.07.2022).
57. *Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси А.С., Маркин О.В., Власова Т.И., Муратова Т.А., Рубцов О.Ю., Умнов Л.Н.* Нарушения микроциркуляции в ассоциации с полиморфизмом гена eNOS (C774T) в прогрессировании острого панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии.* 2021; 26 (2): 101–109. DOI: <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-101-109>.
58. *Акимов В.П., ред.* Острые хирургические заболевания органов брюшной полости. Санкт-Петербург: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2021. URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_46612523\\_70156686.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46612523_70156686.pdf) (дата обращения: 07.07.2022).
59. *Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.С.* Факторы прогрессирования острого панкреатита. *Современные проблемы науки и образования.* 2018; 5: 47. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28045> (дата обращения: 10.07.2022).
60. *Wang X., Liu M., Hu W., Cui T., Yu X., Liu R., Yin C.* Angiotensin-(1-7) Treatment Restores Pancreatic Microcirculation Profiles: A New Story in Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2020; 49 (7): 960–966. URL: [https://journals.lww.com/pancreasjournal/Abstract/2020/08000/Angiotensin\\_1\\_7\\_Treatment\\_Restores\\_](https://journals.lww.com/pancreasjournal/Abstract/2020/08000/Angiotensin_1_7_Treatment_Restores_)

- Pancreatic.14.aspx?context=LatestArticles (дата обращения: 07.07.2022). DOI: 10.1097/MPA.0000000000001609.
61. *Маматов Б.Ю.* Коррекция реологических свойств крови у больных с панкреонекрозом в раннем послеоперационном периоде. Архив исследований. 2021; 1 (66). URL: <https://arxiv.adti.uz/index.php/arxiv/article/view/6144> (дата обращения: 07.07.2022).
  62. *Степченко П.П.* Принципы оказания неотложной помощи больным с панкреонекрозом. Справочник врача общей практики. 2021; 7. DOI: 10.33920/med-10-2107-08.
  63. *Luo BoWen, Deng DeHai, Wei HuiFen, Wu Qing, Tang GuoDu, Liang ZhiHai.* Value of early fluid resuscitation endpoints in evaluating blood volume in patients with acute pancreatitis. J Clin Hepatol. 2020; 36 (12): 2777–2781. URL: <http://www.lcgdbzz.org/en/article/doi/10.3969/j.issn.1001-5256.2020.12.027> (дата обращения: 10.07.2022). DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.12.027.
  64. *Артыкбаев А.Ж., Исмаилов Ж.К., Джумабеков А.Т., Исмаилов Е.Л.* Плазмаферез у больных с острым деструктивным панкреатитом, осложненным абдоминальным сепсисом. Вестник КазНМУ. 2020; 1: 336–338. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43985728> (дата обращения: 10.07.2022).
  65. *Rasch S.P., Sancak S., Erber J., Wießner J., Schulz D., Huberle C., Algül H., Schmid R.M., Lahmer T.* Influence of extracorporeal cytokine adsorption on hemodynamics in severe acute pancreatitis: Results of the matched cohort pancreatitis cytosorbents inflammatory cytokine removal (PACIFIC) study. Artif. Organs. 2022; 46: 1019–1026. DOI: <https://doi.org/10.1111/aor.14195>.

Поступила в редакцию 23.02.2023; принята 22.05.2023.

#### Авторский коллектив

**Мидленко Олег Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

**Мидленко Владимир Ильич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: imefc@ulsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4358-8484>.

**Чавга Андрей Иванович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: andrei.chavga@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7628-5039>.

**Лонская Станислава Константиновна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ksu.lon@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2269-5280>.

**Попондополо Яков Дмитриевич** – студент медицинского факультета ИМЭиФК, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: midlenko.irina@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/009-008-57529737>.

**Попондополо Ирина Олеговна** – студентка медицинского факультета ИМЭиФК, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: midlenko.irina@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2743-3397>.

#### Образец цитирования

*Мидленко О.В., Мидленко В.И., Чавга А.И., Лонская С.С., Попондополо Я.Д., Попондополо И.О.* Современные представления о роли гемодинамических нарушений в патогенезе острого панкреатита. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 30–46. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-30-46.

## MODERN IDEAS ON THE ROLE OF HEMODYNAMIC DISORDERS IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE PANCREATITIS

O.V. Midlenko, V.I. Midlenko, A.I. Chavga, S.K. Lonskaya,  
Ya.D. Popondopolo, I.O. Popondopolo

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Acute pancreatitis remains one of the most common abdominal diseases, causing a large number of both local and systemic complications. Acute pancreatitis has a high death rate. The pathogenesis of acute pancreatitis is complex and needs careful examination. Many authors suppose, that hemodynamic disorders lead to the development of complications, often fatal. Thus, such disorders need be studied separately.*

*The review is based on the analysis of articles included in such databases as elibrary.ru, cyberleninka.ru, and e-versions of specialized open access journals. All the articles outline modern views on the role of hemodynamic disorders in the pathogenesis of acute pancreatitis.*

*The causes and mechanisms of development of hemodynamic disorders are considered in terms of central and regional hemodynamics, and microcirculation. The authors describe their mutual influence and role in the development of both local and systemic complications of acute pancreatitis.*

*Contractility disorders can be observed in the pathogenesis of central hemodynamics. They can be caused by a highly active myocardial depressant factor. These disorders are supported and aggravated by other organs and systems with the development of multiple organ failure.*

*Violations of regional hemodynamics are associated mainly with an increase in intra-abdominal pressure. A direct dependence of intestinal wall perfusion on intra-abdominal pressure is established. Intestinal barrier dysfunction contributes to the infection of necrosis foci.*

*Microcirculation disorders are the most important element in the pathogenesis of acute pancreatitis, often defining its outcome. Microcirculation disorders include angiospasm, venous stasis, microthrombi formation, and interstitial edema. A decrease in local perfusion due to impaired gland microcirculation can cause tissue ischemia and pancreonecrosis.*

**Key words:** acute pancreatitis, pathogenesis of acute pancreatitis, hemodynamics, microcirculation.

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

### Author contributions

Research concept and design: Midlenko O.V.

Literary search, data processing: Chavga A.I., Popondopolo Ya.D., Popondopolo I.O.

Text writing and editing: Midlenko O.V., Midlenko V.I., Chavga A.I., Lonskaya S.K.

### References

1. Turlygazy Zh.B., Baydillaeva D.Zh., Bakriev R.A., Kanataeva A.B., Shymyrbay A.G., Seytkali A.S. Prichiny rasprostranennosti ostrogo pankreatita u studentov meditsinskogo vuza [Reasons for the prevalence of acute pancreatitis in medical students]. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2021; 2: 65–69. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-rasprostranennosti-ostrogo-pankreatita-u-studentov-meditsinskogo-vuza> (accessed: July 03, 2022). DOI: 10.53065/kaznmu.2021.60.81.010 (in Russian).
2. Mikhaylova O.D., Khokhlacheva N.A., Vakhrushev Ya.M. Rasprostranennost' zabollevaniy pankreato-gepatobiliarnoy zony v Udmurtskoy Respublike [Prevalence of pancreatohepatobiliary zone diseases in the Udmurt Republic]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2021; 1-2: 25. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47440961> (accessed: July 03, 2022) (in Russian).
3. Daniel M. Spagnolo, Phil J. Greer, Celeste Shelton Ohlsen, Shannon Mance, Mitchell Ellison, Cameron Breze, Ben Busby, David C. Whitcomb, Mark Haupt Acute and Chronic Pancreatitis Disease Prevalence, Classification, and Comorbidities: A Cohort Study of the UK BioBank. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2022; 13: e00455. DOI: <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000455>.

4. Gungabissoon Usha, Delgado Megan, Cooper Selin, Ma Liyuan, Uings Iain. The incidence of acute pancreatitis in the United States: identification of cases in an electronic healthcare database with supportive laboratory evidence. *Pancreas. Journal of neuroendocrine tumors and pancreatic diseases and sciences*. 2021; 50 (8): e70–e72. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001887.
5. Styazhkina S.N., Mingaleeva R.R., Shaymardanova D.R. Asepticheskiy pankreonekroz, kak oslozhenie ostrogo idiopaticeskogo pankreatita. Klinicheskiy sluchay [Aseptic pancreatic necrosis as a complication of acute idiopathic pancreatitis. Clinical case]. *Modern Science*. 2021; 3-1: 270–273. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45601956> (accessed: July 03, 2022) (in Russian).
6. Imaeva A.K., Nurgalieva A.Kh., Gallyamova L.F., Mustafin T.I., Safinova L.Sh., Khusnutdinova E.K. Molekulyarno-geneticheskie osnovy razvitiya ostrogo pankreatita [Molecular genetic basis of development of acute pancreatitis]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2020; 28 (4): 536–547. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2020284536-547 (in Russian).
7. Korymasov E.A., Khoroshilov M.Yu. «Molnienosnyy» ostryy pankreatit: diagnostika, prognozirovaniye, lecheniye [Fulminant acute pancreatitis: Diagnosis, prognosis, treatment]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2021; 26 (2): 50–59. Available at: <https://hepato.elpub.ru/jour/article/view/749> (accessed: July 03, 2022). DOI: <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-50-60> (in Russian).
8. Baymakov S.R., Ashirmetov A.Kh., Rasulov Kh.K. Sindrom enteral'noy nedostatochnosti pri ostrom pankreatite, mekhanizmy razvitiya i puti vyyavleniya [Enteral insufficiency syndrome in acute pancreatitis, mechanisms of development and ways of detection]. *Vestnik ekstreynoy meditsiny*. 2021; 14 (1): 65–76. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-enternalnoy-nedostatochnosti-pri-ostrom-pankreatite-mekhanizmy-razvitiya-i-puti-vyyavleniya> (accessed: July 03, 2022) (in Russian).
9. Nikitina E.V., Ilyukevich G.V. Sindrom poliorgannoy disfunktsii pri ostrom nekrotiziruyushchem pankreatite [Syndrome of multiple organ dysfunction in acute necrotizing pancreatitis]. *Novosti khirurgii*. 2021; 29 (5): 598–606. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-poliorgannoy-disfunktsii-pri-ostrom-nekrotiziruyushchem-pankreatite> (accessed: July 03, 2022). DOI: 10.18484/2305-0047.2021.5.598 (in Russian).
10. Ershov A.V., Andreenkov V.S., Manasova Z.Sh. Kardiodepressiya pri tyazhelom ostrom pankreatite: mekhanizmy razvitiya i vozmozhnye podkhody k lecheniyu. Obzor literatury [Cardiodepression in severe acute pancreatitis: Mechanisms of development and possible approaches to treatment. Literature review]. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova*. 2020; 1: 66–74. Available at: <https://intensive-care.ru/en/cardiac-depression-in-severe-acute-pancreatitis-development-mechanisms-and-possible-treatment-approaches-review/> (accessed: July 03, 2022). DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-66-74 (in Russian).
11. Shirshov I.V., Vasil'ev A.A., Yakubenko E.D., Koktyshov I.V., El'skiy I.K. Osobennosti pokazateley sistemnogo gomeostaza u bol'nykh ostrym infitsirovannym nekroticheskim pankreatitom na etapakh lecheniya [Features of indicators of systemic homeostasis in patients with acute infected necrotizing pancreatitis at the stages of treatment]. *Universitetskaya klinika*. 2020; 3 (36). DOI: [https://doi.org/10.26435/uc.v0i3\(36\).608](https://doi.org/10.26435/uc.v0i3(36).608) (in Russian).
12. Sabirova R.A., Abdullaeva N.K., Ganiev A.K. Sovremennyye predstavleniya o roli tsitokinovoy sistemy v razvitiy ostrogo pankreatita [Modern ideas on the role of cytokine system in the development of acute pancreatitis]. *Vestnik Tashkentskoy meditsinskoy akademii*. 2021; 4: 32–34. Available at: <http://repository.tma.uz/xmlui/handle/1/1437> (accessed: July 03, 2022) (in Russian).
13. Wandong Hong, Suhan Lin, Maddalena Zippi, Wujun Geng, Simon Stock, Vincent Zimmer, Chunfang Xu, Mengtao Zhou. High-Density Lipoprotein Cholesterol, Blood Urea Nitrogen, and Serum Creatinine Can Predict Severe Acute Pancreatitis. *BioMed Research International*. 2017; 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/1648385>.
14. Plekhanov A.N., Sanzhiev B.Ts. Destruktivnyy pankreatit, oslozhnennyy pankreatogennym sepsisom. Nestiraemye skrizhali: sepsis et cetera [Destructive pancreatitis complicated by pancreatogenic sepsis. Indelible tablets: Sepsis et cetera]. *Sbornik materialov konferentsii Assotsiatsii obshchikh khirurgov, priurochennoy k yubileyu kafedry obshchey khirurgii YaGMU* [Proceedings of the conference of the Association of General Surgeons dedicated to the anniversary of the Department of General Surgery of the Yaroslavl State Medical University]. Yaroslavl: Tsifrovaya tipografiya; 2020: 149–152. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44742863> (accessed: July 03, 2022) (in Russian).
15. Rautbart S.A., Tyurin I.N., Aleksandrovskiy A.A., Kozlov I.A. Indeks funktsii serdtsa kak vozmozhnyy tselevoy pokazatel' dlya korrektsii gemodinamiki pri abdominal'nom sepsise (pilotnoe issledovanie)

- [Heart function index as a possible target for hemodynamic correction in abdominal sepsis (pilot study)]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2021; 17 (5): 9–22. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-9-22> (in Russian).
16. Kozlov I.A., Ovezov A.M., Rautbart S.A., Tyurin I.N., Aleksandrovskiy A.A., Skripkin Yu.V. Analiz rannikh faktorov riska letal'nogo iskhoda abdominal'nogo sepsisa kak pokazaniy k nachalu invazivnogo monitoringa tsentral'noy gemodinamiki: retrospektivnoe observatsionnoe issledovanie [Analysis of early risk factors for the lethal outcome of abdominal sepsis as indications for the start of invasive monitoring of central hemodynamics: A retrospective observational study]. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2022; 2: 70–79. DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-70-79> (in Russian).
  17. Koshevskiy P.P., Alekseev S.A., Popkov O.V., Ginyuk V.A., Bovtyuk N.Ya. Pankreatogennye morfostrukturnye izmeneniya v serdtse, legkikh i drugikh organakh-mishenyakh pri destruktivnom pankreatite [Pancreatogenic morphostructural changes in the heart, lungs and other target organs in destructive pancreatitis]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*. 2021; 5 (1): 1217–1222. DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1217> (in Russian).
  18. Styazhkina S.N., Shaykhtudinov B.I., Ovechkin Yu.M. Izmeneniya EKG u bol'nykh s ostrym pankreatitom [ECG changes in patients with acute pancreatitis]. *Nauchnyy zhurnal*. 2016; 5 (6). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmeneniya-ekg-u-bolnyh-s-ostrym-pankreatitom> (accessed: July 04, 2022) (in Russian).
  19. YaLan Luo, ZhaoXia Li, Peng Ge, HaoYa Guo, Lei Li, GuiXin Zhang, CaiMing Xu, HaiLong Chen. Comprehensive Mechanism, Novel Markers and Multidisciplinary Treatment of Severe Acute Pancreatitis-Associated Cardiac Injury – A Narrative Review. *J Inflamm Res*. 2021; 14: 3145–3169. DOI: 10.2147/JIR.S310990.
  20. Kiselev V.V., Zhigalova M.S., Klychnikova E.V. Vzaimodeystvie mezhdu sistemnoy vospalitel'noy reaktsiyey i narusheniyami v sisteme gemostaza u bol'nykh s ostrym tyazhelym pankreatitom [Interaction between systemic inflammatory response and disorders in the hemostatic system in patients with acute severe pancreatitis]. *Gospital'naya meditsina: nauka i praktika*. 2021; 4 (1): 10–16. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45649091> (accessed: July 04, 2022). DOI: 10.34852/GM3CVKG.2021.50.48.002 (in Russian).
  21. Li Ma, Jihong Zhu. Variability of aortic peak velocity combined with passive leg raising test for evaluation of volume responsiveness in patients with severe acute pancreatitis complicated with shock. *Chinese Journal of Medical Ultrasound (Electronic Edition)*. 2020; 17 (12): 1246–1251. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2020.12.019.
  22. Myshkina N.A., Polozova E.I., Vlasova T.I. Kardioenteral'naya protektsiya kvantovo-metabolicheskoy terapii pri ostrom pankreatite [Cardioenteric protection of quantum-metabolic therapy in acute pancreatitis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 5: 18 (in Russian).
  23. Styazhkina S.N., Akhkyamova Ch.R., Galimova Kh.I., Minakhmetova R.S. Analiz prichin letal'nykh iskhodov bol'nykh s pankreonekrozom [Analysis of death causes in patients with pancreatic necrosis]. *Modern Science*. 2020; 3-2: 87–91 (in Russian).
  24. Yaylaci S., Kocayigit I., Genc A.B., Cakar M.A., Tamer A., Uslan M.I. Electrocardiographic changes in patients with acute pancreatitis. *Med J DY Patil Univ*. 2015; 8: 196–198.
  25. Gawande A., Kirnake V. Cardiac involvement in acute pancreatitis and its effect on morbidity and mortality. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ*. 2019; 14: 125–129.
  26. Yu E.S., Lange J.J., Broor A., Kutty K. Acute Pancreatitis Masquerading as Inferior Wall Myocardial Infarction: A Review. *Case Rep Gastroenterol*. 2019; 13: 321–335. DOI: 10.1159/000501197.
  27. Dibirov M.D., Khachatryan N.N., Isaev A.I. Pankreatit-assotsirovannyye povrezhdeniya legkikh i plevry [Pancreatitis-associated damage to lungs and pleura]. *Infektsii v khirurgii*. 2021; 19 (1-2): 13–15. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46534299> (accessed: July 04, 2022) (in Russian).
  28. Johnson C.D. Organ Failure and Acute Pancreatitis. In: Forsmark C., Gardner T., eds. *Prediction and Management of Severe Acute Pancreatitis*. New York: Springer; 2015. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0971-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0971-1_2).
  29. Ibraimov D.S., Aliev M.Zh., Zhusup uulu Ulan. Korrektsiya sindroma sistemnoy vospalitel'noy reaktsii pri ostrom pankreatite s ispol'zovaniem 5-ftoruratsila i ronkoleykina [Correction of the systemic inflammatory response syndrome in acute pancreatitis using 5-fluorouracil and roncoleukin]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2021; 20 (3). DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.13 (in Russian).

30. Tochilo S.A., Dudko V.A., Marochkov A.V., Nikiforova Yu.G., Bondarenko A.A., Livinskaya V.A. Monitoring tsentral'noy gemodinamiki u patsientov s sindromom poliorgannoy nedostatochnosti [Monitoring of central hemodynamics in patients with multiple organ dysfunction syndrome]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2021; 19 (2): 187–193. DOI: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-187-193> (in Russian).
31. Vlasov A.P., Khudayberanova G.D., Al'-Kubasi Sh.S., Myshkina N.A., Khachaturov M.Yu. Detoksikatsionnaya i gemostazkorriruyushchaya sposobnost' legkikh pri ostrom pankreatite [Detoxification and hemostasis-correcting ability of the lungs in acute pancreatitis]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie uslugi*. 2021; 4: 50–60. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/detoksikatsionnaya-i-gemostazkorriruyushchaya-sposobnost-legkih-pri-ostrom-pankreatite/viewer> (accessed: July 05, 2022). DOI: 10.21685/2072-3032-2021-4-5 (in Russian).
32. Volkov A.N., Mizurov N.A., Arsyutov O.V. Voprosy kompleksnoy terapii ostrogo destruktivnogo pankreatita [Issues of complex therapy of acute destructive pancreatitis]. *Voprosy razvitiya i sovershenstvovaniya sanatorno-kurortnogo kompleksa regionov Rossii: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Cheboksary, 12 marta 2021 [Issues of development and improvement of sanatorium and resort complex in Russian regions: Proceedings of the All-Russian Research-to-Practice Conference, Cheboksary, March 12, 2021]. Cheboksary; 2021: 207–209. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46146894> (accessed: July 05, 2022) (in Russian).
33. Nicolae E., Aflorii R., Popescu A.C. P1259 When it rains, it pours: Late presentation STEMI in a patient with intricate symptomatology due to concomitant acute pancreatitis and pneumonia. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2020; 21 (Suppl. 1): jez319.711. Available at: [https://academic.oup.com/ehjcmi/article/21/Supplement\\_1/jez319.711/5708398?login=false](https://academic.oup.com/ehjcmi/article/21/Supplement_1/jez319.711/5708398?login=false) (accessed: July 05, 2022). DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez319.711>.
34. Fahad Munir, Muhammad Babar Jamshed, Numan Shahid, Hajar Mansoor Hussain, Syed Aun Muhammad, Abdullah Al Mamund, QiYu Zhang. Advances in immunomodulatory therapy for severe acute pancreatitis. *Immunology Letters*. 2020; 217: 72–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.11.002>.
35. Marshakova T.N., Mosina L.M., Golubev A.G. Dinamicheskie izmeneniya nekotorykh pokazateley gemodinamiki v sisteme vorotnoy veny pri ostrom pankreatite [Dynamic changes in some hemodynamic parameters in portal vein system in acute pancreatitis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 3: 69 (in Russian).
36. Marshakova T.N., Mosina L.M., Golubev A.G. Sostoyanie krovotoka v portal'noy sisteme – kak diagnosticheskiy kriteriy tyazhesti porazheniya podzheludochnoy zhelezy [Blood flow in the portal system as a diagnostic criterion for pancreatic lesion severity]. *NAU*. 2015; 4-4 (9). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-krovotoka-v-portalnoy-sisteme-kak-diagnosticheskiy-kriteriy-tyazhesti-porazheniya-podzheludochnoy-zhelezy> (accessed: July 05, 2022) (in Russian).
37. Smeets X.J.N.M., Litjens G., da Costa D.W., Kievit W., van Santvoort H.C., Besselink M.G.H., Fockens P., Bruno M.J., Kolkman J.J., Drenth J.P.H., Bollen T.L., van Geenen E.J.M. The association between portal system vein diameters and outcomes in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018; 18 (5): 494–499. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.007>.
38. Samartsev V.A., Gavrilov V.A., Podtaev S.Yu. Opredelenie endotelial'noy disfunktsii pri metabolicheskoy terapii ostrogo pankreatita [Determining endothelial dysfunction during metabolic therapy of acute pancreatitis]. *Nauchnaya sessiya Permskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika E.A. Vagnera*, Perm', 13–17 aprelya 2015. [Scientific session of Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, April 13–17, 2015]. Perm': Permskiy natsional'nyy issledovatel'skiy politekhnicheskii universitet; 2015: 75 (in Russian).
39. Otdel'nov L.A., Mukhin A.S. Abdominal'nyy kompartment-sindrom pri tyazhelom ostrom pankreatite (obzor literatury) [Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis (literature review)]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2020; 179 (2): 73–78. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-2-73-78 (in Russian).
40. Aliev S.A., Aliev E.S., Sadykzade T.B., Kerimov M.M., Tagiev E.G. Sindrom intraabdominal'noy gipertenzii: patofiziologicheskie aspekty i khirurgicheskie problemy [Syndrome of intraabdominal hypertension: Pathophysiological aspects and surgical problems]. *Klinichna khirurgiia*. 2020; 87 (1-2): 86–91. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.1-2.86 (in Russian).

41. Gordeev V.M. Rol' vnutribryushnoy gipertenzii v razvitii oslozhneniy u patsienta s pankreonekrozom [Role of intra-abdominal hypertension in complication development in patients with pancreatic necrosis]. *BMIK*. 2015; 5 (in Russian).
42. Zabelin M.V., Popugaev K.A., Nesterova E.A., Samoylov A.S., Pokrovskiy K.A. Diagnostika i intensivnaya terapiya vnutribryushnoy gipertenzii [Diagnosis and intensive therapy of intra-abdominal hypertension]. *Annaly khirurgii*. 2018; 2 (in Russian).
43. Styazhkina S.N., Akhmadeeva A.R., Okorokova T.O., Khaydarova N.Kh. Problema ostrogo destruktivnogo pankreatita v neotlozhnoy khirurgii (obzor literatury) [Problem of acute destructive pancreatitis in emergency surgery (literature review)]. *Modern Science*. 2020; 12-2; 257–261. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44379178> (accessed: July 06, 2022) (in Russian).
44. Enrique de Madaria, Felix Zubia-Olaskoaga. *Acute Pancreatitis. A Practical Guideline for the Monitoring and Treatment of Systemic Complications. Clinical Pancreatology for Practising Gastroenterologists and Surgeons*. 2 ed., ch. 8, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119570097.ch8>.
45. Zhi-feng Chen, Chun-mei Gui, Zhi-hui Xie. The effects of continuous renal replacement therapy with different anticoagulation methods on the expression of cytokines in severe acute pancreatitis. *Transplant Immunology*. 2022; 73: 101603. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966327422000776> (accessed: July 10, 2022). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2022.101603>.
46. Zhifeng Zhao, Yeping Yu, Rongli Xie, Kaige Yang, Dan Xu, Li Li, Jiayun Lin, Lei Zheng, Chihao Zhang, Xin Xu, Ying Chen, Zhiwei Xu, Erchen Chen, Meng Luo, Jian Fei. Prognostic value of the creatinine-albumin ratio in acute pancreatitis debridement. *BMC Surgery*. 2020; 20 (1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00991-6>.
47. Siebert M., Foulter A. Le, Sitbon N., Cohen J., Abba J., Poupardin E. Management of abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis. *Journal of Visceral Surgery*. 2021; 158 (5): 411–419. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2021.01.001>.
48. Vikas Gupta, Pradeep Krishna, Rakesh Kochhar, Thakur Deen Yadav, Venu Bargav, Asheesh Bhalla, Naveen Kalra, Jai Dev Wig. Hemorrhage complicating the course of severe acute pancreatitis. *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2020; 24 (3): 292–300. Available at: <https://synapse.koreamed.org/articles/1145023?viewtype=pubreader> (accessed: July 06, 2022). DOI: <https://doi.org/10.14701/ahbps.2020.24.3.292>.
49. Surinder S. Rana, Vishal Sharma, Deepak K. Bhasin, Ravi Sharma, Rajesh Gupta, Puneet Chhabra, Mandee Kang. Gastrointestinal bleeding in acute pancreatitis: etiology, clinical features, risk factors and outcome. *Tropical Gastroenterology*. 2015; 36 (1): 31–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.7869/tg.242>.
50. Glushkov N.I., Safin M.G., Lobanov M.Yu., Pakhmutova Yu.A., Andrusenko A.V., Bel'skiy I.I., Yukhimik A.V., Zoteev A.N. Optimizatsiya khirurgicheskoy taktiki pri ostrom pankreatite [Optimization of surgical tactics in acute pancreatitis]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2016; 2: 7–12. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-hirurgicheskoy-taktiki-pri-ostrom-pankreatite/viewer> (accessed: July 10, 2022) (in Russian).
51. Bel'skiy I.I., Safin M.G., Pakhmutova Yu.A., Subbotin A.A. Rol' vnutribryushnogo davleniya i regionarnoy gemodinamiki v prognozirovanii tyazhesti zabolevaniya u bol'nykh s ostrym pankreatitom [Role of intra-abdominal pressure and regional hemodynamics in predicting the disease severity in patients with acute pancreatitis]. *Aktual'nye voprosy kliniki, diagnostiki i lecheniya zabolevaniy u veteronov Velikoy Otechestvennoy voyny v mnogoprofil'nom statsionare: sbornik nauchnykh trudov* [Topical issues of disease clinical picture, diagnosis and treatment in veterans of the Great Patriotic War in a multidisciplinary hospital: Collection of research papers]. St. Petersburg: Rossiyskiy gosudarstvennyy pedagogicheskiy universitet im. A.I. Gertsena; 2015: 281–284. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36439111> (accessed: July 10, 2022) (in Russian).
52. Tomkötter Lena, Erbes Johannes, Trepte Constantin, Hinsch Andrea, Dupree Anna, Bockhorn Maximilian, Mann Oliver, Izbicki Jakob R., Bachmann Kai. The Effects of Pancreatic Microcirculatory Disturbances on Histopathologic Tissue Damage and the Outcome in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2016; 45 (2): 248–253. DOI: [10.1097/MPA.0000000000000440](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000440).
53. Andreeva S.D., Mamedova S.M., Rasputin P.G. Ul'trastrukturnye narusheniya mikrotsirkulyatornogo rusla podzheludochnoy zhelezy pri eksperimental'nom ostrom destruktivnom pankreatite [Ultrastructural disorders of the microvasculature of the pancreas at experimental acute destructive pancreatitis.]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2019; 3 (63); 18–22. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39285907> (accessed: July 10, 2022) (in Russian).

54. Tarasenko V.S. Patomorfologicheskie mekhanizmy razvitiya ostrogo pankreatita [Pathological mechanisms of acute pancreatitis development]. *Innovatika i ekspertiza: nauchnye trudy*. 2016; 3 (18): 175–183. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29032671> (accessed: July 11, 2022) (in Russian).
55. Yuping Rong, Jun Ren, Wei Song, Renshen Xiang, Yuhang Ge, Wei Lu, Tao Fu. Resveratrol Suppresses Severe Acute Pancreatitis-Induced Microcirculation Disturbance through Targeting SIRT1-FOXO1 Axis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021; 2021: 8891544. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2021/8891544/> (accessed: July 10, 2022). DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8891544>.
56. Alekhin S.A., Nazarenko D.P., Orlova A.Yu., Luk'yanchikov G.F., Firsova T.I. Pokazateli mikrogemodinamiki v podzheludochnoy zheleze pri sosudistoy modeli ostrogo pankreatita [Indicators of microhemodynamics in the pancreas in the vascular model of acute pancreatitis]. *Universitetskaya nauka: vzglyad v budushchee: sbornik nauchnykh trudov po materialam Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii, posvyashchennoy 85-letiyu Kurskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [University science: A look into the future: Proceedings of the International Scientific Conference dedicated to the 85<sup>th</sup> anniversary of Kursk State Medical University]. V 2 t. Kursk, 7 fevralya 2020. Kursk: Kurskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2020: 396–399. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42448440> (accessed: July 07, 2022) (in Russian).
57. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Al'-Kubaysi A.S., Markin O.V., Vlasova T.I., Muratova T.A., Rubtsov O.Yu., Umnov L.N. Narusheniya mikrotsirkulyatsii v assotsiatsii s polimorfizmom gena eNOS (C774T) v progressirovani ostrogo pankreatita [Microcirculation disorders in association with eNOS (C774T) gene polymorphism in the progression of acute pancreatitis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2021; 26 (2): 101–109. DOI: <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-101-109> (in Russian).
58. Akimov V.P., red. *Ostrye khirurgicheskie zabolevaniya organov bryushnoy polosti* [Acute surgical diseases of the abdominal organs]. St. Petersburg: SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2021. Available at: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_46612523\\_70156686.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46612523_70156686.pdf) (accessed: July 07, 2022) (in Russian).
59. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Al'-Kubaysi Sh.S. Faktory progressirovaniya ostrogo pankreatita [Factors of acute pancreatitis development]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 5: 47. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28045> (accessed: July 10, 2022) (in Russian).
60. Wang X., Liu M., Hu W., Cui T., Yu X., Liu R., Yin C. Angiotensin-(1-7) Treatment Restores Pancreatic Microcirculation Profiles: A New Story in Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2020; 49 (7): 960–966. Available at: [https://journals.lww.com/pancreasjournal/Abstract/2020/08000/Angiotensin\\_1\\_7\\_Treatment\\_Restores\\_Pancreatic.14.aspx?context=LatestArticles](https://journals.lww.com/pancreasjournal/Abstract/2020/08000/Angiotensin_1_7_Treatment_Restores_Pancreatic.14.aspx?context=LatestArticles) (accessed: July 07, 2022). DOI: 10.1097/MPA.0000000000001609.
61. Mamatov B.Yu. Korrektsiya reologicheskikh svoystv krovi u bol'nykh s pankreonekrozom v rannem posleoperatsionnom periode [Correction of the rheological blood properties in patients with pancreatic necrosis in the early postoperative period]. *Arkhiv issledovaniy*. 2021; 1 (66). Available at: <https://arxiv.adti.uz/index.php/arxiv/article/view/6144> (accessed: July 07, 2022) (in Russian).
62. Stepchenkov R.P. Printsipy okazaniya neotlozhnoy pomoshchi bol'nym s pankreonekrozom [Principles of providing emergency care for patients with pancreatic necrosis]. *Spravochnik vracha obshchey praktiki*. 2021; 7. DOI: 10.33920/med-10-2107-08 (in Russian).
63. Luo BoWen, Deng DeHai, Wei HuiFen, Wu Qing, Tang GuoDu, Liang ZhiHai. Value of early fluid resuscitation endpoints in evaluating blood volume in patients with acute pancreatitis. *J Clin Hepatol*. 2020; 36 (12): 2777–2781. Available at: <http://www.lcgdbzz.org/en/article/doi/10.3969/j.issn.1001-5256.2020.12.027> (accessed: July 10, 2022). DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.12.027.
64. Artykbaev A.Zh., Ismailov Zh.K., Dzhumabekov A.T., Ismailov E.L. Plazmaferез u bol'nykh s ostrym destruktivnym pankreatitom, oslozhnennykh abdominal'nym sepsisom [Plasmapheresis in patients with acute destructive pancreatitis complicated by abdominal sepsis]. *Vestnik KazNMU*. 2020; 1: 336–338. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43985728> (accessed: July 10, 2022) (in Russian).
65. Rasch S.P., Sancak S., Erber J., Wießner J., Schulz D., Huberle C., Algül H., Schmid R.M., Lahmer T. Influence of extracorporeal cytokine adsorption on hemodynamics in severe acute pancreatitis: Results of the matched cohort pancreatitis cytosorbents inflammatory cytokine removal (PACIFIC) study. *Artif. Organs*. 2022; 46: 1019–1026. DOI: <https://doi.org/10.1111/aor.14195>.

**Information about the authors**

**Midlenko Oleg Vladimirovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology and Orthopedics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

**Midlenko Vladimir Il'ich**, Doctor of Sciences (Medical), Professor, Head of the Chair of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology and Orthopedics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: imefc@ulsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4358-8484>.

**Chavga Andrey Ivanovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology and Orthopedics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: andrei.chavga@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7628-5039>.

**Lonskaya Stanislava Konstantinovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of General and Operative Surgery with Topographic Anatomy and Dentistry Course, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ksu.lon@mail.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2269-5280>.

**Popondopolo Yakov Dmitrievich**, Student, Medical Department, Institute of medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: midlenko.irina@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/009-008-57529737>.

**Popondopolo Irina Olegovna**, Student, Medical Department, Institute of medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: midlenko.irina@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2743-3397>.

**For citation**

Midlenko O.V., Midlenko V.I., Chavga A.I., Lonskaya S.K., Popondopolo Ya.D., Popondopolo I.O. Sovremennye predstavleniya o roli gemodinamicheskikh narusheniy v patogeneze ostrogo pankreatita [Modern ideas on the role of hemodynamic disorders in the pathogenesis of acute pancreatitis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 2: 30–46. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-30-46 (in Russian).

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617-089.844

DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-47-61

## ПОСТУЛАТЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ХИРУРГИИ ГРЫЖ БЕЛОЙ ЛИНИИ ЖИВОТА

К.И. Сергацкий<sup>1, 2</sup>, А.В. Коробов<sup>1</sup>, В.И. Никольский<sup>1</sup>,  
В.С. Романова<sup>1</sup>, Е.В. Титова<sup>1, 2</sup>, А.С. Ивачёв<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», г. Пенза, Россия

*Грыжа белой линии живота – это патологическое состояние, которое характеризуется выпячиванием части внутренних органов через отверстия в области апоневротической пластинки белой линии живота.*

*В представленном аналитическом исследовании приведена информация о вероятных факторах риска грыжеобразования, оценка которых остается актуальной на сегодняшний день. Кроме того, освещены вопросы диагностики и классификации грыж белой линии живота, подробно описаны преимущества и недостатки предлагаемых методик оперативного лечения заболевания. Отмечено, что, несмотря на большое количество предложенных хирургических методик коррекции и лечения грыж белой линии живота, все они обладают определенными недостатками, связанными главным образом с высокой частотой возникновения рецидивов заболевания и послеоперационных осложнений. Выбор между предложенными методами ушивания грыжевых ворот и способами интраоперационного укрепления белой линии живота для профилактики рецидива грыжи является важным для практикующего хирурга.*

*Поиск информации для литературного обзора выполнен на [elibrary.ru](http://elibrary.ru) и [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).*

**Ключевые слова:** грыжа белой линии живота, факторы риска грыжеобразования, хирургическое лечение, рецидивы и осложнения.

**Определение, вопросы эпидемиологии и этиопатогенеза.** Грыжа белой линии живота (ГБЛЖ) – это патологическое состояние, которое характеризуется разволокнением апоневротической пластинки белой линии живота по срединной линии и выпячиванием части внутренних органов в образовавшиеся апертуры. Для хирургической коррекции ГБЛЖ в настоящее время предложено множество методик, однако проблема лечения остается актуальной ввиду высокой частоты рецидивов заболевания (20–40 %) после оперативного лечения [1].

Грыжи передней брюшной стенки различной локализации являются одними из самых распространенных нозологий в хирургичес-

кой практике. Грыжевой болезни, по разным сведениям, подвержено от 4 до 25 % населения [2, 3].

Известно, что ГБЛЖ встречаются реже, чем грыжи пупочной и паховой локализации. Распространенность ГБЛЖ составляет до 11 % от всех наблюдений грыжеобразования. По статистике, ГБЛЖ чаще возникают у женщин после беременности и мужчин вследствие выполнения повышенных физических нагрузок [4]. В 70 % случаев ГБЛЖ возникают у пациентов старше 50 лет с одинаковой частотой у женщин и мужчин [5, 6].

Вопросы этиопатогенеза ГБЛЖ напрямую связаны с особенностями строения передней брюшной стенки. Белая линия живота – это

соединительно-тканый комплекс, который состоит из пересекающихся и переходящих на противоположную сторону сухожильных пучков апоневрозов трех пар боковых мышц живота. Рыхлая жировая предбрюшинная клетчатка содержит густую кровеносную сеть и располагается от мечевидного отростка грудины до лобкового симфиза [6].

Общеизвестно, что ГБЛЖ могут возникать из-за врожденной и приобретенной слабости передней брюшной стенки, что приводит к растяжению апоневротической пластинки белой линии живота [7].

В большинстве случаев ГБЛЖ имеют врожденный характер, что связано с генетическими дефектами формирования белой линии. К факторам, способствующим развитию грыж, можно отнести особенности васкуляризации этой зоны. В белой линии имеются щелевидные промежутки, через которые проходят сосуды и нервы, связывающие предбрюшинную и подкожную клетчатки [8]. Поэтому некоторые исследователи считают, что формирование грыж может быть связано с дефектом в соединительнотканном тяже, который образует белую линию живота [9].

К одной из причин развития ГБЛЖ относят повышенное внутрибрюшное давление (ВБД). Давление в брюшной полости зависит от множества компонентов, в т.ч. от состояния мышц брюшной стенки, степени развития подкожно-жировой клетчатки, наполнения полых органов, параметров и патологии дыхания. Такие факторы, как поднятие тяжестей, чрезмерные физические нагрузки, ожирение, склонность к запорам, метеоризм и заболевания дыхательной системы, сопровождающиеся длительным и сильным кашлем, провоцируют повышение ВБД. В результате длительного повышения ВБД промежутки в соединительнотканном тяже белой линии живота увеличиваются, что создает условия для грыжеобразования [10, 11].

В последние десятилетия активно изучается соединительнотканная теория патогенеза грыжеобразования. Коллаген является основным компонентом соединительной ткани, нарушения его метаболизма во внеклеточном матриксе играют важную роль в развитии грыжевой болезни, в т.ч. ГБЛЖ [11].

Повышенный риск грыжеобразования связывают с нарушением соотношения коллагенов I и III типов. Коллаген I типа представляет собой наиболее прочный тип коллагена и составляет 90 % объема коллагеновых волокон организма. Коллаген III типа является важным компонентом ретикулярной соединительной ткани, но в норме представлен в гораздо меньших количествах [12].

Большинство авторов сходятся во мнении, что у грыженосителей значительно снижается соотношение коллагенов I и III типов в волокнах фасциально-aponевротических слоев брюшной стенки в сравнении с таковым у здоровых лиц. Увеличение количества коллагеновых белков III типа по сравнению с коллагеном I типа приводит к уменьшению диаметра коллагеновых волокон и снижению механической сопротивляемости, что ведет к формированию функционально неполноценной соединительной ткани [13]. Причинами нарушенного коллагенового обмена могут быть генетические мутации, коморбидный фон пациента, выраженный иммунный ответ на протезирующий материал, применяемый для герниопластики.

Одной из причин возникновения ГБЛЖ является развитие диастаза прямых мышц живота во время беременности. Диастаз прямых мышц живота – это патологическое состояние, которое характеризуется истончением и расширением апоневротической пластинки белой линии живота [14, 15]. У большого числа женщин во время третьего триместра беременности развивается диастаз прямых мышц живота, что может быть причиной болезненных ощущений и эстетического дискомфорта из-за килевидного выпячивания в проекции белой линии живота. Во время беременности происходят серьезные изменения в гормональном и ферментативном статусе, что приводит к увеличению способности тканей к растяжению и повышению ВБД. Многоплодная или повторная беременность и многоводие также способствуют повышению риска развития диастаза прямых мышц живота [16].

В 70 % случаев белая линия живота после родов возвращается в исходное положение. Но в 30 % случаев процесс восстановления

осложняется рядом факторов. К ним относят: крупный плод; лишний вес до и во время беременности; многоплодную или повторную беременность, многоводие; слишком быстрый возврат к активным физическим нагрузкам после родов [17].

Таким образом, диастаз прямых мышц живота и ГБЛЖ необходимо рассматривать только совместно. Однако следует помнить, что ГБЛЖ могут развиваться как самостоятельное заболевание, так и в комплексе с диастазом [18].

Немаловажными являются результаты исследований, которые доказывают наличие у грыженосителей выраженных дегенеративных изменений соединительной ткани. При этом установлена зависимость между сроком грыженосительства и величиной грыжи [18, 19].

### Классификация и диагностика ГБЛЖ.

В настоящее время герниологи всего мира используют в своей повседневной практике различные классификации грыж передней брюшной стенки. В основе этих классификаций лежат размеры грыжевого дефекта, локализация грыжи, сочетание заболевания с другой патологией. Такие градации помогают хирургам понимать друг друга, служат подспорьем при выборе тактики лечения и оценке отдаленных результатов хирургической коррекции. Однако, несмотря на разнообразие классификаций, общепринятой градации ГБЛЖ на данный момент в Российской Федерации не существует [20].

В 2009 г. рабочая группа Европейского общества герниологов предложила основанную на размерах грыжевого дефекта классификацию грыж, являющуюся на данный момент наиболее актуальной [21] (табл. 1).

Таблица 1  
Table 1

### Классификация грыж Европейского общества герниологов (2009)

#### Hernia classification by the European Hernia Society (2009)

Класс грыжи Hernia Grade	Размер грыжевого дефекта Hernia Size
Малые Small	Менее 2 см <2 cm
Средние Medium	От 2 до 4 см 2–4 cm
Большие Large	Более 4 см >4 cm

Данная классификация основана на измерении расстояния между наиболее отдаленными точками грыжевых ворот, что представляется удобным в хирургической практике в плане оценки размеров грыжевого дефекта у постели больного. Предложенная классификация применима для пациентов с ГБЛЖ и в рамках аналитического исследования представляется наиболее удачной. Однако классификация грыж Европейского общества герниологов не отражает других аспектов ГБЛЖ, поэтому полноценного представления о грыже при такой градации нет.

Также Европейское общество герниологов разделило грыжевые дефекты, в т.ч. ГБЛЖ,

в зависимости от расположения по срединной линии [20, 22]. При этом выделены:

- 1) эпигастральные (надчревные);
- 2) параумбиликальные (околопупочные);
- 3) подчревные.

Эпигастральные грыжи являются самым распространенным типом и встречаются в 80 % случаев. Околопупочные грыжи диагностируются гораздо реже и зачастую носят врожденный характер. Третий тип грыж по данной классификации является наиболее редким [23].

Несмотря на простоту данная классификация не отражает объемов грыжевого мешка, который может быть различным при одном и том же диаметре ворот. Это не позволяет в

полной мере оценить размер грыжевого выпячивания.

В противовес предыдущей градации в 1990 г. К.Д. Тоскин и В.В. Жебровский разра-

ботали классификацию, основанную на оценке размеров грыжевого выпячивания [22, 23] (табл. 2).

Таблица 2  
Table 2

### Классификация грыж по К.Д. Тоскину и В.В. Жебровскому (1990)

#### Hernias classification by K.D. Toskin and V.V. Zhebrovsky (1990)

Размер грыжи Hernia Size	Обоснование размера Size Explanation
Малая Small	Занимает менее одной области живота, не изменяет его конфигурацию и определяется только пальпаторно Occupies less than one abdominal area, does not change the abdominal configuration, and is determined only by palpation
Средняя Medium	Занимаемая часть области выпячивается Hernia area bulges out
Обширная Extensive	Занимает всю область живота и деформирует его конфигурацию Occupies the entire abdominal area and deforms abdominal configuration
Гигантская Giant	Занимает 2–3 области живота, что резко деформирует его конфигурацию. Мешает пациенту ходить Occupies 2–3 abdominal areas, dramatically deforming abdominal configuration. Prevents the patient from walking

Данная классификация была предложена для больных с послеоперационной вентральной грыжей и отражает размеры грыжевого дефекта, что облегчает хирургу выбор методики коррекции грыжи. Предлагаемую клас-

сификацию можно в полной мере использовать и у пациентов с ГБЛЖ.

В 2012 г. В.В. Анищенко и С.А. Семёнов предложили классификацию грыж по сложности [19] (табл. 3).

Таблица 3  
Table 3

### Классификация грыж по В.В. Анищенко и С.А. Семёнову (2012)

#### Hernia classification by V.V. Anishchenko and S.A. Semenov (2012)

Сложность грыжи Hernia complexity	Обоснование сложности Complexity Explanation
Сложные технически Technically difficult	Гигантские рецидивные грыжи, гигантские или многокамерные грыжи с выраженным спаечным процессом, выраженным уменьшением объема брюшной полости, имеющаяся ранее протезирующая пластика, параколомические грыжи Giant recurrent hernias; giant or multicameral hernias with a pronounced adhesive process / pronounced decrease in the volume of the abdominal cavity; previous prosthetics; paracolostomy hernias
Сложные тактически Tactically difficult	Сложность в выборе способа операции, наличие инфицированного протеза Difficulty in choosing the surgical method; infected prosthesis
Сложные диагностически Diagnostically difficult	Все внутренние грыжи All internal hernias

Сложность грыжи Hernia complexity	Обоснование сложности Complexity Explanation
Сложные соматически Somatically difficult	Наличие сопутствующих заболеваний Concomitant diseases
Сложные по ожирению Excess weight	Наличие ожирения и сверхожирения Overweight and obesity
Сочетанные грыжи Multiple hernias	Два и более дефекта брюшной стенки, превышающих в диаметре 5 см Two or more abdominal wall defects (>5 cm)

Упомянутая классификация грыж при наличии отягощающих аспектов вполне применима для пациентов с ГБЛЖ, однако на практике используется весьма редко.

В 1999 г. на XXI Международном съезде герниологов в Мадриде была принята единая европейская классификация по системе SWR для определения локализации грыжи, ширины грыжевых ворот и наличия рецидива [23], где литера S обозначает локализацию грыжи: срединная – M, боковая – L, сочетанная – ML; W – ширину грыжевых ворот: W<sub>1</sub> – до 5 см, W<sub>2</sub> – 5–10 см, W<sub>3</sub> – 10–15 см, W<sub>4</sub> – свыше 15 см; R – наличие рецидива: R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и более.

Предложенная классификация грыж передней брюшной стенки для пациентов с ГБЛЖ применима не в полной мере, так как разбираемый тип грыж всегда локализуется по срединной линии живота.

Таким образом, на данный момент в Российской Федерации нет единой и общепринятой классификации ГБЛЖ. Стремительное развитие герниологии и увеличение числа пациентов с ГБЛЖ породило ряд проблем, некоторые аспекты которых не вписываются в ранее предложенные классификации.

Одними из главных вопросов в герниологии остаются способы постановки диагноза, методики определения размеров грыж и степени дегенеративных изменений брюшной стенки для обоснования дальнейшей тактики лечения и оценки отдаленных результатов [24].

Диагностика ГБЛЖ основывается на тщательном сборе анамнеза и жалоб пациента, а также клиническом осмотре живота, в частности визуальном осмотре, пальпации и измерении выпячивания.

ГБЛЖ у пациентов долгое время могут быть бессимптомными. Это связано с тем, что

на начальном этапе грыжеобразования грыжевые дефекты имеют настолько малые размеры, что схожи с небольшой липомой и могут быть практически незаметными при осмотре. Так, вначале ГБЛЖ характеризуется выпячиванием жировой клетчатки через просвет соединительной ткани в апоневрозе. Со временем размеры грыжи увеличиваются и появляются основные жалобы [25]. Пациенты могут жаловаться на незначительные боли в месте выпячивания при ходьбе и умеренную болезненность при самопальпации. Выраженный болевой синдром возникает при ущемлении в грыжевых воротах пряди сальника, жировых подвесок или брыжейки толстой кишки. Также некоторые пациенты отмечают нарушения в работе желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, запоры, рвота, метеоризм и следы крови в кале при дефекации из-за травматизации кишечной стенки в грыжевых воротах. Ко всему прочему наибольший дискомфорт, в особенности для женщин, создает косметический дефект в виде выпячивания над передней брюшной стенкой. Все эти жалобы приводят к значительному снижению качества жизни пациентов с ГБЛЖ.

Таким образом, основным симптомом формирования ГБЛЖ является наличие выпячивания на передней брюшной стенке, которое появляется во время напряжения белой линии живота или в вертикальном положении тела и исчезает в горизонтальном положении [26].

Исследование размеров грыжевого дефекта путем измерения расстояния в наиболее отдаленных точках грыжевых ворот является важным способом диагностики ГБЛЖ. Однако способ оценки размеров грыжевого дефекта теряет свою достоверность при ожире-

нии и на данный момент не имеет значимости в герниологии как диагностический метод [27, 43].

Для более глубокого изучения и оценки тяжести грыжевого дефекта проводят ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию брюшной полости. Эти методы, кроме визуализации грыжевых ворот и грыжевого мешка, позволяют провести дифференциальную диагностику и установить точный диагноз, а также определить сопутствующую патологию, которая может повлиять на выбор метода герниопластики.

Так, всем пациентам с подозрением на развитие ГБЛЖ проводят ультразвуковое исследование передней брюшной стенки. Этот метод особенно облегчает постановку диагноза у людей с ожирением. Пациентам с той же целью нередко проводят компьютерную и магнитно-резонансную томографию брюшной стенки. Такой современный диагностический метод, как рентгенкомпьютерная герниоабдоминометрия, позволяет объективно оценить анатомо-функциональное состояние элементов грыжевого мешка и исключить ущемление грыжи, что невозможно выполнить при физикальном осмотре [18]. Приведенные методы визуализации дают возможность измерить расстояние между краями грыжевых ворот, что облегчает классификацию грыж. Скрупулезное предоперационное обследование необходимо для определения объема хирургического вмешательства при наличии сопутствующей хирургической патологии и анатомических особенностей у конкретного пациента, а значит, позволяет выбрать наиболее безопасный вариант герниопластики [27].

**Способы хирургического лечения ГБЛЖ.** Существует множество методик хирургического лечения ГБЛЖ – от открытых хирургических вмешательств до лапароскопических методов.

Первым хирургом, который изменил взгляд на изучение образования ГБЛЖ с исключительно анатомической точки зрения на анатомо-механическое представление, был Н.И. Напалков. Профессор придавал большое

значение механическим воздействиям, оказываемым мышцами передней брюшной стенки на апоневроз белой линии живота. Основываясь на этом, Н.И. Напалков пришел к выводу, что большинство способов хирургического лечения грыж белой линии живота, которые использовались в те годы, нерациональны [28], и предложил свою методику. По методике автора последовательно рассекают кожу и подкожную клетчатку от мечевидного отростка до лонного сочленения. Далее у медиальных краев передних листков апоневроза влагалища прямых мышц живота двумя окаймляющими разрезами вскрывают их, а задние листки апоневроза отделяют от мышц и сшивают между собой. Передние листки апоневроза также сшивают между собой [29]. Другими словами, суть метода пластики ГБЛЖ по Н.И. Напалкову состоит в удвоении белой линии путем рассечения влагалища прямых мышц живота по их внутреннему краю с дальнейшим последовательным сшиванием внутренних, а затем и наружных краев влагалищ. Упомянутый метод хирургического лечения ГБЛЖ, предложенный автором еще в 1909 г., достаточно широко используется и в современной практике. Однако методика имеет ряд существенных недостатков, таких как техническая сложность выполнения пластики, высокая частота рецидивов ГБЛЖ, перестройка анатомических структур и следующее за этим повышение напряжения тканей передней брюшной стенки. Также данная операция предполагает выполнение значительного по величине кожного разреза, что пролонгирует время восстановления и заживления операционной раны, а также негативно сказывается на косметическом эффекте после выполненной операции [29].

Еще одним способом устранения ГБЛЖ является методика Чемпионера, предложенная в 1899 г. Отличием этого способа является выполнение поперечного разреза кожи длиной около 3 см на уровне середины пупочного кольца. После рассечения кожи тщательно отслаивают подкожную клетчатку от влагалища прямой мышцы живота по всей длине раны. На заключительном этапе выполняют ушивание грыжевых ворот и наложение двух рядов

узловых швов на влагалище прямой мышцы живота, а затем наложение аналогичных швов в промежутках до сближения медиальных краев [28, 30].

При сравнении методов лечения ГБЛЖ, предложенных Н.И. Напалковым и Чемпионом, становится очевидно, что напряжение передней брюшной стенки в области пластики грыжевых ворот практически одинаково в случае реализации обеих методик. Однако методика Чемпионера имеет значимые преимущества. Так, при выполнении герниопластики по данной методике остается нерушимой анатомическая структура передней брюшной стенки за счет сохранности пупка. Также несомненно, что выполнение описанного кожного разреза минимизирует операционную травму и увеличивает косметический эффект от перенесенной процедуры.

В настоящее время большое внимание уделяется протезирующим методикам герниопластики с использованием эндопротеза [31, 32]. В случае наличия у пациента ГБЛЖ такие способы устранения грыжевого дефекта позволяют укрепить белую линию живота и уменьшить риск развития рецидивов заболевания. Известно несколько основных способов, применяемых при хирургическом лечении грыж белой линии живота: on-lay, in-lay, sub-lay, а также IPOM.

По методике on-lay после грыжесечения и ликвидации дефекта брюшной стенки эндопротез фиксируют к брюшной стенке таким образом, чтобы он располагался предфасциально. При этом размер протеза обычно на 3–5 см больше, чем сам дефект брюшной стенки. Затем эндопротез подшивают к апоневрозу, что исключает его деформацию или смещение [33].

Золотым стандартом в герниопластике принято считать методику sub-lay. Суть методики состоит в том, что после грыжесечения освобождают ретромускулярное пространство до его латеральных границ в каудальном и краниальном направлениях. Эндопротез укладывают в это пространство и фиксируют узловыми швами к влагалищу прямых мышц живота, что позволяет правильно расположить сетку по отношению к прилегающим

тканям. Далее ушивают передние листки влагалища прямых мышц живота с последующим дренированием при необходимости [33, 34]. Несмотря на общепринятую надежность методики около 50 % таких операций сопровождаются развитием осложнений, в т.ч. нагноительных, а также образованием гематом и сером. Развитие упомянутых осложнений связано с обширной мобилизацией кожно-подкожного лоскута тканей с пересечением сосудов [34, 35].

In-lay – это техника ненатяжной герниопластики, при которой эндопротез подшивают к краям фасциального дефекта в виде моста или перемычки. Данная техника также используется у больных ГБЛЖ. Однако при выполнении герниопластики данным способом создание функционально полноценной брюшной стенки невозможно. При реализации методики у пациентов не устраняется диастаз прямых мышц живота (как один из провоцирующих факторов), а у ряда больных без исходного диастаза после операции создаются предпосылки для его развития [36, 37].

При использовании методики лечения ГБЛЖ IPOM эндопротез фиксируют к задней поверхности передней брюшной стенки, т.е. интраперитонеально. Для этого сетку на расстоянии 3–4 см подшивают к брюшной стенке узловыми швами или герниостеплером. Частым осложнением такого способа является образование спаечного процесса между имплантатом и петлями кишечника, что может стать причиной стойкого болевого синдрома у пациентов после операции, кишечной непроходимости и формирования наружных кишечных свищей [38, 39]. Также факторами, сдерживающими развитие этого направления в герниологии, являются стоимость расходных материалов, увеличение времени выполнения операции и повышение риска осложнений при последующих оперативных вмешательствах, что обусловлено непосредственным контактом протеза с органами брюшной полости [40, 41].

В настоящее время ведется активное изучение преимуществ выбора лапароскопического или открытого метода грыжесечения и решается вопрос о необходимости и целесооб-

разности применения эндопротеза при хирургическом лечении ГБЛЖ. Это связано с тем, что некоторые исследования показали более высокую частоту возникновения серьезных осложнений после мини-инвазивных операций, чем при открытых вмешательствах [42, 43]. При этом большинство хирургов сошлось во мнении, что лапароскопический метод стоит использовать при диаметре грыжевых ворот не более 10 см [44, 45], а значит, эту методику целесообразно проводить у больных с ГБЛЖ, диаметр грыжевого дефекта которых заведомо меньше указанного параметра.

Одним из главных обоснований выбора метода герниопластики является частота рецидивов после использования той или иной методики. Б.Ш. Гогия в своих исследованиях установил, что частота возникновения повторных ГБЛЖ при проведении аутопластики составляет от 12,5 % до 69,23 % в зависимости от объема грыжевого дефекта [46, 47]. Использование комбинированных способов герниопластики с применением эндопротезов снижает частоту рецидива ГБЛЖ до 8,2 % в случае больших и гигантских грыж и до нуля при диаметре грыжевых ворот менее 10 см. В то же время наилучший результат при использовании эндопротезов был получен при проведении операции по методике sub-lay [47].

Представленные выше варианты хирургического лечения ГБЛЖ имеют свои преимущества и недостатки. Однако выбор наиболее оптимального способа должен отвечать таким

параметрам, как низкая частота рецидивов заболевания и возникновения осложнений, приемлемые экономические затраты на обеспечение лечения [49].

**Заключение.** В заключение хотелось бы отметить, что ГБЛЖ является полиэтиологическим заболеванием, лечение которого требует комплексного подхода. Несмотря на большое количество предложенных хирургических методик лечение ГБЛЖ остается весьма актуальной проблемой. Нерешенными до сегодняшнего дня являются вопросы оценки факторов риска грыжеобразования при данном виде грыж, снижения частоты возникновения рецидивов заболевания и послеоперационных осложнений после применения различных оперативных методик. При реализации существующих способов лечения практикующий хирург ставится перед выбором между предложенными методами ушивания грыжевых ворот при ГБЛЖ и способами интраоперационного укрепления белой линии живота для профилактики рецидива грыжи.

Следует отметить, что в настоящее время хирургу, занимающемуся оказанием помощи больным ГБЛЖ, при выборе методики хирургического лечения необходимо учитывать мнение пациента, стремиться минимизировать сроки нахождения пациента в стационаре, а также обеспечивать наиболее быстрое постоперационное восстановление с сохранением косметических и функциональных структур передней брюшной стенки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Сергацкий К.И., Никольский В.И.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Коробов А.В., Ивачёв А.С.

Анализ и интерпретация данных: Романова В.С., Титова Е.В.

Написание и редактирование текста: Романова В.С., Сергацкий К.И., Никольский В.И.

#### **Литература**

1. Лазарев С.М., Бага Д.К. Взгляд на хирургическое лечение грыж белой линии живота с учетом ее биомеханических свойств. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2009; 168 (1): 41–44.
2. Кириенко А.И., Шевцов Ю.Н., Никишков А.С., Селиверстов Е.И., Андрияшкин А.В., Татаринцев А.М., Золотухин И.А. Распространенность грыж передней брюшной стенки: результаты популяционного исследования. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; 8: 61–66.
3. Никишков А.С. Распространенность и факторы риска грыж передней брюшной стенки в общей популяции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2019. 25.

4. Ермолов А.С., Хмельницкий А.И., Упырев А.В. Качество жизни пациентов, перенесших эндопротезирование брюшной стенки по поводу послеоперационной грыжи живота. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011; 80: 291–294.
5. Гапоненко А.И., Молодой Е.Г. Структура пациентов с грыжами передней брюшной стенки. Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник научных статей XII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых. 8 октября 2020. Гомель; 2020: 145–147.
6. Ячменев К.С., Белов А.И., Машошина Д.О., Селиверстова Е.О. Закономерности возникновения пу-почных грыж и грыж белой линии живота в зависимости от пола и возраста. European Scientific Conference: сборник статей XII Международной научно-практической конференции. 2019: 182–185.
7. Дорошкевич Е.Ю., Дорошкевич С.В., Липич М.В., Лемешева И.И., Семеняго С.А. Анатомия и хи-рургия грыж передней брюшной стенки. Гомель: ГомГМУ; 2014: 10–43.
8. Огнерубов Н.А. Вариантная анатомия влагалища прямой мышцы живота. Вестник российских уни-верситетов. Математика. 2013; 18 (4-1): 1324–1325. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/variant-nauya-anatomiya-vlagalisha-pryamoj-myshtsy-zhivota> (дата обращения: 28.09.2022).
9. Муллаев С.С. Пороки развития передней брюшной стенки у новорожденных. Актуальные про-блемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: сборник трудов конференции. 2017; 51: 146–147.
10. Вертянкин С.В., Ванжа Я.Е., Майоров Р.В. Патент РФ № 2716620; 2020.
11. Стяжкина С.Н., Князев А.Д., Минаханов И.И. Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике. Современные инновации. 2016; 5 (7): 57–64.
12. Хашимов Б.Б., Аутлев К.М., Кручинин Е.В., Иванов В.В., Янин Е.Л. Частота возникновения грыж передней брюшной стенки у пациентов с морбидным ожирением. Уральский медицинский жур-нал. 2017; 3: 107–110.
13. Henriksen N.A., Mortensen J.H., Lorentzen L., Agren M.S., Bay-Jensen A.C., Jorgensen L.N., Karsdal M.A. Joachim Abdominal wall hernias – a local manifestation of systemically impaired quality of the extra-cellular matrix. Surgery. 2016; 160 (1): 220–227.
14. Федосеев А.В., Инютин А.С., Лебедев С.Н., Шкляр В.С. Профилактика послеоперационных вен-тральных грыж и предикторы их образования. Хирургическая практика. 2020; 2: 50–55.
15. Klinge U., Si Z.Y., Zheng H., Schumpelick V., Bhardwaj R.S., Klosterhalfen B. Collagen I/III and matrix metalloproteinases (MMP) 1 and 13 in the fascia of patients with incisional hernias. Journal of Investigative Surgery. 2001; 14 (1): 47–54.
16. Богдан В.Г., Гаин Ю.М. Патогенез послеоперационных грыж: изменения метаболизма соедини-тельной ткани – причина или следствие? Новости хирургии. 2011; 19 (6): 29–35.
17. Юрасов А.В., Ракинцев В.С., Матвеев Н.Л., Бурдаков В.А., Макаров С.А., Куприянова А.С. Диастаз прямых мышц живота в хирургическом аспекте: определение, эпидемиология, этиология и пато-генез, клинические проявления. Эндоскопическая хирургия. 2019; 25 (6): 41–48.
18. Sperstad J.B., Tennfjord M.K., Hilde G., Ellström-Engel M., Bo K. Diastasis recti abdominis during preg-nancy and 12 months after childbirth: prevalence, risk factors and report of lumbopelvic pain. British journal of sports medicine. 2016; 50 (17): 1092–1096.
19. Артюшков Е.Л. Оценка результатов оперативного лечения при грыжах живота различной локализа-ции методами ненатяжной и традиционной герниопластики. Проблемы и перспективы развития со-временной медицины: сборник научных статей XII Республиканской научно-практической конфе-ренции с международным участием студентов и молодых ученых. 6–7 мая 2021. Гомель; 2021: 9–12.
20. Юльцова М.М. Диастаз белой линии живота как причина дисфункций всего организма. Культура физическая и здоровье. 2020; 4: 150–152.
21. Польской В.С., Черепнина Е.С., Кишечкина Е.А. Диастаз прямых мышц живота при беременности. Международный центр научного партнерства «Новая наука». 2022; 2: 99–107.
22. Кемеж Ю.В. Роль рентгеновской компьютерной и ультразвуковой томографии послеоперационных грыж живота в выборе метода герниопластики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2007: 6–16.
23. Анищенко В.В., Семёнов С.А. Сложные грыжи – возможности классификации. Актуальные во-просы герниологии: материалы IX конференции. Сургут; 2012; 4: 24–26.
24. Зворыгина М.А., Хафизова А.Ф. Грыжи передней брюшной стенки как следствие дисплазии соеди-нительной ткани. Синергия наук. 2017; 1 (17): 894–898.

25. Кириенко А.И., Никишков А.С., Селиверстов Е.И., Андрияшкин А.В. Эпидемиология грыж передней брюшной стенки. Эндоскопическая хирургия. 2016; 4: 55–60.
26. Гербали О.Ю., Косенко А.В. Симультанное вмешательство у больных с осложненными формами послеоперационных вентральных грыж и деформаций передней брюшной стенки. Кубанский научный медицинский вестник. 2019; 26 (1): 88–93.
27. Бабажанов А.С., Ахмедов Г.К., Ахмедов А.И., Обидов Ш.Х. Совершенствование методов герниопластики при симультантных абдоминальных заболеваниях. Наука и мир. 2016; 6: 34.
28. Срукова А.Х., Благовестнов Д.А. Хирургия первичных срединных грыж живота (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2011; 18 (1): 155–157.
29. Винник Ю.С., Назарьянц Ю.А., Петрушко С.И., Горбунов Н.С., Миллер С.В. Патент РФ № 2391924; 2010.
30. Лызигов А.А. Грыжи живота. Гомель; 2003: 9–23.
31. Филимонов В.Б., Васин Р.В., Мельников А.А., Васина И.В., Мельникова И.А. Лапароскопическое лечение грыж передней брюшной стенки неадгезивной хирургической сеткой proceed. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2019; 14 (3): 47–50.
32. Ларин В.В., Авхадеева А.А., Рылова Н.В. Диагностика при грыжах передней брюшной стенки. Успехи современного естествознания. 2011; 8: 115.
33. Бага Д.К. Хирургическое лечение грыж белой линии живота в зависимости от ее биомеханических свойств (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2010. 20.
34. Шурыгин С.Н., Муха А.В., Передков И.Н., Чижов Д.В., Круглов В.Ю. Патент РФ № 2276968; 2006.
35. Лазарев С.М., Бага Д.К., Ильин Ю.В., Жолтиков В.В., Лебедева Е.А. Патент РФ № 2405468; 2010.
36. Боддан В.Г. Хирургическое лечение пациентов с диастазом прямых мышц живота в сочетании с грыжами брюшной стенки. Экстренная медицина. 2015; 2: 66–72.
37. Вертянкин С.В., Ванжа Я.Е., Майоров Р.В., Якубенко В.В., Майорова М.В., Кряквина Е.В., Мартиросян Е.А. Профилактика развития вентральных грыж с помощью новой техники доступа в брюшную полость по средней линии живота с рассечением пупка и пупочного кольца: сравнение с традиционной лапаротомией. Сеченовский вестник. 2020; 11 (3): 15–25.
38. Агафонов О.И. Выбор оперативного лечения послеоперационных грыж и грыж белой линии живота: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск; 2011. 20.
39. Маркова Я.А. Выбор способа герниопластики и тактики послеоперационного ведения пациентов с вентральными грыжами. Новости хирургии. 2012; 20 (5): 24–31.
40. Халилова А.С.А. Хирургическое лечение пациентов с диастазом прямых мышц живота. Меридиан. 2019; 15: 204–206.
41. Ботиров Д.Ю., Рахимов А.П., Юсупов Д.Д.У. Профилактика нагноений операционной раны у больных с грыжами брюшной стенки и ожирением III–IV степени. Авиценна. 2019; 33: 4–6.
42. Армашов В.П., Матвеев Н.Л., Макаров С.А. Профилактика образования спаек при интраперитонеальной герниопластике. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020; 9: 116–122.
43. Юрасов А.В., Абовян Л.А., Курашвили Д.Н., Лысенко М.В., Дубров В.Э. Современная концепция хирургического лечения больных с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014; 7 (4): 405–413.
44. Герасимов Л.В., Макаров И.В., Степанов П.Д. IPOM-пластика как метод лечения грыж передней брюшной стенки. Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты: материалы научной конференции. 9–11 апреля 2019. Самара; 2019: 76.
45. Агапов М.А., Горский В.А., Зрянин А.М., Скляр В.Ф., Садовников С.В. Применение лапароскопических технологий в лечении грыж передней брюшной стенки. Актуальные вопросы герниологии: сборник материалов XII конференции. Москва; 2015: 8–9.
46. Чернядьев С.А. Хирургические болезни. Грыжи живота: методические указания к практическим занятиям. Екатеринбург; 2019. 39.
47. Гогия Б.Ш. Хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2016. 48.
48. Плешков В.Г., Агафонов О.И. Послеоперационные вентральные грыжи – нерешенные проблемы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2009; 2 (3): 248–255.

**Авторский коллектив**

**Сергацкий Константин Игоревич** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры «Хирургия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; врач-колопроктолог отделения колопроктологии, ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко». 440009, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 28; e-mail: sergatsky@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3334-8244>.

**Коробов Артем Владимирович** – аспирант кафедры «Хирургия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; e-mail: dr.kav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7311-6715>.

**Никольский Валерий Исаакович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры «Хирургия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; e-mail: nvi61@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-580>.

**Романова Валерия Сергеевна** – студентка, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; e-mail: valerochka.romanova.00@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9789-5194>.

**Титова Екатерина Валерьевна** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры «Хирургия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; врач – пластический хирург отделения пластической хирургии, ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко». 440009, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 28; e-mail: kineta@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7674-2057>.

**Ивачёв Александр Семёнович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры «Хирургия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440000, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3; e-mail: kniper2007@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1939-7514>.

**Образец цитирования**

*Сергацкий К.И., Коробов А.В., Никольский В.И., Романова В.С., Титова Е.В., Ивачёв А.С.* Постулаты и современные тенденции в хирургии грыж белой линии живота. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 47–61. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-47-61.

**MIDLINE HERNIAS: AXIOMS AND CURRENT SURGICAL TRENDS**

**K.I. Sergatskiy<sup>1,2</sup>, A.V. Korobov<sup>1</sup>, V.I. Nikol'skiy<sup>1</sup>,  
V.S. Romanova<sup>1</sup>, E.V. Titova<sup>1,2</sup>, A.S. Ivachev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Penza State University, Penza, Russia;

<sup>2</sup> Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia

*Midline hernia is a pathological condition that is characterized by a protrusion of some internal organs through the holes in the aponeurotic plate of the abdominal raphe.*

*The presented analytical study provides information on the likely risk factors for hernia formation, the assessment of which remains relevant today. Besides, the authors examine diagnosis and classification of midline hernias and describe the advantages and disadvantages of the proposed surgical methods of hernia treatment. Despite a large number of proposed surgical methods for midline hernia correction and treatment, all of them have certain disadvantages, mainly associated with a high incidence of reherniation and postoperative complications. The choice between the proposed methods of hernia orifice closure and intraoperative midline strengthening to prevent reherniation is important for any surgeon.*

*The information search for the literature review was performed on the platforms elibrary.ru and pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.*

**Key words:** *midline hernia, risk factors for hernia formation, surgical treatment, relapses and complications.*

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

### Author contributions

Research concept and design: Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I.

Literary search, participation in the research study, data processing: Korobov A.V., Ivachev A.S.

Data analysis and interpretation: Romanova V.S., Titova E.V.

Text writing and editing: Romanova V.S., Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I.

### References

1. Lazarev S.M., Baga D.K. Vzglyad na khirurgicheskoe lechenie gryzh beloy linii zhivota s uchedom ee biomekhanicheskikh svoystv [Surgical treatment of midline hernias considering their biomechanical properties]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2009; 168 (1): 41–44 (in Russian).
2. Kirienko A.I., Shevtsov Yu.N., Nikishkov A.S., Seliverstov E.I., Andriyashkin A.V., Tatarintsev A.M., Zolotukhin I.A. Rasprostranennost' gryzh peredney bryushnoy stenki: rezul'taty populyatsionnogo issledovaniya [Incidence of abdominal wall hernias: Results of a population study]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016; 8: 61–66 (in Russian).
3. Nikishkov A.S. *Rasprostranennost' i faktory riska gryzh peredney bryushnoy stenki v obshchey populyatsii* [Prevalence and risk factors for abdominal wall hernias in general population]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2019. 25 (in Russian).
4. Ermolov A.S., Khmel'nitskiy A.I., Upyrev A.V. Kachestvo zhizni patsientov, perenessikh endoprotezirovanie bryushnoy stenki po povodu posleoperatsionnoy gryzhi zhivota [Quality of life in patients undergoing abdominal wall arthroplasty for postoperative abdominal hernia]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2011; 80: 291–294 (in Russian).
5. Gaponenko A.I., Molodoy E.G. Struktura patsientov s gryzhami peredney bryushnoy stenki [Structure of patients with abdominal wall hernias]. *Problemy i perspektivy razvitiya sovremennoy meditsiny: sbornik nauchnykh statey XII Respublikanskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem studentov i molodykh uchenykh. 8 oktyabrya 2020* [Problems and prospects for modern medicine development: Proceedings of the 12<sup>th</sup> Republican Research-to-Practice Conference with International Participation of Students and Young Scientists. October 8, 2020]. Gomel'; 2020: 145–147 (in Russian).
6. Yachmenev K.S., Belov A.I., Mashoshina D.O., Seliverstova E.O. Zakonomernosti vozniknoveniya pupochnykh gryzh i gryzh beloy linii zhivota v zavisimosti ot pola i vozrasta [Patterns of occurrence of umbilical hernias and epigastric hernias depending on the age and gender]. *European Scientific Conference: sbornik statey XII Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [European Scientific Conference: Proceedings of the 12<sup>th</sup> International Research-to-Practice Conference]. 2019: 182–185 (in Russian).
7. Doroshkevich E.Yu., Doroshkevich S.V., Lapich M.V., Lemesheva I.I., *Semenyago S.A. Anatomiya i khirurgiya gryzh peredney bryushnoy stenki* [Anatomy and surgery of abdominal wall hernias]. Gomel': GomGMU; 2014: 10–43 (in Russian).
8. Ognerubov N.A. Variantnaya anatomiya vlagalishcha pryamoy myshtsy zhivota [Variant anatomy of the rectus abdominis sheath]. *Vestnik rossiyskikh universitetov. Matematika*. 2013; 18 (4-1): 1324–1325. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/variantnaya-anatomiya-vlagalishcha-pryamoy-myshtsy-zhivota> (accessed: September 28, 2022) (in Russian).
9. Mullaev S.S. Poroki razvitiya peredney bryushnoy stenki u novorozhdennykh [Malformations of the anterior abdominal wall in newborns]. *Aktual'nye problemy teoreticheskoy, eksperimental'noy, klinicheskoy meditsiny i farmatsii: sbornik trudov konferentsii*. 2017; 51: 146–147 (in Russian).
10. Vertyankin S.V., Vanzha Ya.E., Mayorov R.V. *Patent RF № 2716620*; 2020 (in Russian).
11. Styazhkina S.N., Knyazev A.D., Minakhanov I.I. Displaziya soedinitel'noy tkani v sovremennoy klinicheskoy praktike [Connective tissue dysplasia in modern clinical practice]. *Sovremennye innovatsii*. 2016; 5 (7): 57–64 (in Russian).
12. Khashimov B.B., Autlev K.M., Kruchinin E.V., Ivanov V.V., Yanin E.L. Chastota vozniknoveniya gryzh peredney bryushnoy stenki u patsientov s morbidnym ozhireniem [Incidence of abdominal wall hernias in patients with morbid obesity]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 3: 107–110 (in Russian).
13. Henriksen N.A., Mortensen J.H., Lorentzen L., Agren M.S., Bay-Jensen A.C., Jorgensen L.N., Karsdal M.A. Joachim Abdominal wall hernias – a local manifestation of systemically impaired quality of the extracellular matrix. *Surgery*. 2016; 160 (1): 220–227.

14. Fedoseev A.V., Inyutin A.S., Lebedev S.N., Shklyar V.S. Profilaktika posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh i prediktory ikh obrazovaniya [Prevention of postoperative ventral hernias and predictors of herniation]. *Khirurgicheskaya praktika*. 2020; 2: 50–55 (in Russian).
15. Klinge U., Si Z.Y., Zheng H., Schumpelick V., Bhardwaj R.S., Klosterhalfen B. Collagen I/III and matrix metalloproteinases (MMP) 1 and 13 in the fascia of patients with incisional hernias. *Journal of Investigative Surgery*. 2001; 14 (1): 47–54.
16. Bogdan V.G., Gain Yu.M. Patogenez posleoperatsionnykh gryzh: izmeneniya metabolizma soedinitel'noy tkani – prichina ili sledstvie [Pathogenesis of incisional hernias: Changes in connective tissue metabolism – cause or result]? *Novosti khirurgii*. 2011; 19 (6): 29–35 (in Russian).
17. Yurasov A.V., Rakintsev V.S., Matveev N.L., Burdakov V.A., Makarov S.A., Kupriyanova A.S. Diastaz pryamykh myshts zhivota v khirurgicheskom aspekte: opredelenie, epidemiologiya, etiologiya i patogenez, klinicheskie proyavleniya [Diastasis of the rectus abdominis muscles in the surgical aspect: determination, epidemiology, etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2019; 25 (6): 41–48 (in Russian).
18. Sperstad J.B., Tennfjord M.K., Hilde G., Ellström-Engh M., Bo K. Diastasis recti abdominis during pregnancy and 12 months after childbirth: prevalence, risk factors and report of lumbopelvic pain. *British journal of sports medicine*. 2016; 50 (17): 1092–1096.
19. Artyushkov E.L. Otsenka rezul'tatov operativnogo lecheniya pri gryzhakh zhivota razlichnoy lokalizatsii metodami nenatyazhnoy i traditsionnoy gernioplastiki [Evaluation of surgical treatment for abdominal hernias of various localization by tension-free and traditional hernioplasty]. *Problemy i perspektivy razvitiya sovremennoy meditsiny: sbornik nauchnykh statey XII Respublikanskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem studentov i molodykh uchenykh*. 6–7 maya 2021 [Problems and prospects for modern medicine development: Proceedings of the 12<sup>th</sup> Republican Research-to Practice Conference with International Participation of Students and Young Scientists. May 6–7, 2021]. Gomel'; 2021: 9–12 (in Russian).
20. Yul'tsova M.M. Diastaz beloy linii zhivota kak prichina disfunktsiy vsego organizma [Diastasis of the abdominal line as a cause of organism dysfunction]. *Kul'tura fizicheskaya i zdorov'e*. 2020; 4: 150–152 (in Russian).
21. Pol'skoy V.S., Cherepnina E.S., Kishechkina E.A. Diastaz pryamykh myshts zhivota pri beremennosti [Diastasis of the rectus abdominis muscle during pregnancy]. *Mezhdunarodnyy tsentr nauchnogo partnerstva «Novaya nauka»*. 2022; 2: 99–107 (in Russian).
22. Kemezhu Yu.V. Rol' rentgenovskoy komp'yuternoy i ul'trazvukovoy tomografii posleoperatsionnykh gryzh zhivota v vybore metoda gernioplastiki [Role of X-ray computed and ultrasound tomography of postoperative abdominal hernias in the choice of hernioplasty method]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2007: 6–16 (in Russian).
23. Anishchenko V.V., Semenov S.A. Slozhnye gryzhi – vozmozhnosti klassifikatsii [Complex hernias – ways of classification]. *Aktual'nye voprosy gerniologii: materialy IX konferentsii* [Topical issues of herniology: Proceedings of the 9<sup>th</sup> conference]. Surgut; 2012; 4: 24–26 (in Russian).
24. Zvorygina M.A., Khafizova A.F. Gryzhi peredney bryushnoy stenki kak sledstvie displazii soedinitel'noy tkani [Abdominal wall hernias as a result of connective tissue dysplasia]. *Sinergiya nauk*. 2017; 1 (17): 894–898 (in Russian).
25. Kirienko A.I., Nikishkov A.S., Seliverstov E.I., Andriyashkin A.V. Epidemiologiya gryzh peredney bryushnoy stenki [Epidemiology of abdominal wall hernias]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2016; 4: 55–60 (in Russian).
26. Gerbali O.Yu., Kosenko A.V. Simul'tannye vmeshatel'stva u bol'nykh s oslozhnennymi formami posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh i deformatsiy peredney bryushnoy stenki [Simultaneous interventions in patients with complicated forms of postoperative ventral hernias and anterior abdominal wall deformations]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2019; 26 (1): 88–93 (in Russian).
27. Babazhanov A.S., Akhmedov G.K., Akhmedov A.I., Obidov Sh.Kh. Sovershenstvovanie metodov gernioplastiki pri simul'tannykh abdominal'nykh zabolevaniyakh [Improvement of hernioplasty techniques for treatment of simultaneous abdominal diseases]. *Nauka i mir*. 2016; 6: 34 (in Russian).
28. Srukova A.Kh., Blagovestnov D.A. Khirurgiya pervichnykh sredinnykh gryzh zhivota (obzor literatury) [Surgery of primary median abdominal hernias (review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011; 18 (1): 155–157 (in Russian).

29. Vinnik Yu.S., Nazar'yants Yu.A., Petrushko S.I., Gorbunov N.S., Miller S.V. *Patent RF № 2391924*; 2010 (in Russian).
30. Lyzikov A.A. *Gryzhi zhivota* [Abdominal hernia]. Gomel'; 2003: 9–23 (in Russian).
31. Filimonov V.B., Vasin R.V., Mel'nikov A.A., Vasina I.V., Mel'nikova I.A. Laparoskopicheskoe lechenie gryzh peredney bryushnoy stenki neadhezivnoy khirurgicheskoy setkoy proceed [Laparoscopic treatment of abdominal wall hernias with non-adhesive surgical mesh proceed]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2019; 14 (3): 47–50 (in Russian).
32. Larin V.V., Avkhadeeva A.A., Rylova N.V. Diagnostika pri gryzhakh peredney bryushnoy stenki [Diagnosis in patients with abdominal wall hernias]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011; 8: 115 (in Russian).
33. Baga D.K. *Khirurgicheskoe lechenie gryzh beloy linii zhivota v zavisimosti ot ee biomekhanicheskikh svoystv (kliniko-eksperimental'noe issledovanie)* [Surgical treatment of midline hernias, depending on its biomechanical properties (clinical and experimental study)]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2010. 20 (in Russian).
34. Shurygin S.N., Mukha A.V., Peredkov I.N., Chizhov D.V., Kruglov V.Yu. *Patent RF № 2276968*; 2006 (in Russian).
35. Lazarev S.M., Baga D.K., Il'in Yu.V., Zholtikov V.V., Lebedeva E.A. *Patent RF № 2405468*; 2010 (in Russian).
36. Bogdan V.G. Khirurgicheskoe lechenie patsientov s diastazom pryamykh myshts zhivota v sochetanii s gryzhami bryushnoy stenki [Surgical treatment of patients with diastasis of the rectus abdominis muscles and abdominal wall hernias]. *Ekstrennaya meditsina*. 2015; 2: 66–72 (in Russian).
37. Vertyankin S.V., Vanzha Ya.E., Mayorov R.V., Yakubenko V.V., Mayorova M.V., Kryakvina E.V., Martirosyan E.A. Profilaktika razvitiya ventral'nykh gryzh s pomoshch'yu novoy tekhniki dostupa v bryushnuyu polost' po sredney linii zhivota s rassecheniem pupka i pupochnogo kol'tsa: sravnenie s traditsionnoy laparotomiej [Prevention of ventral hernias using a new technique for accessing the abdominal cavity through the midline of the abdomen with dissection of the navel and umbilical ring: Comparison with traditional laparotomy]. *Sechenovskiy vestnik*. 2020; 11 (3): 15–25 (in Russian).
38. Agafonov O.I. *Vybor operativnogo lecheniya posleoperatsionnykh gryzh i gryzh beloy linii zhivota* [Choice of surgical treatment of postoperative and midline hernias]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Smolensk; 2011. 20 (in Russian).
39. Markova Ya.A. Vybor sposoba gernioplastiki i taktiki posleoperatsionnogo vedeniya patsientov s ventral'nymi gryzhami [Choice of hernioplasty and postoperative management of patients with ventral hernias]. *Novosti khirurgii*. 2012; 20 (5): 24–31 (in Russian).
40. Khalilova A.S.A. Khirurgicheskoe lechenie patsientov s diastazom pryamykh myshts zhivota [Surgical treatment of patients with rectus abdominis diastasis]. *Meridian*. 2019; 15: 204–206 (in Russian).
41. Botirov D.Yu., Rakhimov A.P., Yusupov D.D.U. Profilaktika nagnoeniy operatsionnoy rany u bol'nykh s gryzhami bryushnoy stenki i ozhireniem III–IV stepeni [Prevention of surgical wound suppuration in patients with abdominal wall hernias and class III–IV obesity]. *Avitsenna*. 2019; 33: 4–6 (in Russian).
42. Armashov V.P., Matveev N.L., Makarov S.A. Profilaktika obrazovaniya spaek pri intraperitoneal'noy gernioplastike [Prevention of adhesion formation in intraperitoneal hernioplasty]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020; 9: 116–122 (in Russian).
43. Yurasov A.V., Abovyan L.A., Kurashvili D.N., Lysenko M.V., Dubrov V.E. Sovremennaya kontseptsiya khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s posleoperatsionnymi gryzhami peredney bryushnoy stenki [Modern concepts of surgical treatment of patients with postoperative abdominal wall hernias]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2014; 7 (4): 405–413 (in Russian).
44. Gerasimov L.V., Makarov I.V., Stepanov P.D. IPOM-plastika kak metod lecheniya gryzh peredney bryushnoy stenki [IPOM-plasty as a method for treatment of abdominal wall hernias]. *Studencheskaya nauka i meditsina XXI veka: traditsii, innovatsii i priority: materialy nauchnoy konferentsii*. 9–11 aprelya 2019 [Student science and medicine of the 21<sup>st</sup> century: Traditions, innovations and priorities: Proceedings of a scientific conference. April 9–11, 2019]. Samara; 2019: 76 (in Russian).
45. Agapov M.A., Gorskiy V.A., Zryanin A.M., Sklyar V.F., Sadovnikov S.V. Primenenie laparoskopicheskikh tekhnologiy v lechenii gryzh peredney bryushnoy stenki [Laparoscopic technologies for abdominal wall hernia treatment]. *Aktual'nye voprosy gerniologii: sbornik materialov XII konferentsii* [Topical issues of herniology: Proceedings of the 12<sup>th</sup> conference]. Moscow; 2015: 8–9 (in Russian).

46. Chernyad'ev S.A. *Khirurgicheskie bolezni. Gryzhi zhivota: metodicheskie ukazaniya k prakticheskim zanyatiyam* [Abdominal hernia: Practical guidelines]. Ekaterinburg; 2019. 39 (in Russian).
47. Gogiya B.Sh. *Khirurgicheskoe lechenie posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh* [Surgical treatment of postoperative ventral hernias]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2016. 48 (in Russian).
48. Pleshkov V.G., Agafonov O.I. Posleoperatsionnye ventral'nye gryzhi – nereshennyye problem [Post-operative ventral hernias – unresolved problems]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2009; 2 (3): 248–255 (in Russian).

Received September 28, 2022; accepted April 14, 2023.

### Information about the authors

**Sergatskiy Konstantin Igorevich**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Surgery, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Lermontov St., 3; Coloproctologist, Department of Coloproctology, Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. 440009, Russia, Penza, Lermontov St., 28; e-mail: sergatsky@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3334-8244>.

**Korobov Artem Vladimirovich**, Post-graduate Student, Chair of Surgery, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Lermontov St., 3; e-mail: dr.kav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7311-6715>.

**Nikol'skiy Valeriy Isaakovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Surgery, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Lermontov St., 3; e-mail: nvi61@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-580>.

**Romanova Valeriya Sergeevna**, Student, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Lermontov St., 3; e-mail: valerochka.romanova.00@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9789-5194>.

**Titova Ekaterina Valer'evna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Surgery, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Lermontov St., 3; Plastic Surgeon, Department of Plastic Surgery, Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. 440009, Russia, Penza, Lermontov St., 28; e-mail: kineta@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7674-2057>.

**Ivachev Aleksandr Semenovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Surgery, Penza State University. 440000, Russia, Penza, Lermontov St., 3; e-mail: kniper2007@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1939-7514>.

### For citation

Sergatskiy K.I., Korobov A.V., Nikol'skiy V.I., Romanova V.S., Titova E.V., Ivachev A.S. Postulaty i sovremennyye tendentsii v khirurgii gryzh beloy linii zhivota [Midline hernias: Axioms and current surgical trends]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 2: 47–61. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-47-61 (in Russian).

УДК 616.36-002.951.21-089  
DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-62-75

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОДНОЭТАПНЫХ И ДВУХЭТАПНЫХ ОБШИРНЫХ РЕЗЕКЦИОННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

А.О. Краснов<sup>1</sup>, В.В. Анищенко<sup>2, 3</sup>, И.В. Пачгин<sup>1</sup>, К.А. Краснов<sup>1, 4</sup>,  
В.А. Пельц<sup>1, 4</sup>, О.А. Краснов<sup>4, 5</sup>, В.В. Павленко<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского»,  
г. Кемерово, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup> Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»,  
г. Новосибирск, Россия;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Кемерово, Россия;

<sup>5</sup> ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского»,  
г. Кемерово, Россия

*Основным и эффективным способом лечения эхинококкоза печени являются хирургические операции. Проблема выбора метода оперативного вмешательства при распространенной форме эхинококкоза печени в условиях предполагаемого дефицита функциональных резервов органа и развития пострезекционной печеночной недостаточности остается актуальной.*

*Цель исследования. Проанализировать эффективность обширных резекционных вмешательств при распространенном эхинококкозе печени.*

*Материалы и методы. В статье представлены результаты хирургического лечения 85 пациентов с распространенным эхинококкозом печени в период с 2006 по 2022 г. Критерием включения в исследование была выполненная обширная резекция печени в объеме долевой резекции или более. По протоколу одноэтапной обширной резекции был оперирован 61 (71,8 %) пациент, с применением протокола двухэтапного обширного резекционного вмешательства – 24 (28,2 %) пациента.*

*Результаты. Применяемые хирургические этапные методы профилактики пострезекционной печеночной недостаточности были эффективны у 24 (100 %) пациентов второй группы. В общей массе исследуемых пациентов зафиксировано 3 (3,5 %) летальных случая. Причиной летальных случаев была прогрессирующая пострезекционная печеночная недостаточность. После внедрения в клиническую практику современного протокола обследования летальных исходов после обширных резекций в связи с развитием пострезекционной печеночной недостаточности не отмечено. После выполнения обширных резекций не диагностировано ни одного случая рецидива заболевания.*

*Выводы. Обширные резекционные вмешательства при распространенном эхинококкозе печени эффективны и в достаточной степени безопасны при выполнении операций в специализированных гепатологических центрах с применением углубленного протокола предоперационного обследования. Двухэтапные резекционные вмешательства могут быть рекомендованы к выполнению при исходном значимом дефиците объема будущего ремнанта печени и функциональных резервов органа.*

**Ключевые слова:** распространенный эхинококкоз печени, обширные резекции, эффективность лечения.

**Введение.** Эхинококкоз печени – распространенное антропозоонозное, паразитарное заболевание, частота и география которого имеют устойчивую тенденцию к росту. Клинические проявления заболевания могут варьироваться от бессимптомного течения до тяжелой картины эндотоксикоза с летальным

исходом. Кисты значимо чаще инвазируют печень (до 80 %) [1, 2]. Химиотерапия альбендазолом как изолированный метод не способна оказать должного эффекта на паразитарные кисты печени [3–5]. Хирургический метод лечения является основным по причине его значимо большей эффективности [6, 7].

Радикальное оперативное лечение паразитарного поражения печени значимо уменьшает процент рецидива заболевания [8, 9]. При распространенном поражении печени обширная резекция является наиболее подходящим техническим решением и позволяет получить отличные результаты, улучшая качество жизни. Кроме того, риски, связанные с операцией, на современном этапе развития медицины значительно снизились благодаря техническим достижениям в хирургии печени [10]. Различные варианты этапных резекций печени стали очередной ступенью эволюции хирургических вмешательств. Основной причиной их появления в практике является проблема пострезекционной печеночной недостаточности (ППН), связанная с малым объемом предполагаемого остатка печени и его функциональной недостаточностью. На первом этапе применяются различные способы прекращения кровотока по правой ветви воротной вены (ПВВВ) с целью развития викарной гипертрофии контрлатеральной доли. Рентгенэндохирургическая эмболизация портального кровотока является одной из самых распространенных и применяемых методик [11–14]. Отметим, что существуют технические ограничения доступности процедуры, например большие объемные образования печени различной этиологии с распространением на ворота, что обуславливает отсутствие акустического чрескожного доступа к воротному кровотоку. Именно поэтому активно разрабатываются альтернативные методики окклюзии портального кровотока ПВВВ [15–17].

**Цель исследования.** Проанализировать эффективность обширных резекционных вмешательств при распространенном эхинококкозе печени.

**Материалы и методы.** В статье представлены результаты хирургического лечения 85 пациентов (32 (37,6 %) мужчины, 53 (62,4 %) женщины), оперированных в период с 2006 по 2022 г. в хирургическом отделении № 2 ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского» (г. Кемерово) по поводу распространенного эхинококкоза печени. Критерием включения в исследование была выполненная обширная резекция

печени в объеме долевого резекции или более. По протоколу одноэтапной обширной резекции был оперирован 61 (71,8 %) пациент, с применением протокола двухэтапного обширного резекционного вмешательства – 24 (28,2 %) пациента. В двухэтапном протоколе на I этапе применялись методики прекращения кровотока по ПВВВ с целью достижения викарной гипертрофии контрлатеральной доли. Причиной применения двухэтапного протокола резекционного обширного вмешательства были недостаточные функциональные резервы печени и малый объем предполагаемого ремнанта, а следовательно, отсутствие возможности безопасного применения одноэтапной обширной резекции в связи с прогнозируемым развитием ППН и вероятного летального исхода.

Волюметрия выполнялась с помощью компьютерной томографии с болюсным контрастированием (КТ-волюметрия). Полученные данные обрабатывались на рабочей станции Syngo Via с пакетами постпроцессорной обработки. Вычисление размеров долей печени проводилось на изображениях, полученных в портальную фазу контрастирования печени с толщиной среза 1,5 мм. Вручную выделялись контуры печени. Затем при помощи программ вычисления определялся объем интересующего фрагмента.

С целью определения функционального состояния печени перед планированием обширной резекции пациентам проводился высокоселективный мониторинг элиминации из периферической крови диагностического препарата. С помощью неинвазивного аппарата LiMON PC5000 (версия 1.4) фирмы Pulsion Medical Systems AG (Германия) в крови определялась остаточная концентрация диагностического вещества индоцианина зеленого (ИЦЗ) на 15-й мин методом пульсовой денситометрии. Нагрузка ИЦЗ рассчитывалась исходя из массы тела пациента (0,25 мг/кг).

Для объективизации оценки дооперационного уровня функциональных резервов печени, отбора пациентов для двухэтапного протокола лечения и оценки достаточности полученной викарной гипертрофии применялись расчеты с помощью математической прогно-

тической модели, сформированной на основании ранее проведенных научных изысканий в этой области [18]. С учетом остаточной концентрации ИЦЗ на 15-й мин (ОК15 ИЦЗ) и объема предполагаемого ремнанта производился расчет вероятности наступления летального исхода в связи с развитием в послеоперационном периоде ППН.

На основании комплекса клинических данных, лабораторно-инструментальных исследований и полученного значения прогностической модели принималось тактическое решение по дальнейшему хирургическому лечению.

Статистическо-математическая прогностическая модель представлена как

$$P(Y = 1 / X1, X2) = \frac{1}{1 + e^{-(11,616 + 0,282 \cdot X1 - 0,033 \cdot X2)}}$$

где  $P$  – вероятностный исход,  $Y$  – вероятность летального исхода,  $X1$  – ОК15 ИЦЗ (%),  $X2$  – объем фрагмента печени по результатам КТ-волюметрии ( $\text{см}^3$ ),  $e \approx 2,718$ .

Границы значения модели по распределению вероятностного исхода имеют следующий вид:  $P < 0,087$  – прогнозируется благоприятный исход;  $0,087 < P < 0,988$  – зона риска неблагоприятного исхода;  $P > 0,988$  – прогнозируется неблагоприятный исход.

С 2016 г. в Кузбасской клинической больнице скорой помощи им. М.А. Подгорбунского все пациенты с расчетным значением  $P > 0,988$  получают лечение с применением двухэтапного протокола обширного резекционного вмешательства.

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 10, StatSoft Inc. Этап описания данных заключался в расчете описательных статистик (среднее значение, стандартное отклонение) для показателей, измеренных в количественных шкалах. Результаты исследования фиксировались в виде таблиц с указанием  $M \pm \sigma$  (min–max), где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение, min – минимальное значение, max – максимальное значение. Для показателей, измеренных в качественных шкалах, проводился процентный анализ: указывалось число больных, имеющих данное значение показателя, и соответствующий этому

значению процент. Для выявления различий в средних значениях количественных показателей использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Для оценки изменений, произошедших между замерами, использовался непараметрический критерий Вилкоксона. При сравнительном анализе процентов использовался многофункциональный критерий Фишера. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

На начальных этапах развития программы двухэтапных обширных резекционных вмешательств на печени для выполнения I этапа применялся лапаротомный доступ. С накоплением хирургического опыта этап окклюзирующего вмешательства стал выполняться лапароскопически с выполнением клипирования ПБВВ. Также для лечения распространенного эхинококкоза печени была применена ALPPS-методика с последующей оценкой эффективности технологии. Распределение по виду I этапа двухэтапного лечения эхинококкоза печени представлено в табл. 1.

Оценка результатов КТ-волюметрии и функциональных резервов печени производилась спустя 4–5 нед. после первого этапа хирургического лечения (в среднем  $34,9 \pm 7,9$  (от 26 до 54) сут). Методика ALPPS ( $n=2$ ) обеспечивала более быструю гипертрофию ( $p=0,02$ ), поэтому контроль динамики показателей осуществлялся в среднем через  $9 \pm 1,4$  (от 8 до 10) сут.

При сравнительном анализе данных КТ-волюметрии до и после I этапа определено достоверное увеличение объема фрагмента печени с  $300,8 \pm 44,6$  до  $463,3 \pm 52,8 \text{ см}^3$  ( $p=0,00002$ ). При оценке значений ОК15 ИЦЗ до и после I этапа установлено, что показатель достоверно регрессировал с  $12,9 \pm 3,4 \%$  до  $6,8 \pm 3,6 \%$  ( $p=0,00002$ ). А при сопоставлении значений статистической модели до и после I этапа выявлено, что среднее значение вероятностного исхода достоверно регрессировало с  $0,994 \pm 0,003$  до  $0,222 \pm 0,245$  ( $p=0,00002$ ).

При сопоставимом уровне эффективности с лапаротомным методом перевязки ПБВВ лапароскопический метод позволял значительно сократить послеоперационное пребывание в стационаре с  $8,4 \pm 1,9$  до  $3,6 \pm 0,9$  койко-дня ( $p=0,00002$ ).

Таблица 1  
Table 1

## Вид операции I этапа двухэтапного лечения эхинококкоза печени

## Two-stage treatment of liver echinococcosis: Stage 1

Вид операций Type of surgery	Количество, n (%) Quantity, n (%)
Лапаротомия, лигирование ПБВВ Laparotomy, right portal vein ligation	8 (33,3)
Лапароскопическое клипирование ПБВВ Laparoscopic right portal vein clipping	14 (58,3)
Лапаротомия, лигирование ПБВВ + диссекция паренхимы (split in situ, ALPPS) Laparotomy, right portal vein ligation + parenchyma dissection (split in situ, ALPPS)	2 (8,4)
Всего Total	24 (100)

**Примечание.** ALPPS – Associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy.

Таким образом, 24 пациента, исходно находившихся в зоне прогнозируемого неблагоприятного исхода ( $P > 0,988$ ) и получавших лечение по двухэтапному протоколу хирургического вмешательства, после выполнения I этапа и повторной оценки функционального состояния и викарной гипертрофии на основании статистической модели распределились следующим образом: 16 пациентов с прогнозируемым благоприятным исходом ( $P < 0,087$ ) и 8 пациентов в зоне допустимого риска развития ППН ( $0,087 < P < 0,988$ ). I этап хирургического лечения был эффективен во всех случаях, что позволило планировать обширную резекцию в качестве II этапа.

Для сравнительного анализа пациенты, которым были выполнены обширные резекционные вмешательства ( $n=85$ ), были разделены на 2 группы: группа 1 – одноэтапные обширные резекции ( $n=61$ ); группа 2 – двухэтапные обширные резекции ( $n=24$ ).

Группы одноэтапного и двухэтапного хирургического лечения эхинококкоза печени были сопоставимы по демографическим, половозрастным показателям, локализации и характеру паразитарного поражения. Статистически значимые различия выявлены лишь при сравнении средних величин наибольших кист ( $p=0,002$ ) (табл. 2).

Таблица 2  
Table 2

## Сравнение дооперационных показателей в группах

## Comparison of preoperative parameters in groups

Показатель Parameter	Значение Value		
	Группа 1 Group 1 (n=61)	Группа 2 Group 2 (n=24)	P
Возраст, лет Age, years	46,3±9,9 (19–63)	45,1±7,4 (29–58)	0,38
Демография, n (%) Demography, n (%)			
Городские жители Urban population	38 (62,3)	14 (58,3)	0,73

Показатель Parameter		Значение Value		
		Группа 1 Group 1 (n=61)	Группа 2 Group 2 (n=24)	p
Сельские жители Rural population		23 (37,7)	10 (41,7)	
Пол Gender	Мужской Male	23 (37,7)	9 (37,5)	0,99
	Женский Female	38 (62,6)	15 (62,5)	
<b>Классификация ВОЗ, n (%)</b> <b>Classification WHO, n (%)</b>				
CE2		36 (59)	16 (66,7)	0,51
CE3B		20 (32,8)	8 (33,3)	0,96
CE4		5 (8,2)	0	-
<b>Локализация поражения, n (%)</b> <b>Lesion location, n (%)</b>				
Левая доля Left lobe		4 (6,6)	0	-
Правая доля Right lobe		36 (59)	11 (45,8)	0,27
Билобарное Bilobate		11 (18)	9 (37,6)	0,052
Левая доля + другие органы брюшной полости Left lobe + other abdominal organs		2 (3,3)	0	-
Правая доля + другие органы брюшной полости Right lobe + other abdominal organs		6 (9,8)	2 (8,3)	0,83
Билобарное + другие органы брюшной полости Bilobate + other abdominal organs		2 (3,3)	2 (8,3)	0,33
Солидарные Solitary		22 (36,1)	6 (25)	0,33
Множественные Multiple		39 (63,9)	18 (75)	
<b>Характеристика кист</b> <b>Cyst characteristics</b>				
Размер наибольшей кисты, мм Size of the largest cyst, mm		102,6±30,1 (56–164)	133,8±41,6 (85–212)	<b>0,002</b>
Средние (50–100 мм) Medium cysts (50–100 mm)		30 (49,2)	7 (29,2)	0,09
Большие (>100 мм) Large cysts (>100 mm)		31 (50,8)	17 (70,8)	
<b>Характер поражения, n (%)</b> <b>Nature of the lesion, n (%)</b>				
Первичное Primary		55 (90,2)	24 (100)	0,11
Вторичное Secondary		6 (9,8)	0	-
+ ИФА + ELISA		54 (88,5)	20 (83,3)	0,52

**Результаты и обсуждение.** При групповом сравнении различия были выявлены по следующим интраоперационным показателям (табл. 3): в группе 2 значимо чаще выполнялись расширенные правосторонние резекции

( $p=0,011$ ); средний показатель времени диссекции в группе 2 достоверно меньше, чем в группе 1 ( $p=0,02$ ); средний показатель времени гемостаза в группе 2 достоверно меньше, чем в группе 1 ( $p=0,024$ ).

Таблица 3  
Table 3

Сравнение интраоперационных показателей в группах  
Intraoperative group parameters

Показатель Parameter	Значение Value		
	Группа 1 Group 1 (n=61)	Группа 2 Group 2 (n=24)	p
Длительность операции, мин Surgery duration, min	289,8±71,2 (150–525)	241,7±83,2 (90–415)	0,1
Кровопотеря, мл Blood loss, ml	929,2±514 (250–3600)	908,3±427 (400–2450)	0,86
<b>Вид операции, n (%) Type of surgery, n (%)</b>			
ПГГЭ Right hemihepatectomy	42 (68,9)	13 (54,1)	0,2
рПГГЭ Extended right hemihepatectomy	8 (13,1)	9 (37,5)	<b>0,011</b>
ПГГЭ + атипичная Right hemihepatectomy + atypical liver resection	3 (4,9)	1 (4,2)	0,89
ЛГГЭ Left hemihepatectomy	6 (9,8)	0	-
рЛГГЭ Extended left hemihepatectomy	2 (3,3)	0	-
рПГГЭ + атипичная Extended right hemihepatectomy + atypical liver resection	0	1 (4,2)	-
<b>Метод диссекции Dissection technique</b>			
Ультразвуковой скальпель, n (%) Ultrasonic scalpel, n (%)	6 (9,8)	6 (25)	0,07
Моно + биполяр, n (%) Mono + bipolar, n (%)	43 (70,5)	14 (58,3)	0,28
«Crash clamp» + дигитоклазия, n (%) Crash clamp + finger fracture method, n (%)	12 (19,7)	4 (16,7)	0,75
Время диссекции, мин Dissection time, min, M±σ (min–max)	70±32 (25–210)	61,5±37,5 (25–160)	<b>0,02</b>
Тахокомб, n (%) Tachocomb, n (%)	37 (60,7)	19 (79,1)	0,1

Показатель Parameter	Значение Value		
	Группа 1 Group 1 (n=61)	Группа 2 Group 2 (n=24)	p
Время гемостаза, мин Clotting time, min	12,5±6 (5–30)	9,5±5,3 (5–25)	<b>0,024</b>
Маневр Прингла, n (%) Pringle maneuver, n (%)	33 (54,1)	14 (58,3)	0,73
Длительность маневра Прингла, мин Pringle maneuver duration, min	23,3±9,1 (10–45)	18,6±10,5 (10–45)	0,07
Дренаж холедоха, n (%) Biliary drainage, n (%)	31 (50,8)	10 (41,7)	0,45
White-test, n (%)	12 (19,7)	6 (25)	0,59
+ White test, n (%)	5 (41,7)	2 (33,3)	0,73

**Примечание.** ПГГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия, рПГГЭ – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, ЛГГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия, лПГГЭ – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия.

С целью оценки функционального состояния ремнанта печени в 1-е сут послеоперационного периода были проведены лабораторные тесты, результаты которых приведены

в табл. 4. Стоит отметить отсутствие статистически значимых различий в показателях при групповом сравнении.

Таблица 4  
Table 4

**Сравнение функциональных показателей ремнанта печени  
в раннем послеоперационном периоде  
Functional liver remnant parameters, early postoperative period**

Показатель Parameter	Значение Value		
	Группа 1 Group 1 (n=61)	Группа 2 Group 2 (n=24)	p
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	46,9±9,6	41,2±8,1	0,3
Аспартатаминотрансфераза, ед/л, Aspartate aminotransferase, units/l	64,9±5,5	52,3±6,1	0,8
Аланинаминотрансфераза, ед/л Alanine aminotransferase, units/l	69,7±5,8	53,2±9,3	0,4
Протромбиновый индекс, %, Prothrombin ratio, %	77,9±8,8	75,7±5,8	0,6
Альбумин, г/л Albumin, g/l	35,6±3,8	35,6±2,9	0,28

Непосредственные отдаленные результаты лечения отражены в табл. 5. Распределение неспецифических осложнений представлено в соответствии с классификацией Clavien – Dindo [19], специфических – согласно классификации ISGLS [20–22]. Неспецифические послеоперационные осложнения в группах были сопоставимы (19,7 % против 12,5 %,  $p=0,43$ ). Показатели частоты специфических послеоперационных осложнений также значимо не различались (45,9 % и 45,8 %,

$p=0,993$ ). Основным специфическим осложнением являлась ППН – 17 (27,9 %) случаев в группе 1 и 9 (37,5 %) случаев в группе 2 ( $p=0,39$ ). Общая летальность после обширных резекций (группа 1 + группа 2;  $n=85$ ) составила 3,5 %. Во всех случаях летальный исход был зарегистрирован на фоне прогрессирующей ППН класса С по ISGLS. Рецидива паразитарного процесса не отмечено ни в одной из исследуемых групп.

Таблица 5  
Table 5

### Сравнение послеоперационных показателей в группах

#### Postoperative group parameters

Показатель Parameter	Значение Value		
	Группа 1 Group 1 (n=61)	Группа 2 Group 2 (n=24)	p
<b>Clavien – Dindo, n (%)</b>			
I	4 (6,6)	2 (8,3)	0,78
IIA	4 (6,6)	1 (4,2)	0,67
IIIB	1 (1,6)	0	-
V	3 (4,9)	0	-
<b>ISGLS, n (%)</b>			
A	16 (26,2)	9 (37,5)	0,3
B	8 (13,1)	2(8,3)	0,54
C	4 (6,6)	0	-
Послеоперационные койко-дни Postoperative days spent by one person in hospital	13,8±3,9 (7–25)	14,2±5,2 (7–35)	0,85
Летальность, n (%) Lethality, n (%)	3 (4,9)	0	-
Рецидив, n (%) Relapse, n (%)	0	0	-

Причиной 3 (3,5 %) летальных случаев была ППН класса С (по ISGLS), развившаяся после одноэтапных обширных резекций печени (1 рПГЭ, 2 ПГЭ). Все эти случаи зафиксированы до 2016 г. После проведенных

научных изысканий в 2016 г. была окончательно сформирована статистическая прогностическая модель, на основании которой происходил отбор пациентов для протокола двухэтапного хирургического лечения с целью

профилактики развития ППН в связи с изначально недостаточными функциональными резервами печени. После внедрения в клинику вышеуказанного протокола летальных исходов после обширных резекций в связи с развитием ППН не отмечено.

Таким образом, применение протокола двухэтапного обширного резекционного вмешательства в отношении 24 пациентов, изначально радикально нерезектабельных по причине прогнозируемого запредельного уровня риска развития летального исхода на фоне прогрессирования ППН, позволило достичь викарной гипертрофии и улучшить функциональное состояние печени в целях дальнейшего выполнения радикального хирургичес-

кого вмешательства – обширной резекции печени. Доля таких вмешательств среди всех обширных резекций (n=85) составила 28,2 %.

**Заключение.** Обширные резекционные вмешательства при распространенном эхинококкозе печени эффективны и в достаточной степени безопасны при выполнении операций в специализированных гепатологических центрах с применением углубленного протокола предоперационного обследования.

Двухэтапные резекционные вмешательства могут быть рекомендованы к выполнению при исходно значимом дефиците объема будущего ремнанта печени и функциональных резервов органа.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Краснов А.О., Анищенко В.В., Пельц В.А., Краснов К.А.  
Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Краснов А.О., Краснов К.А., Пачгин И.В., Павленко В.В.  
Статистическая обработка данных: Краснов А.О., Краснов О.А.  
Анализ и интерпретация данных: Краснов А.О., Анищенко В.В., Пельц В.А., Пачгин И.В.  
Написание и редактирование текста: Краснов А.О., Краснов О.А., Павленко В.В.

#### **Литература**

1. Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А., Кондратьев Е.В., Сташків В.И. Эхинококкоз печени: трудности диагностики на ранних стадиях развития и при осложненном течении (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (4): 18–23. DOI: 10.16931/1995-5464.2021-4-18-23.
2. Икрамов Р.З., Жаворонкова О.И., Ботиралиев А.Ш., Олифир А.А., Степанова Ю.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. Современные подходы в лечении эхинококкоза печени. *Высокотехнологическая медицина*. 2020; 2: 14–27.
3. Шамсиев А.М., Курбаниязов З.Б., Шамсиев Ж.А., Рахманов К.Э. Совершенствование хирургического лечения эхинококкоза печени. *Медицинский журнал Узбекистана*. 2017; 1: 2–5.
4. Курбаниязов З.Б., Рахманов К.Э., Мизамов Ф.О., Анарбоев С.А. Роль химиотерапии в профилактике рецидива эхинококкоза печени. *Вопросы науки и образования*. 2022; 6 (162): 39–50.
5. Мизамов Ф.О., Рахманов К.Э., Махрамкулов З.М., Анарбоев С.А. Химиотерапия и проблемы рецидивного эхинококкоза печени. *Вопросы науки и образования*. 2022; 6 (162): 65–73.
6. Стяжкина С.Н., Жернакова А.Е., Азимова Е.Л., Завьялова Н.А. Эхинококкоз печени в хирургической практике. *Дневник науки*. 2021; 4 (52).
7. Икрамов Р.З., Жаворонкова О.И., Ботиралиев А.Ш. Современные подходы в лечении эхинококкоза печени. *Высокотехнологическая медицина*. 2020; 7 (2): 14–27.
8. Алиев М.Ж., Мусаев А.И., Ниязбеков К.И. Профилактика послеоперационных осложнений при эхинококкэктомии печени. *Новости хирургии*. 2022; 30 (2): 171–178. DOI: 10.18484/2305-0047.2022.2.171.
9. Ефанов М.Г., Пронина Н.И., Алиханов Р.Б. Лапароскопические и открытые операции в лечении эхинококкоза печени. Анализ ближайших и отдаленных результатов. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (4): 69–76. DOI: 10.16931/1995-5464.2021-4-69-76.

10. Шабунин А.В., Лебедев С.С., Коваленко Ю.А., Карнов А.А. Современное состояние проблемы хирургического лечения эхинококкоза печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (4): 87–96. DOI: 10.16931/1995-5464.2021-4-87-96.
11. Котив Б.Н., Алентьев С.А., Дзидзава И.И. Предоперационная эмболизация воротной вены в комбинированном лечении злокачественных новообразований печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21 (3): 12–19.
12. Нартайлаков М.А., Галимов И.И., Шакуров Д.Ф. Эффективность рентгенэндоваскулярной эмболизации ветви воротной вены при обширных резекциях печени. *Хирургическая практика*. 2022; 1 (49): 33–37. DOI: 10.38181/2223-2427-2022-1-33-37.
13. Мирасова Г.Х., Салимгареев И.З., Логинов М.О. Методы профилактики печеночной недостаточности после обширных резекций печени. *Креативная хирургия и онкология*. 2021; 11 (1): 10–14. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-10-14.
14. Полехин А.С., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Комбинация механической эмболизации воротной вены и химиоэмболизации печеночных артерий. *Международный журнал интервенционной кардионгиологии*. 2017; 48-49: 75.
15. Попов М.В., Восканян С.Э., Найденов Е.В. Методика дистально-проксимальной предоперационной эмболизации правой ветви воротной вены для снижения риска послеоперационной печеночной недостаточности. *Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии: материалы конгресса*. Минск, 14–16 сентября 2016. Минск; 2016: 306–307.
16. Okada M., Ihara K., Miyoshi K., Nakao S., Tanabe M., Tokumitsu Y., Harada E., Sakamoto K., Nagano H., Ito K. Portal vein embolization via the ipsilateral percutaneous transhepatic approach versus laparotomic transileocecal approach: complications, profile and changes in future liver remnant volume. *Br J Radiol*. 2022; 95 (1135): 20210854. DOI: 10.1259/bjr.20210854.
17. Yamao T., Tamura Y., Hayashi H., Takematsu T., Higashi T., Yamamura K., Imai K., Yamashita Y.I., Ikeda O., Baba H. Novel Approach via the Round Ligament in Portal Vein Embolization. *World J Surg*. 2021; 45 (9): 2878–2885. DOI: 10.1007/s00268-021-06145-w.
18. Краснов А.О. Современные критерии резектабельности у больных с объемными образованиями печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2017. 22.
19. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240 (2): 205–213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
20. Koch M., Garden O.J., Padbury R., Rahbari N.N., Adam R., Capussotti L., Fan S.T., Yokoyama Y., Crawford M., Makuuchi M., Christophi C., Banting S., Brooke-Smith M., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.N., Greig P., Rees M., Nimura Y., Figueras J., DeMatteo R.P., Büchler M.W., Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011; 149 (5): 680–688. DOI: 10.1016/j.surg.2010.12.002.
21. Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R., Koch M., Makuuchi M., DeMatteo R.P., Christophi C., Banting S., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.N., Greig P., Rees M., Yokoyama Y., Fan S.T., Nimura Y., Figueras J., Capussotti L., Büchler M.W., Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011; 149 (5): 713–724. DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.001.
22. Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Maddern G., Koch M., Hugh T.J., Fan S.T., Nimura Y., Figueras J., Vauthey J.N., Rees M., Adam R., DeMatteo R.P., Greig P., Usatoff V., Banting S., Nagino M., Capussotti L., Yokoyama Y., Brooke-Smith M., Crawford M., Christophi C., Makuuchi M., Büchler M.W., Weitz J. Posthepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB (Oxford)*. 2011; 13 (8): 528–535. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00319.x.

Поступила в редакцию 26.12.2022; принята 07.04.2023.

#### Авторский коллектив

**Краснов Аркадий Олегович** – кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения № 2, ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского». 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Н. Островского, 22; e-mail: aokrasnov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7617-6422>.

**Анищенко Владимир Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52; главный специалист по хирургии клинического госпиталя «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя». 630099, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17; e-mail: avv1110@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1178-5205>.

**Пачгин Игорь Вадимович** – кандидат медицинских наук, главный врач, ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского». 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Н. Островского, 22; e-mail: pachgin@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2216-1545>.

**Краснов Константин Аркадьевич** – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии и трансплантологической помощи, ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского». 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Н. Островского, 22; доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово ул. Ворошилова, 22а; e-mail: krasnov8k@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9262-3656>.

**Пельц Владислав Александрович** – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2, ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского». 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Н. Островского, 22; доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово ул. Ворошилова, 22а; e-mail: vpec\_c1@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8230-6676>.

**Краснов Олег Аркадьевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово ул. Ворошилова, 22а; заведующий поликлиникой № 1, ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского». 650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, 53/1; e-mail: xo1@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5214-7771>.

**Павленко Владимир Вячеславович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово ул. Ворошилова, 22а; заместитель главного врача по научной деятельности, ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского». 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Н. Островского, 22; e-mail: pavlenkovv@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9439-2049>.

#### Образец цитирования

Краснов А.О., Анищенко В.В., Пачгин И.В., Краснов К.А., Пельц В.А., Краснов О.А., Павленко В.В. Эффективность одноэтапных и двухэтапных обширных резекционных хирургических вмешательств при лечении распространенного эхинококкоза печени. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 62–75. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-62-75.

## EFFICACY OF ONE-STAGE AND TWO-STAGE EXTENSIVE SURGICAL RESECTIONS IN LIVER ECHINOCOCCOSIS

A.O. Krasnov<sup>1</sup>, V.V. Anishchenko<sup>2,3</sup>, I.V. Pachgin<sup>1</sup>, K.A. Krasnov<sup>1,4</sup>,  
V.A. Pel'ts<sup>1,4</sup>, O.A. Krasnov<sup>4,5</sup>, V.V. Pavlenko<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia;

<sup>3</sup> Clinical Hospital "Avicenna", Group of Companies "Mother and Child", Novosibirsk, Russia;

<sup>4</sup> Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia;

<sup>5</sup> Clinical Consultative and Diagnostic Center named after I.A. Kolpinsky, Kemerovo, Russia

*Surgery is the main effective way to treat liver echinococcosis. The problem of choosing a surgical technique for treating liver echinococcosis under impaired liver functional reserve and development of post-hepatectomy liver failure remains relevant.*

The aim of the study is to analyze the effectiveness of extensive surgical resections while treating patients with liver echinococcosis.

**Materials and Methods.** The article presents the results of surgical treatment of 85 patients with liver echinococcosis from 2006 to 2022. All patient underwent extensive liver resection: 61 patients (71.8 %) were operated on according to one-stage extensive surgical resection protocol; 24 patients (28.2 %) were operated on according to two-stage extensive surgical resection protocol.

**Results.** The applied surgical step-by-step methods for prevention of post-resection liver failure were effective in 24 patients (100 %), Group 2. Three deaths (3.5 %) were recorded in the total mass of the trial patients. Progressive post-resection liver failure was the cause of deaths. After the introduction of a new examination protocol into clinical practice, the authors observed no deaths after extensive surgery resections because of the development of post-resection liver failure. Moreover, no relapses were observed after extensive surgery resections.

**Conclusion.** Extensive surgical resections in patients with liver echinococcosis are effective and sufficiently safe when performed in specialized hepatological centers using an in-depth preoperative protocol. Two-stage surgical resections can be recommended in case of initial significant deficit in the volume of the future liver remnant and functional organ reserves.

**Key words:** liver echinococcosis, extensive surgical resections, treatment efficacy.

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

#### Author contributions

Research concept and design: Krasnov A.O., Anishchenko V.V., Pel'ts V.A., Krasnov K.A.

Literary search, participation in the research study, data processing: Krasnov A.O., Krasnov K.A., Pachgin I.V., Pavlenko V.V.

Statistical data processing: Krasnov A.O., Krasnov O.A.

Data analysis and interpretation: Krasnov A.O., Anishchenko V.V., Pel'ts V.A., Pachgin I.V.

Text writing and editing: Krasnov A.O., Krasnov O.A., Pavlenko V.V.

#### References

1. Karmazanovskiy G.G., Stepanova Yu.A., Kondrat'ev E.V., Stashkiv V.I. Ekhinokokkoz pecheni: trudnosti diagnostiki na rannikh stadiyakh razvitiya i pri oslozhnennom techenii (obzor literatury) [Hepatic echinococcosis: difficulties in diagnosis at the early stages of progression and with complications (literature review)]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2021; 26 (4): 18–23. DOI: 10.16931/1995-5464.2021-4-18-23 (in Russian).
2. Ikramov R.Z., Zhavoronkova O.I., Botiraliyev A.Sh., Olifir A.A., Stepanova Yu.A., Vishnevskiy V.A., Chzhao A.V. Sovremennyye podkhody v lechenii ekhinokokkoza pecheni [Modern approaches in liver echinococcosis treatment]. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina*. 2020; 2: 14–27 (in Russian).
3. Shamsiev A.M., Kurbaniyazov Z.B., Shamsiev Zh.A., Rakhmanov K.E. Sovershenstvovanie khirurgicheskogo lecheniya ekhinokokkoza pecheni [Improving the surgical liver echinococcosis treatment]. *Meditsinskiy zhurnal Uzbekistana*. 2017; 1: 2–5 (in Russian).
4. Kurbaniyazov Z.B., Rakhmanov K.E., Mizamov F.O., Anarboev S.A. Rol' khimioterapii v profilaktike retsidiva ekhinokokkoza pecheni [Chemotherapy in the prevention of liver echinococcosis relapse]. *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2022; 6 (162): 39–50 (in Russian).
5. Mizamov F.O., Rakhmanov K.E., Makhramkulov Z.M., Anarboev S.A. Khimioterapiya i problemy retsidivnogo ekhinokokkoza pecheni [Chemotherapy and problems of recurrent liver echinococcosis]. *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2022; 6 (162): 65–73 (in Russian).
6. Styazhkina S.N., Zhernakova A.E., Azimova E.L., Zav'yalova N.A. Ekhinokokkoz pecheni v khirurgicheskoy praktike [Liver echinococcosis in surgical practice]. *Dnevnik nauki*. 2021; 4 (52) (in Russian).
7. Ikramov R.Z., Zhavoronkova O.I., Botiraliyev A.Sh. Sovremennyye podkhody v lechenii ekhinokokkoza pecheni [Modern approaches in liver echinococcosis treatment]. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina*. 2020; 7 (2): 14–27 (in Russian).
8. Aliev M.Zh., Musaev A.I., Niyazbekov K.I. Profilaktika posleoperatsionnykh oslozhneniy pri ekhinokokkektomii pecheni [Prevention of postoperative complications in liver echinococcectomy]. *Novosti khirurgii*. 2022; 30 (2): 171–178. DOI: 10.18484/2305-0047.2022.2.171 (in Russian).

9. Efanov M.G., Pronina N.I., Alikhanov R.B. Laparoskopicheskie i otkrytye operatsii v lechenii ekhino-kokkoza pecheni. Analiz blizhayshikh i otdalennykh rezul'tatov [Laparoscopic and open operations in the treatment of liver echinococcosis. Analysis of short- and long-term results]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2021; 26 (4): 69–76. DOI: 10.16931/1995-5464.2021-4-69-76 (in Russian).
10. Shabunin A.V., Lebedev S.S., Kovalenko Yu.A., Karpov A.A. Sovremennoe sostoyanie problemy khirurgicheskogo lecheniya ekhinokokkoza pecheni [Current status of the surgical treatment of liver echinococcosis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2021; 26 (4): 87–96. DOI: 10.16931/1995-5464.2021-4-87-96 (in Russian).
11. Kotiv B.N., Alent'ev S.A., Dzidzava I.I. Predoperatsionnaya embolizatsiya vorotnoy veny v kombinirovannom lechenii zlokachestvennykh novoobrazovaniy pecheni [Preoperative portal vein embolization in combined treatment of liver malignancies]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2016; 21 (3): 12–19 (in Russian).
12. Nartaylakov M.A., Galimov I.I., Shakurov D.F. Effektivnost' rentgenendovaskulyarnoy embolizatsii vetvi vorotnoy veny pri obshirnykh rezektsiyakh pecheni [Efficiency of X-ray portal vein endovascular embolization in extended hepatic resections]. *Khirurgicheskaya praktika*. 2022; 1 (49): 33–37. DOI: 10.38181/2223-2427-2022-1-33-37 (in Russian).
13. Mirasova G.Kh., Salimgareev I.Z., Loginov M.O. Metody profilaktiki pechenochnoy nedostatochnosti posle obshirnykh rezektsiy pecheni [Prevention of liver failure in extended hepatic resection]. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2021; 11 (1): 10–14. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-10-14 (in Russian).
14. Polekhin A.S., Tarazov P.G., Granov D.A. Kombinatsiya mekhanicheskoy embolizatsii vorotnoy veny i khimioembolizatsii pechenochnykh arteriy [Combination of portal vein mechanical embolization and hepatic artery chemoembolization]. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventsionnoy kardioangiologii*. 2017; 48-49: 75 (in Russian).
15. Popov M.V., Voskanyan S.E., Naydenov E.V. Metodika distal'no-proksimal'noy predoperatsionnoy embolizatsii pravoy vetvi vorotnoy veny dlya snizheniya riska posleoperatsionnoy pechenochnoy nedostatochnosti [Distal-proximal preoperative right portal vein embolization for reducing risks of postoperative liver failure]. *Aktual'nye problemy gepatopankreatobiliarnoy khirurgii: materialy kongressa*. Minsk, 14–16 sentyabrya 2016 [Topical problems of hepatopancreatobiliary surgery: Congress Proceedings]. Minsk; 2016: 306–307 (in Russian).
16. Okada M., Ihara K., Miyoshi K., Nakao S., Tanabe M., Tokumitsu Y., Harada E., Sakamoto K., Nagano H., Ito K. Portal vein embolization via the ipsilateral percutaneous transhepatic approach versus laparoscopic transileocecal approach: complications, profile and changes in future liver remnant volume. *Br J Radiol*. 2022; 95 (1135): 20210854. DOI: 10.1259/bjr.20210854.
17. Yamao T., Tamura Y., Hayashi H., Takematsu T., Higashi T., Yamamura K., Imai K., Yamashita Y.I., Ikeda O., Baba H. Novel Approach via the Round Ligament in Portal Vein Embolization. *World J Surg*. 2021; 45 (9): 2878–2885. DOI: 10.1007/s00268-021-06145-w.
18. Krasnov A.O. *Sovremennyye kriterii rezektabel'nosti u bol'nykh s ob'emnymi obrazovaniyami pecheni* [Modern resectability criteria in patients with hepatic masses]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Novosibirsk; 2017. 22 (in Russian).
19. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240 (2): 205–213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
20. Koch M., Garden O.J., Padbury R., Rahbari N.N., Adam R., Capussotti L., Fan S.T., Yokoyama Y., Crawford M., Makuuchi M., Christophi C, Banting S., Brooke-Smith M., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.N., Greig P., Rees M., Nimura Y., Figueras J., DeMatteo R.P., Büchler M.W., Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011; 149 (5): 680–688. DOI: 10.1016/j.surg.2010.12.002.
21. Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R., Koch M., Makuuchi M., DeMatteo R.P., Christophi C., Banting S., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.N., Greig P., Rees M., Yokoyama Y., Fan S.T., Nimura Y., Figueras J., Capussotti L., Büchler M.W., Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011; 149 (5): 713–724. DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.001.

22. Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Maddern G., Koch M., Hugh T.J., Fan S.T., Nimura Y., Figueras J., Vauthey J.N., Rees M., Adam R., Dematteo R.P., Greig P., Usatoff V., Banting S., Nagino M., Capussotti L., Yokoyama Y., Brooke-Smith M., Crawford M., Christophi C., Makuuchi M., Büchler M.W., Weitz J. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB (Oxford)*. 2011; 13 (8): 528–535. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00319.x.

*Received December 26, 2022; accepted April 7, 2023.*

### Information about the authors

**Krasnov Arkadiy Olegovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Surgeon, Surgical Department No. 2, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky. 650000, Russia, Kemerovo, N. Ostrovsky St., 22; e-mail: aokrasnov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7617-6422>.

**Anishchenko Vladimir Vladimirovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Surgery, Department of Postgraduate Medical Education, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyy Ave., 52; Chief specialist in Surgery, Clinical Hospital “Avicenna”, group of companies “Mother and Child”. 630099, Novosibirsk, Kommunisticheskaya St., 17; e-mail: avv1110@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1178-5205>.

**Pachgin Igor' Vadimovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Chief Physician, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky. 650000, Russia, Kemerovo, N. Ostrovsky St., 22; e-mail: pachgin@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2216-1545>

**Krasnov Konstantin Arkad'evich**, Candidate of Sciences (Medicine), Deputy Chief Physician for Surgery and Transplant Care, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky. 650000, Russia, Kemerovo, N. Ostrovsky St., 22; Associate Professor, Chair of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russia, Kemerovo, Voroshilov St., 22a; e-mail: krasnov8k@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9262-3656>.

**Pel'ts Vladislav Aleksandrovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Surgical Department No. 2, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky. 650000, Russia, Kemerovo, N. Ostrovsky St., 22; Associate Professor, Chair of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russia, Kemerovo, Voroshilov St., 22a; e-mail: vpelec\_c1@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8230-6676>.

**Krasnov Oleg Arkad'evich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Faculty Surgery, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russia, Kemerovo, Voroshilov St., 22a; Head of Polyclinic No. 1, Clinical Consultative and Diagnostic Center named after I.A. Kollpinsky. 650066, Russia, Kemerovo, Oktyabr'skiy Ave., 53/1; e-mail: xo1@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5214-7771>.

**Pavlenko Vladimir Vyacheslavovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russia, Kemerovo, Voroshilov St., 22a; Deputy Chief Physician for Research, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky. 650000, Russia, Kemerovo, N. Ostrovsky St., 22; e-mail: pavlenkovv@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9439-2049>.

### For citation

Krasnov A.O., Anishchenko V.V., Pachgin I.V., Krasnov K.A., Pel'ts V.A., Krasnov O.A., Pavlenko V.V. Effektivnost' odnoetapnykh i dvukhetapnykh obshirnykh rezektsionnykh khirurgicheskikh vmeshatel'stv pri lechenii rasprostrannogo ekhinokokkoza pecheni [Efficacy of one-stage and two-stage extensive surgical resections in liver echinococcosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 2: 62–75. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-62-75 (in Russian).

УДК [616.36+616.523]-07:612.017.1  
DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-76-85

## СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ДИФФУЗНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ, СОЧЕТАННЫМИ С ВЭБ-ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ

М.Ю. Перфильева, Я.А. Соцкая

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»  
Минздрава России, г. Луганск, Россия

*Цель.* Изучение состояния цитокинового профиля крови больных с хроническими диффузными поражениями печени, сочетанными с вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) на фоне вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС), при использовании комбинации препаратов с гепатопротекторным (аргинина глутамат) и иммуномодулирующим действием (аминодигидрофталазиндион натрия).

*Материалы и методы.* Под наблюдением находилось 66 больных (34 пациента – основная группа, 32 пациента – группа сравнения) с диффузными поражениями печени, сочетанными с ВЭБ-инфекцией на фоне ВИДС, в возрасте от 19 до 45 лет. При разработке программы терапии у больных с указанной патологией внимание привлекла возможность использования комбинации препаратов с гепатопротекторным (аргинина глутамат) и иммуномодулирующим действием (аминодигидрофталазиндион натрия). Пациенты из основной группы, кроме общепринятой терапии, получали комбинированную терапию указанными препаратами.

*Результаты.* Все пациенты находились под динамическим наблюдением. До начала лечения у обследованных больных обеих групп имел место однотипный дисбаланс цитокинового профиля крови (ЦПК), который характеризовался повышением содержания провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  и умеренным увеличением концентрации противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10. После завершения курса лечения в основной группе больных, которые получали аминодигидрофталазиндион натрия и аргинина глутамат, отмечалась нормализация изученных показателей ЦПК, тогда как показатели группы сравнения превышали норму.

*Выводы.* Применение комбинированной терапии в комплексном лечении больных с хроническими диффузными поражениями печени, сочетанными с ВЭБ-инфекцией на фоне ВИДС, способствует нормализации изученных показателей цитокинового профиля крови (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10).

**Ключевые слова:** диффузные поражения печени, ВЭБ-инфекция, цитокиновый профиль крови, аминодигидрофталазиндион натрия, аргинина глутамат.

**Введение.** В настоящее время существенное распространение получила острая и хроническая тонзиллярная патология, особенно среди лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста. Довольно часто данная патология осложняется возникновением у больных тонзиллогенного хронического сепсиса, который протекает длительно и существенно ограничивает работоспособность человека, усугубляя качество его жизни [1]. Очень часто под симптоматикой указанных заболеваний скрывается вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), который долгое время остается невыявленным, что способствует прогрессированию патологиче-

ского процесса в ротоглотке и печени, а также развитию вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС) [2].

На данный момент достоверные сведения о диффузных поражениях печени (ДПП), сочетанных с ВЭБ-инфекцией на фоне ВИДС, отсутствуют. Однако на территории Луганской Народной Республики данная патология распространена широко, особенно среди трудоспособного населения.

Установлено, что традиционная антибактериальная терапия у больных с хронической персистирующей инфекцией не эффективна и обеспечивает лишь кратковременное улучшение

ние общего состояния, а у ряда пациентов вообще не дает положительного эффекта [3, 4]. В то же время за последние десятилетия установлено, что в патогенезе хронических персистирующих вирусных инфекций наряду с развитием иммунодефицита существенное значение имеет также значительное снижение продукции эндогенного интерферона (ИФ), в связи с чем отмечается выраженное уменьшение содержания сывороточного ИФ в крови [5, 6]. Поскольку известные способы лечения больных с диффузными поражениями печени, сочетанными с ВЭБ на фоне ВИДС, недостаточно эффективны, актуальным вопросом для клинической практики является разработка усовершенствованных подходов к терапии [7, 8].

В этом плане внимание привлекла возможность использования для лечения больных с данной сочетанной патологией комбинации препаратов гепатопротектора аргинина глутамата и иммуномодулятора аминоксидрофталазиндиона натрия. Аргинина глутамат оказывает гепатопротекторное действие, обладает антиоксидантной, антигипоксической и мембраностабилизирующей активностью, позитивно влияет на процессы энергообеспечения в гепатоцитах. Аминоксидрофталазиндион натрия – новый препарат, существенно улучшающий продукцию эндогенного ИФ и поэтому способствующий нормализации концентрации сывороточного ИФ, а также обеспечивающий восстановление иммунологического гомеостаза через синергическое взаимодействие с другими иммуноактивными препаратами [9]. Уникальной особенностью механизма фармакологического действия аминоксидрофталазиндиона натрия является то, что наряду с иммунокорректирующим влиянием он также оказывает четко выраженный противовоспалительный эффект, что является весьма позитивным в клиническом плане, поскольку способствует ликвидации воспалительного процесса в небных миндалинах и других лимфоидных образованиях ротоглотки.

В патогенезе хронических заболеваний гепатобилиарной системы, в т.ч. ДПП, сочетанных с ВЭБ, значительная роль принадлежит иммунным нарушениям [10, 11]. Установлена существенная значимость иммунных

сдвигов и среди патогенных механизмов формирования и дальнейшего прогрессирования ВИДС, которое в настоящее время считают основным фактором, ведущим к ослаблению иммунной защиты [12].

**Цель исследования.** Изучение состояния цитокинового профиля крови больных с хроническими диффузными поражениями печени, сочетанными с вирусом Эпштейна – Барр на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, при использовании комбинации препаратов с гепатопротекторным (аргинина глутамат) и иммуномодулирующим действием (аминоксидрофталазиндион натрия).

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 66 больных (34 пациента – основная группа, 32 пациента – группа сравнения) с ДПП, сочетанными с ВЭБ на фоне ВИДС, в возрасте от 19 до 45 лет. Пациенты были рандомизированы по полу, возрасту, тяжести и частоте рецидивов. У всех имели место клинические проявления ВЭБ-инфекции в период обострения и нестойкая ремиссия. Больные изначально имели скомпрометированную употреблением аналогов нуклеозидов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), слабоалкогольных напитков и неблагоприятной экологической ситуацией в регионе печень. У всех пациентов с ВЭБ в остром периоде имело место обострение тонзиллогенной патологии в виде катаральной (34 %), лакунарной (34 %) и фолликулярной (32 %) форм. Больные основной группы получали, помимо общепринятого лечения [13, 14], комбинацию аргинина глутамата и аминоксидрофталазиндиона натрия в среднетерапевтических дозах. Аргинина глутамат назначали по 0,75 мг 3 раза в день в течение 14 дней, затем по 0,5 мг 3 раза в день в течение 14 дней. Аминоксидрофталазиндион натрия назначали по 1 таблетке 4 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 1 таблетке 4 раза в сутки через день в течение 10 дней.

Для обследования больных были использованы рутинные методы. Помимо этого, применяли иммуноферментный анализ (ИФА) для определения маркеров вирусных гепатитов В и С. Пациенты с положительными результатами не включались в исследование. Та-

ким образом, больные имели токсическое поражение печени, связанное с проживанием в экологически неблагоприятном регионе и непрекращающимися боевыми действиями. Определение уровня цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10) в крови проводилось на базе иммунологической лаборатории с помощью ИФА на лабораторном оборудовании фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция), в т.ч. на иммуноферментном анализаторе PR 2100, с применением сертифицированных реагентов производства ООО «Протеиновый контур» (ProCon) (Россия) [15].

При разработке программы терапии для больных с указанной патологией внимание привлекла возможность использования комбинации современных препаратов с иммуномодулирующим и гепатопротекторным дей-

ствием – аргинина глутамата и аминокислоты орнитина гидрохлорида соответственно [16]. Поскольку иммунодефицитные состояния в настоящее время широко распространены в патогенезе острой и хронической тонзиллярной патологии [17], использование дополнительно к лечению данной комбинации препаратов целесообразно, поскольку она одновременно обладает иммуномодулирующим, детоксицирующим и противовоспалительным свойствами [18].

**Результаты и обсуждение.** Все больные находились под динамическим наблюдением. Проведение иммунологических исследований позволило установить, что до начала лечения у обследованных больных обеих групп имел место однотипный дисбаланс цитокинового профиля крови (ЦПК) (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

**ЦПК больных ДПП, сочетанными с ВЭБ на фоне ВИДС, до начала лечения (M $\pm$ m)**

**CBP in DLD patients with EBV and SID before treatment (M $\pm$ m)**

Показатель Parameter	Норма Norm	Группа обследуемых Trial group		p
		Основная (n=34) Main (n=34)	Сравнения (n=32) Experimental (n=32)	
ФНО- $\alpha$ , пг/мл TNF- $\alpha$ , pg/ml	5,4 $\pm$ 0,3	14,8 $\pm$ 0,35***	13,9 $\pm$ 0,38***	<0,05
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл IL-1 $\beta$ , pg/ml	8,6 $\pm$ 0,4	22,3 $\pm$ 0,56***	21,5 $\pm$ 0,6***	<0,05
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	47,2 $\pm$ 1,6	62,2 $\pm$ 1,5**	61,6 $\pm$ 1,4**	<0,05
ИЛ-10, пг/мл IL-10, pg/ml	1,28 $\pm$ 0,05	1,65 $\pm$ 0,03*	1,54 $\pm$ 0,04*	<0,05
ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 TNF- $\alpha$ /IL-10	4,22 $\pm$ 0,03	8,97 $\pm$ 0,09***	9,03 $\pm$ 0,12***	<0,1
ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 IL-1 $\beta$ /IL-10	6,72 $\pm$ 0,04	13,5 $\pm$ 0,22***	14,0 $\pm$ 0,25***	<0,05

**Примечание.** Достоверность различий по сравнению с нормой: \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001; столбец p – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения. Далее обозначения те же.

**Note.** Hereinafter: \* – the differences are significant compared to the norm (p<0.05); \*\* – the differences are significant compared to the norm (p<0.01); \*\*\* – the differences are significant compared to the norm (p<0.001); column p – significance of differences between the parameters of the main and the experimental groups; CBP – cytokine blood profile; DLD – diffuse liver disease; EBV – Epstein-Barr virus; SID – secondary immunodeficiency.

Из табл. 1 видно, что в обеих группах больных до начала лечения отмечалось существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ЦК) ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови [19, 20]. Действительно, концентрация ФНО- $\alpha$  в этот период обследования была повышена относительно соответствующего показателя нормы в основной группе в 2,74 раза ( $p < 0,001$ ), а в группе сравнения в 2,57 раза ( $p < 0,001$ ). Содержание ИЛ-1 $\beta$  относительно нормы было повышено в 2,59 раза в основной группе ( $p < 0,001$ ) и в 2,5 раза в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Показано, что концентрация противовоспалительных ЦК была также повышена, но менее существенно. Так, содержание в сыворотке крови ИЛ-4 было увеличено в этот период обследования в среднем в 1,32 раза в основной группе ( $p < 0,01$ ) и в 1,31 раза в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Концентрация ИЛ-10 до начала лечения была повышена в основной группе в 1,29 раза ( $p < 0,05$ ) и в группе сравнения в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у больных обеих групп до начала лечения отмечались однотипные сдвиги со стороны ЦПК, которые характеризовались существенным повышением содержания провоспалительных ЦК: ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  – и умеренным увеличением концентрации противовоспалительных ЦК: ИЛ-4 и ИЛ-10.

Исходя из указанных изменений со стороны провоспалительных и противовоспалительных ЦК в сыворотке крови больных ДПП, сочетанным с ВЭБ на фоне ВИДС, было установлено существенное повышение коэффициентов, которые отражают соотношение провоспалительных и противовоспалительных свойств сыворотки крови. Так, коэффициент ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 до начала лечения в основной группе составлял  $8,97 \pm 0,09$ , что было в 2,13 раза выше нормы ( $p < 0,001$ ), в группе сравнения этот индекс составлял  $9,03 \pm 0,12$ , т.е. был в 2,14 раза выше нормы ( $p < 0,001$ ). Коэффициент ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 до начала лечения у больных основной группы составлял в среднем  $13,5 \pm 0,22$ , что было в 2,0 раза выше нормы ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения этот индекс составлял в сред-

нем  $14,0 \pm 0,25$ , т.е. превышал норму в 2,08 раза ( $p < 0,001$ ). Такое выраженное повышение коэффициентов свидетельствует о существенном превалировании провоспалительных свойств сыворотки крови над противовоспалительными. Показано, что все изученные показатели ЦПК были однотипными в обеих исследуемых группах и в большинстве случаев не отличались между основной группой и группой сравнения. Это свидетельствует об однотипности анализируемых групп в иммунодефицитном плане, что является обязательным требованием для реализации цели работы.

При повторном иммунологическом исследовании, которое было проведено после завершения курса лечения, в основной группе, получавшей комбинацию аргинина глутамата и аминодигидрофталазиндиона натрия, была отмечена четкая тенденция к нормализации изученных показателей ЦПК.

Действительно, в ходе лечения содержание в сыворотке крови провоспалительного ФНО- $\alpha$  снизилось в среднем в 2,64 раза в сравнении с начальным уровнем и достигло  $5,6 \pm 0,35$  пг/мл, что соответствовало верхней границе нормы (табл. 2). В группе сравнения содержание ФНО- $\alpha$  в ходе лечения снизилось всего в 1,38 раза и на момент завершения лечения составляло  $10,1 \pm 0,38$  пг/мл, что было в 1,87 раза выше нормы ( $p < 0,01$ ) и в 1,8 раза превышало соответствующий показатель у больных основной группы ( $p < 0,01$ ). Содержание провоспалительного ЦК ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови больных основной группы в ходе лечения снизилось в 2,5 раза, при этом его уровень на момент завершения терапии достиг  $8,9 \pm 0,39$  пг/мл, что соответствовало верхней границе нормы для данного показателя ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения концентрация ИЛ-1 $\beta$  в ходе лечения снизилась в среднем в 1,45 раза, однако после завершения курса общепринятой терапии уровень этого ЦК, составлявший  $14,8 \pm 0,36$  пг/мл, был в 1,72 раза выше соответствующего показателя нормы ( $p < 0,01$ ) и в 1,66 раза выше уровня ИЛ-1 $\beta$  в основной группе ( $p < 0,01$ ).

Таблица 2

Table 2

## ЦКК больных ДПП, сочетанными с ВЭБ на фоне ВИДС, по окончании лечения (M±m)

## CBP in DLD patients with EBV and SID after treatment (M±m)

Показатель Parameter	Норма Norm	Группа обследуемых Trial group		p
		Основная (n=34) Main (n=34)	Сравнения (n=32) Experimental (n=32)	
ФНО- $\alpha$ , пг/мл TNF- $\alpha$ , pg/ml	5,4±0,3	5,6±0,35	10,1±0,38**	<0,01
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл IL-1 $\beta$ , pg/ml	8,6±0,4	8,9±0,39	14,8±0,36**	<0,01
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	47,2±1,6	48,8±1,4	54,8±1,35*	<0,05
ИЛ-10, пг/мл IL-10, pg/ml	1,28±0,05	1,33±0,04	1,42±0,03	<0,05
ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 TNF- $\alpha$ /IL-10	4,22±0,03	4,21±0,05	7,11±0,08**	<0,01
ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 IL-1 $\beta$ /IL-10	6,72±0,04	6,69±0,06	10,42±0,38**	<0,01

Содержание противовоспалительного ЦК ИЛ-4 в ходе лечения у больных основной группы уменьшилось в среднем в 1,27 раза и на момент завершения курса терапии с применением комбинации аргинина глутамата и аминоксидогидрофалазиндиона натрия составляло 48,8±1,4 пг/мл, что соответствовало верхней границе нормы для данного показателя (p<0,05). В группе сравнения, которая получала только общепринятую терапию, уровень ИЛ-4 в ходе лечения снижался только в 1,12 раза и на момент завершения лечения достигал 54,8±1,35 пг/мл, что было в 1,16 раза выше нормы (p<0,05) и в 1,12 раза выше соответствующего показателя в основной группе (p<0,05). Содержание противовоспалительного ЦК ИЛ-10 в ходе лечения в основной группе снизилось в 1,24 раза (p<0,05), в группе сравнения – в 1,08 раза (p<0,05). На момент завершения лечения в обеих группах этот показатель снижался, но в основной группе находился в пределах верхней границы нормы (p<0,05), а у отдельных больных группы сравнения значительно ее превышал.

Коэффициент ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 в ходе лечения в основной группе исследуемых снижался в среднем в 2,13 раза относительно исходного

уровня и достигал 4,21±0,05, что полностью соответствовало нормальным значениям (p<0,01). В группе сравнения этот коэффициент снижался в 1,27 раза и на момент завершения лечения составлял 7,11±0,08, что было в среднем в 1,68 раза выше нормы (p<0,01) и в 1,69 раза выше значения соответствующего коэффициента у больных основной группы (p<0,01). Индекс ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 у больных основной группы снизился в среднем в 2,0 раза и на момент завершения терапии полностью соответствовал норме (p<0,1). В группе сравнения коэффициент в ходе лечения снизился в 1,34 раза, составляя 10,42±0,38, что было в 1,55 раза выше нормы (p<0,01) и в 1,56 раза больше соответствующего показателя в основной группе (p<0,01).

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что включение в лечение комбинации гепатопротектора аргинина глутамата и иммуномодулятора аминоксидогидрофалазиндиона натрия может считаться патогенетически обоснованным и целесообразным для достижения стойкого терапевтического эффекта, поскольку в ходе исследования была отмечена нормализация соотношения между провоспалительными и

противовоспалительными ЦК, что свидетельствует о восстановлении ЦПК.

**Заключение.** Применение аргинина глутамата и аминокислоты гидрофталазиндиона натрия в комплексной терапии хронических диффузных поражений печени, сочетанных с ВЭБ-инфекцией на фоне иммунодефицитного состояния, влияет на цитокиновый профиль крови. В результате лечения у пациентов основной группы отмечалась нормализация таких показателей, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10, тогда как аналогичные показатели у пациентов группы сравнения были выше нормы. Коэффициенты ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 и ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 у больных основной группы снизились в 2,13

и 2,0 раза относительно исходного уровня, что полностью соответствовало границам нормы ( $p < 0,1$ ).

Результаты исследования продемонстрировали, что аргинина глутамат и аминокислота гидрофталазиндион натрия значительно улучшают показатели цитокинового профиля крови у больных хроническими диффузными поражениями печени. Поскольку эти препараты обладают иммуномодулирующим, детоксицирующим и противовоспалительным действием, можно считать, что их применение для лечения таких больных патогенетически обосновано и они могут использоваться в клинической практике.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: Перфильева М.Ю.

Сбор данных, их анализ и интерпретация, статистическая обработка:

Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А.

Литературный поиск и анализ литературы: Перфильева М.Ю.

Написание и редактирование текста: Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А.

Утверждение окончательного текста статьи: Соцкая Я.А.

#### Литература

1. Юцук Н.Д., Венгерова Ю.Я., ред. Инфекционные болезни: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1104.
2. Herold J., Grimaldo F. Epstein-Barr Virus-induced Jaundice. Clin Pract Cases Emerg Med. 2020; 4 (1): 69–71. DOI: 10.5811/crcem.2019.10.45049.
3. Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Колодько Е.И., Черникова Н.В., Запашная О.В. Проблемы лечения токсического гепатита на фоне хронического вирусного поражения печени HCV-этиологии. Клинический пример успешной терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018; 23 (1): 50–56. DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-1-50-56.
4. Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Современные аспекты лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 20–23. DOI: 10.26442/2075-1753.
5. Еришов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. Вопросы вирусологии. 2015; 60 (2): 5–10.
6. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018; 22 (2): 226–234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234.
7. Антипов М.О., Миндлина А.Я. Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы. Эпидемиологическая взаимосвязь. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 55–66. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66.
8. Зурочка В.А., Забков О.И., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Давыдова Е.В., Чукичев А.В., Забокрицкий Н.А., Сарапульцев А.П., Зурочка А.В. Иммунологические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии у больных хронической вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна – Барр. Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (2): 338–346. DOI: 10.15789/2220-7619-CDC-1141.
9. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Ильина Н.И. Обоснование стратегии неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции. Иммунология. 2021; 42 (6): 686–696. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-686-696.

10. Бацунов О.К., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Эсауленко Е.В., Семёнов А.В., Тотолян А.А. Содержание некоторых цитокинов и хемокинов в крови пациентов с хроническим гепатитом В на ранних стадиях фиброза печени. Медицинская иммунология. 2020; 22 (2): 291–300. DOI: 10.15789/1563-0625-COC-1964.
11. Дроздова Н.Ф., Фазылов В.Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2018; 11 (3): 59–61. DOI: 10.20969/VSKM.
12. Смирнова К.В., Сенюта Н.Б., Лубенская А.К., Душенькина Т.Е., Гурцевич В.Э. Древние варианты вируса Эпштейна – Барр (Herpesviridae, Lymphocryptovirus, HHV-4): гипотезы и факты. Вопросы вирусологии. 2020; 65 (2): 77–86. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-2-77-86>.
13. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. Иммунология. 2020; 41 (2): 101–106. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106.
14. Хаитов Р.М., Атауллаханова Р.И., Шульженко А.Е., ред. Иммуноterapia. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 702.
15. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины: монография. СПб.: Фолиант; 2008. 552.
16. Степанов Ю.М., Скирда И.Ю., Петишко О.П. Болезни органов пищеварения – актуальная проблема клинической медицины. Гастроэнтерология. 2019; 53 (1): 1–6. DOI: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450.
17. Басина В.В., Дземова А.А., Арсентьева Н.А., Новак К.Е., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Клинико-иммунологический статус пациентов с хроническим гепатитом С на фоне коморбидности. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 428–433. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200909.
18. Забков О.И., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Зурочка А.В. Клинико-диагностические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2018; 3: 13. DOI: 10.24411/2304-9081-2018-13012.
19. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Алгоритм клинико-иммунологической и лабораторной диагностики атипичной хронической активной Эпштейн – Барр герпесвирусной инфекции. Российский иммунологический журнал. 2018; 12 (21), 2: 170–177.
20. Собчак Д.М., Рюмин А.М., Щуклина Т.В., Бутина Т.Ю., Горькова С.С. Изучение содержания медиаторов иммунного ответа у больных с затяжным и циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза и их изменения при проведении иммунокорректирующей терапии. Медицинский альманах. 2018; 4 (55): 105–109.

Поступила в редакцию 24.12.2022; принята 06.03.2023.

#### Авторский коллектив

**Перфильева Марина Юрьевна** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России. 291045, Россия, Луганская Народная Республика, г. Луганск, кв-л 50-летия Оборона Луганска, 1Г; e-mail: [perfilevam76@mail.ru](mailto:perfilevam76@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0531-0393>.

**Соцкая Яна Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии им. академика В.М. Фролова, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России. 291045, Россия, Луганская Народная Республика, г. Луганск, кв-л 50-летия Оборона Луганска, 1Г; e-mail: [sotckaya@mail.ru](mailto:sotckaya@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1729-8352>.

#### Образец цитирования

Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А. Состояние цитокинового профиля крови у больных с диффузными поражениями печени, сочетанными с ВЭБ-инфекцией на фоне вторичного иммунодефицитного состояния. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 76–85. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-76-85.

## CYTOKINE BLOOD PROFILE IN PATIENTS WITH DIFFUSE LIVER DISEASE COMBINED WITH EPSTEIN-BARR VIRUS AND SECONDARY IMMUNODEFICIENCY

M.Yu. Perfil'eva, Ya.A. Sotskaya

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Ministry of Health of the Russian Federation,  
Lugansk, Russia

*The aim of the paper is to study cytokine blood profile (CBP) in patients with chronic diffuse liver disease (DLD) associated with the Epstein-Barr virus (EBV) and secondary immunodeficiency (SID), using a combination of drugs with hepatoprotective (arginine glutamate) and immunomodulatory effects (aminodihydrophthalazinedione sodium).*

*Materials and Methods. The authors examined 66 patients, aged 19–45, with DLD, associated with EBV and SID. The main group consisted of 34 patients, whereas the experimental group enrolled 32 patients. When developing a therapy program for such patients the authors paid attention to a combination of drugs with hepatoprotective (arginine glutamate) and immunomodulatory effects (aminodihydrophthalazinedione sodium). Patients from the main group, in addition to conventional therapy, received combined therapy with the above-mentioned drugs.*

*Results. All patients were under dynamic observation. Before treatment, patients of both groups had similar CBP imbalance, which was characterized by an increase in pro-inflammatory cytokines – TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  and a moderate increase in anti-inflammatory IL-4 and IL-10. After treatment, patients of the main group, who received aminodihydrophthalazinedione sodium and arginine glutamate, demonstrated normalization in CBP parameters, while the parameters of the patients from the comparison group exceeded the norm.*

*Conclusion. Combined therapy in the complex treatment of patients with chronic DLD, combined with EBV and SID, contributes to the normalization of the studied CBP parameters (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10).*

**Key words:** diffuse liver disease, EBV, cytokine blood profile, aminodihydrophthalazinedione sodium, arginine glutamate.

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

### Author contributions

Research concept and design: Perfil'eva M.Yu.

Data collection, analysis and interpretation; statistical data processing:  
Perfil'eva M.Yu., Sotskaya Ya.A.

Literary search analysis: Perfil'eva M.Yu.

Text writing and editing: Perfil'eva M.Yu., Sotskaya Ya.A.

Final approval: Sotskaya Ya.A.

### References

1. Yushchuk N.D., Vengerova Yu.Ya., red. *Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo* [Infectious diseases: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 1104 (in Russian).
2. Herold J., Grimaldo F. Epstein-Barr Virus-induced Jaundice. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2020; 4 (1): 69–71. DOI: 10.5811/cpcem.2019.10.45049.
3. Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I., Kolod'ko E.I., Chernikova N.V., Zapashnyaya O.V. Problemy lecheniya toksicheskogo gepatita na fone khronicheskogo virusnogo porazheniya pecheni HCV-etilogii. Klinicheskiy primer uspeшной terapii [Problems of treatment of toxic hepatitis on the background of chronic viral lesion of HCV-etiology. Clinical example of successful therapy]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2018; 23 (1): 50–56. DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-1-50-56 (in Russian).
4. Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Sovremennye aspekty lecheniya patsientov s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni [Modern aspects of non-alcoholic fatty liver disease treatment]. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (8): 20–23. DOI: 10.26442/2075-1753 (in Russian).
5. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. Ispol'zovanie induktorov interferona pri virusnykh infektsiyakh [Use of interferon inducers in viral infections]. *Voprosy virusologii.* 2015; 60 (2): 5–10 (in Russian).

6. Nesterova I.V., Khalturina E.O. Mono- i mikst-gerpesvirusnye infektsii: assotsirovannost' s klinicheskimi sindromami immunodefitsita [Mono- and mixed herpesvirus infections: Association with clinical immunodeficiency syndromes]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2018; 22 (2): 226–234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234 (in Russian).
7. Antipov M.O., Mindlina A.Ya. Bolezni organov pishchevareniya infektsionnoy i neinfektsionnoy prirody. Epidemiologicheskaya vzaimosvyaz' [Infectious and non-infectious diseases of the digestive system. Epidemiological interrelation]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2019; 18 (1): 55–66. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66 (in Russian).
8. Zurochka V.A., Zabkov O.I., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A., Davydova E.V., Chukichev A.V., Zabolokritskiy N.A., Sarapul'tsev A.P., Zurochka A.V. Immunologicheskie kriterii effektivnosti kompleksnoy etiopatogeneticheskoy terapii u bol'nykh khronicheskoy virusnoy infektsiei, assotsirovannoy s virusom Epshteyna – Barr [Clinical diagnostic criteria of efficiency for combined etiopathogenetic therapy in patients with chronic Epstein–Barr virus infection]. *Infektsiya i immunitet*. 2020; 10 (2): 338–346. DOI: 10.15789/2220-7619-CDC-1141 (in Russian).
9. Solomay T.V., Semenenko T.A., Il'ina N.I. Obosnovanie strategii nespetsificheskoy immunoprofilaktiki aktivnoy VEB-infektsii [Substantiation of the strategy of nonspecific immunoprophylaxis of active EBV infection]. *Immunologiya*. 2021; 42 (6): 686–696. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-686-696 (in Russian).
10. Batsunov O.K., Arsent'eva N.A., Lyubimova N.E., Esaulenko E.V., Semenov A.V., Totolyan A.A. Soderzhanie nekotorykh tsitokinov i khemokinov v krovi patsientov s khronicheskim gepatitom V na rannikh stadiyakh fibroza pecheni [Content of certain cytokines and chemokines in blood of patients with chronic hepatitis B in the early stages of liver fibrosis]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2020; 22 (2): 291–300. DOI: 10.15789/1563-0625-COC-1964 (in Russian).
11. Drozdova N.F., Fazylov V.Kh. Infektsionnyy mononukleoz, obuslovlennyy virusom Epshteyna – Barr: kliniko-patogeneticheskie aspekty (obzor literatury) [Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: Clinical and pathogenetic aspects (literature review)]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2018; 11 (3): 59–61. DOI: 10.20969/VSKM (in Russian).
12. Smirnova K.V., Senyuta N.B., Lubenskaya A.K., Dushen'kina T.E., Gurtsevich V.E. Drevnie varianty virusa Epshteyna – Barr (Herpesviridae, Lymphocryptovirus, HHV-4): gipotezy i fakty [Ancient variants of the Epstein – Barr virus (Herpesviridae, Lymphocryptovirus, HHV-4): hypotheses and facts]. *Voprosy virusologii*. 2020; 65 (2): 77–86. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-2-77-86> (in Russian).
13. Khaitov R.M. Immunomodulyatory: mify i real'nost' [Immunomodulators: Myths and reality]. *Immunologiya*. 2020; 41 (2): 101–106. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106 (in Russian).
14. Khaitov R.M., Ataulakhanova R.I., Shul'zhenko A.E., red. *Immunoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachey* [Immunotherapy. Physician's Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 702 (in Russian).
15. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny: monografiya* [Cytokines: monograph]. St. Petersburg: Foliant; 2008. 552 (in Russian).
16. Stepanov Yu.M., Skirda I.Yu., Petishko O.P. Bolezni organov pishchevareniya-aktual'naya problema klinicheskoy meditsiny [Diseases of the digestive system as an topical problem of clinical medicine]. *Gastroenterologiya*. 2019; 53 (1): 1–6. DOI: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450 (in Russian).
17. Basina V.V., Dzemova A.A., Arsent'eva N.A., Novak K.E., Esaulenko E.V., Totolyan A.A. Kliniko-immunologicheskiy status patsientov s khronicheskim gepatitom S na fone komorbidnosti [Clinical and immunological status of patients with chronic hepatitis C on the background of comorbidity]. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (5): 428–433. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200909 (in Russian).
18. Zabkov O.I., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A., Zurochka A.V. Kliniko-diagnosticheskie kriterii effektivnosti kompleksnoy etiopatogeneticheskoy terapii khronicheskoy Epshteyna – Barr virusnoy infektsii [Clinical and diagnostic criteria for effectiveness of complex etiopathogenetic therapy for chronic Epstein-Barr virus infection]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2018; 3: 13. DOI: 10.24411/2304-9081-2018-13012 (in Russian).
19. Nesterova I.V., Khalturina E.O. Algoritm kliniko-immunologicheskoy i laboratornoy diagnostiki atipichnoy khronicheskoy aktivnoy Epshteyn – Barr herpesvirusnoy infektsii [Algorithm for clinical, immunological and laboratory diagnosis of atypical chronic active Epstein–Barr herpesvirus infection]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2018; 12 (21), 2: 170–177 (in Russian).

20. Sobchak D.M., Ryumin A.M., Shchuklina T.V., Butina T.Yu., Gor'kova S.S. Izuchenie sodержaniya mediatorov immunnogo otveta u bol'nykh s zatyazhnym i tsiklicheskim techeniem VEB-infektsionnogo mononukleoz a i ikh izmeneniya pri provedenii immunokorrigiruyushchey terapii [Study of the content of immune response mediators in patients with prolonged and cyclic course of EBV-infectious mononucleosis and their changes during immunocorrective therapy.]. *Medit'sinskiy al'manakh*. 2018; 4 (55): 105–109 (in Russian).

*Received December 24, 2022; accepted March 6, 2023.*

#### Information about the authors

**Perfil'eva Marina Yur'evna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Microbiology and Virology, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Ministry of Health of the Russian Federation. 291045, Russia, Lugansk People's Republic, Lugansk, Block 50-letiya Oborony Luganska, 1G; e-mail: perfilevam76@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0531-0393>.

**Sotskaya Yana Anatol'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Infectious Diseases and Epidemiology named after academician V.M. Frolov, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Ministry of Health of the Russian Federation. 291045, Russia, Lugansk People's Republic, Lugansk, Block 50-letiya Oborony Luganska, 1G; e-mail: sotckaya@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1729-8352>.

#### For citation

Perfil'eva M.Yu., Sotskaya Ya.A. Sostoyanie tsitokinovogo profilya krovi u bol'nykh s diffuznymi porazheniyami pecheni, sochetannymi s VEB-infektsiey na fone vtorichnogo immunodefitsitnogo sostoyaniya [Cytokine blood profile in patients with diffuse liver disease combined with Epstein – Barr virus and secondary immunodeficiency]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 2: 76–85. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-76-85 (in Russian).

УДК 618.14-006.36-092

DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-86-97

## РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ю.Д. Сидорова, Л.Ю. Давидян, А.Ю. Богдасаров

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*Несмотря на то что гомоцистеин впервые описали еще в 1932 г., в настоящее время изучение изменений синтеза и содержания этой аминокислоты открывает новые механизмы формирования заболеваний. Отметим, что исследования, подтверждающие взаимосвязь повышенного содержания гомоцистеина с патологическими состояниями человека (сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложнениями беременности, нервно-психическими расстройствами), появились только в последние десятилетия. Это свидетельствует о том, что проблема гипергомоцистеинемии не решена и заслуживает внимания клиницистов и исследователей.*

*Большинство публикаций представляет исследования гипергомоцистеинемии в рамках патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, однако совсем недавно повышенное содержание гомоцистеина стали рассматривать в качестве маркера преэклампсии беременных и послеоперационных тромбозов, в т.ч. после операций на репродуктивных органах. Отмечено, что у женщин с гипергомоцистеинемией и миомой матки, вступающих в беременность, изменена активация эндотелиальных клеток, что обуславливает повышенный риск тромбозов, а в дальнейшем, при формировании хориона, дефект эндотелия может привести к фетоплацентарной недостаточности, а также при прогрессировании эндотелиоза к преэклампсии и эклампсии. В последние годы начали появляться публикации, связывающие гипергомоцистеинемию с проблемами женской репродуктивной системы с акцентом на овуляторные способности женщины, возможным патогенезом доброкачественных заболеваний, патологическими состояниями во время беременности, вопросами родоразрешения.*

*Детальное изучение проблемы повышенного содержания гомоцистеина у женщин может помочь в решении ряда вопросов, среди которых участие гипергомоцистеинемии в патогенезе гинекологических заболеваний и формировании нарушений репродуктивной функции.*

*Сведения о роли гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и формировании (или сопровождении) значимых метаболических нарушений имеют множество подтверждений. Но при этом исследований о значении изменений фолатного обмена, приводящих к гипергомоцистеинемии и непосредственно влияющих на формирование эндокринной гинекологической и акушерской патологии, недостаточно, что требует дополнительного анализа. Изучение связи развития гинекологической патологии с гипергомоцистеинемией в настоящее время является одним из перспективных научных направлений. Особое место занимают вопросы патогенеза миомы матки в аспекте сосудистой теории. Несмотря на проводимые в этой области исследования, на сегодняшний день недостаточно сведений об участии избытка гомоцистеина в патогенезе миомы матки.*

**Ключевые слова:** гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, эндотелиальная дисфункция, метаболизм, эндокринная гинекология.

В настоящее время повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) плазмы является важным маркером дефицита фолиевой кислоты и кобаламина (В<sub>12</sub>) [1, 2], а также независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3, 4].

Повышение концентрации ГЦ в плазме связывают с врожденными пороками нервной трубки плода [5], угрозой прерывания гестации и преэклампсией беременных [6], психическими расстройствами и когнитивными

нарушениями у пожилых людей [7, 8]. В литературе последних лет гомоцистеин по праву называют холестерином XXI в., поскольку множественными исследованиями подтверждены его цито- и нейротоксические эффекты [9]. В то же время влияние гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на формирование гинекологических заболеваний, многие из которых являются результатом эндокринных и метаболических нарушений, в литературе не получило должного освещения.

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы стал сравнительный анализ публикаций, посвященных исследованию диагностической ценности определения содержания ГЦ для врача – акушера-гинеколога.

Введение оценки уровня ГЦ в середине 1980-х гг. [10] положило начало новой эре исследований фолатного цикла и уровня фолатов в организме. Появление иммуноферментных методов во второй половине 1990-х гг. [11] позволило проводить рутинное определение содержания ГЦ в клинических лабораториях, в результате чего в последние 20 лет ГЦ является одним из наиболее широко исследуемых соединений в кардиологии, нейробиологии и эмбриологии.

Установлено, что ГЦ не содержится в продуктах, употребляемых человеком в пищу, но является промежуточным составляющим, образующимся при преобразовании метионина в цистеин. В свою очередь метионин является незаменимой аминокислотой и единственным источником ГЦ в организме [12, 13]. Метионин необходим для синтеза белков и S-аденозилметионина. Небольшая часть S-аденозилметионина обеспечивает полиаминную часть, необходимую для образования спермина и спермидина. Основная часть S-аденозилметионина является метильным донором в широком диапазоне реакций трансметилирования, дающих жизненно важные метилированные соединения, такие как креатин и метилированная ДНК [14, 15]. Перенос метильной группы приводит к образованию S-аденозилгомоцистеина, который является токсичным и быстро теряет свой аденозин, превращаясь в ГЦ [16].

Особого внимания заслуживает механизм метаболизма ГЦ и понимание всех составляющих этого процесса [17].

Внутриклеточный ГЦ находится в точке метаболической ветви, из которой он может быть либо реметилирован с образованием метионина через цикл метилирования, либо конденсирован с серином с образованием тиоэфирцистатинина через путь транссульфурации.

Кроме того, ГЦ может подвергаться обратному превращению в гомоцистеин тиолактона [18, 19], который присутствует в клеточ-

ных культурах млекопитающих [20], но, как сообщалось, отсутствует в плазме человека [21]. Это связывают с тем, что неспецифические эстеразы, представленные как в плазме, так и на поверхности эндотелиальных клеток, быстро гидролизуют тиолактон до ГЦ [22].

Н. Jakubowski (1997) предположил, что концентрация тиолактона в плазме колеблется в наномолярных диапазонах [23].

У млекопитающих ГЦ метилируется путем использования 5-метилтетрагидрофолата в качестве донора метила. Фермент 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеинметилтрансфераза (метионинсинтаза), вероятно, переносит метильную группу из 5-метилтетрагидрофолата в кобаламин (витамин В<sub>12</sub>) с получением метилкобаламина, и, наконец, он переходит в ГЦ с образованием метионина [20].

Гомоцистеинметилтрансфераза распространена повсеместно в клетках млекопитающих, ее химическое взаимодействие с фолатами представляет особый интерес, поскольку в нем участвуют как фолиевая кислота, так и кобаламин. Альтернативный путь реметилирования ГЦ в метионин опосредован бетаином: гомоцистеинметилтрансфераза использует бетаин, образующийся в результате катаболизма холина, в качестве метильного донора [19].

В отличие от широко распространенной метионинсинтазы, бетаин был обнаружен только в тканях печени и почек млекопитающих [23].

Первым этапом транссульфурации является конденсация ГЦ с серином в необратимой реакции, катализируемой пиридоксальфосфатом (витамином В<sub>6</sub>) – зависимым ферментом цистатионин-β-синтазы, в результате чего получают цистатионин, который можно расщепить на цистеин и 2-оксобутират [24].

У здоровых людей, питающихся высокобелковой пищей, распространенной в развитых странах, примерно 50 % ГЦ метаболизируется через транссульфатный путь [25]. Недостаточная выработка метионина на клеточном уровне приводит к увеличению консервации ГЦ путем рециркуляции его обратно в метионин. Регуляция распределения ГЦ между циклом метилирования и транссульфурацион-

ным путем была рассмотрена Финкельштейном [19].

В плазму ГЦ попадает с помощью печени и пролиферирующих клеток [16]. Только около 6 ммоль/сут (менее 0,05 %) общей клеточной продукции ГЦ выводится с мочой [20]. Таким образом, ГЦ плазмы должен быть поглощен клетками и затем утилизирован. Рядом ученых были опубликованы обзоры по определению ГЦ [17]. Vostom et al. в своем исследовании представили доказательства того, что деградация почечной ткани после канальцевой реабсорбции ГЦ составляет основную долю общего клиренса ГЦ плазмы у крыс [19].

Кроме того, Wollesen et al. показали, что существует обратная зависимость между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и содержанием ГЦ в плазме пациентов с диабетом без явной нефропатии [16].

Основной путь утилизации избытка гомоцистеина в организме проходит через стадию образования цистатионина при участии серина и фермента цистатионсинтетазы, содержащей пиридоксальфосфат (производное витамина В<sub>6</sub>). Некоторая часть гомоцистеина повторно метилируется в метионин при участии метилтетрагидрофолата, S-аденозилметионина и метил-В<sub>12</sub>-фермента. В клетках глутатион, цистеин и гомоцистеин находятся в восстановленной форме. После выброса гомоцистеина из эндотелиальной клетки в кровотоки он окисляется под воздействием кислорода до дисульфида при участии белков и других тиолсодержащих соединений. При различных патологических состояниях наблюдается повышение уровня ГЦ в крови (гомоцистеинемия) и моче (гомоцистинурия) [26].

Опубликованы рекомендации по практическому применению результатов оценки уровня ГЦ [27]. В клинической практике важно понимать, что в плазме циркулируют несколько видов ГЦ: свободный тиол, его симметричный дисульфид (ГЦ), асимметричный смешанный дисульфид (гомоцистеин-цистеин) или конъюгированный с белком через дисульфидную связь [28].

Концентрация свободного ГЦ в плазме крови очень низкая и составляет менее 2 % общего ГЦ плазмы в норме [29]. На долю го-

моцистеин-цистеина приходится примерно 10–15 %, а на долю связанного с белком ГЦ – более 80 % удельного веса [29]. Нормальное содержание связанного с белками ГЦ в плазме крови не превышает 140 ммоль/л. Отметим, что, несмотря на множество попыток, белки, содержащие реактивные остатки цистеина, передающие ГЦ в кровотоки, идентифицировать не удалось [16].

Измерение уровня ГЦ в плазме играет ключевую роль в диагностике и последующем наблюдении за различными формами наследственных нарушений метаболизма ГЦ, фолиевой кислоты и кобаламина, приводящих к ГГЦ [16, 29].

Кроме того, оценка содержания ГЦ является незаменимым тестом для диагностики нарушений обмена фолиевой кислоты, особенно в случаях едва заметной или атипичной недостаточности фолатов [29].

Существует множество факторов, влияющих на уровень ГЦ. Многие авторы указывают на генетическую предрасположенность: гомозиготность по полиморфизму метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677C→T является наиболее распространенной генетической детерминантой [30]. Лица с генотипом MTHFR 677TT обычно имеют более высокий уровень ГЦ (приблизительно на 2,5 мкмоль/л), чем лица с вариантом 677CC [31]. Большинство других генетических полиморфизмов в ферментах, связанных с ГЦ, мало влияют на его концентрацию, но здесь нужно учитывать фолатный статус [32].

Кроме того, концентрация ГЦ зависит как от возраста, так и от пола [29, 33]. Отчасти это может быть связано с гендерными и возрастными различиями в метаболизме и усвоении микроэлементов и витаминов [16, 29]. Так, увеличение ГЦ может быть связано со снижением СКФ с возрастом [16, 29]. Женщины в возрасте до 60 лет имеют более высокие показатели ГЦ, так как у них СКФ по статистике ниже, чем в других исследуемых группах [16].

Такая разница может быть объяснена менопаузальным статусом и различиями в мышечной массе [16], поскольку синтез креатина выше у мужчин, чем у женщин. Отметим, что в менопаузальном периоде прогрессирующее

снижение мышечной массы также имеет место, поэтому дифференциация причин ГГЦ у пациенток в менопаузе затруднена.

Соответственно, у здоровых людей существует значимая корреляция между концентрациями ГЦ и креатинина в плазме крови.

Имеются исследования, в которых доказано, что изменения работы почек (сниженная СКФ при сохранении нормальных цифр креатинина в плазме) не повышают уровень ГЦ плазмы [16].

Вместе с тем концентрация ГЦ повышается почти в два раза при умеренной почечной недостаточности и изменении уровня креатинина (СКФ 36–63 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и увеличивается четырехкратно параллельно с прогрессированием почечной недостаточности [16].

Результаты других исследований показывают отрицательную линейную связь между уровнем ГЦ в плазме, синтезом креатинина и СКФ [34]. ГГЦ возникает при СКФ около 60 мл/мин, а вероятность ГГЦ при терминальной стадии почечной недостаточности составляет 85–100 % [35]. Указанные механизмы взаимосвязи между функцией почек и ГГЦ включают сниженную почечную элиминацию гомоцистеина и поврежденную «непочечную» утилизацию [35]. Дефектная утилизация включает в себя ингибирование важнейших ферментов метаболизма ГЦ [36] и аномальный метаболизм фолатов при почечной недостаточности [37]. Доказана связь ГГЦ с развитием гипотиреоза. Низкий уровень гормонов щитовидной железы, возможно, снижает СКФ, что приводит к увеличению уровней креатинина и гомоцистеина даже у эутиреоидных субъектов с нормальными гормональными показателями, что также приводит к гипергомоцистеинемии. Существует множество исследований, показывающих, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом концентрация гомоцистеина выше по сравнению с контрольной группой с эутиреозом [38].

Влияние половых гормонов на уровень ГЦ остается неопределенным [39]. Концентрация ГЦ в плазме крови снижается на 30–50 % во время беременности и возвращается к норме в течение 2–4 дней после родов [40–42]. Было показано, что экзогенные эстрогены влияют

на несколько эндокринных и метаболических путей у женщин, включая метаболизм ГЦ. Например, искусственное лечение эстрогенами женщин в постменопаузе значительно снижает общий уровень ГЦ [43]. В дальнейшем доказательства модуляции уровня ГЦ половыми стероидами получены в исследованиях, показывающих, что уровень кислоты значительно ниже в лютеиновой, чем в фолликулярной фазе нормовуляторного цикла [44].

Стимуляция яичников приводила к статистически значимому снижению уровня ГЦ и кобаламина в крови. Концентрации ГЦ, фолиевой кислоты, кобаламина и пиридоксаль' 5-фосфата (PLP) в крови достоверно коррелировали с соответствующими концентрациями фолликулярной жидкости. Концентрация ГЦ в фолликулярной жидкости обратно коррелировала с диаметром фолликула. У женщин с добавлением фолиевой кислоты объем фолат-фолликулярной жидкости обратно коррелировал с диаметром фолликула. Таким образом, доказано, что стимуляция яичников оказывает влияние на биомаркеры крови и фолликулярной жидкости, участвующие в гомоцистеиновом пути. Добавление фолиевой кислоты, скорее всего, защищает фолликулярный рост от вредного воздействия высоких уровней гомоцистеина путем реметилирования кислоты в метионин.

Высокие уровни фолатов в фолликулярной жидкости могут оказывать влияние на синтез половых гормонов в яичниках [45], что может служить причиной гормонального дисбаланса и, как следствие, развития гиперпластических состояний в органах-мишенях репродуктивной системы.

Другие факторы, влияющие на концентрацию ГЦ в крови, – это количество фолиевой кислоты и витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в рационе, объем поглощенного метионина и общее содержание пищевого белка в рационе [24]. Отмечено, что режим и состав питания являются важными факторами, определяющими концентрацию ГЦ, что иллюстрируется более низкой концентрацией ГЦ у пациентов, регулярно принимающих витаминные добавки как в традиционной, так и в альтернативной форме [16]. У большинства взрослых, которые не

потребляют пищу, обогащенную фолиевой кислотой, верхний контрольный предел уровня ГЦ достигает 15–20 мкмоль/л и даже выше [39]. Однако у взрослых с хорошим витаминным статусом или здоровым образом жизни этот показатель составляет около 12 мкмоль/л [46]. Существует выраженная положительная зависимость «доза-реакция» между уровнем ГЦ плазмы и потреблением кофе, ежедневным количеством выкуриваемых сигарет и отсутствием физических упражнений [47]. Эта корреляция особенно сильно заметна у женщин [16]. Кроме того, хроническое высокое потребление этанола в геометрической прогрессии повышает концентрацию ГЦ в плазме [20]. Но при этом умеренное потребление, наоборот, связано с более низким содержанием ГЦ [16, 47]. Некоторые лекарства могут нарушать метаболизм ГЦ. ГГЦ индуцируется метотрексатом и другими антагонистами фолиевой кислоты [16, 47], особенно в комбинации с сульфасалазином [16], закисью азота, которая ингибирует метионинсинтазу [16], противосудорожными препаратами [16], гиполипидемическими препаратами [48], метилдопой, холестираминем и ниацином, вероятно через вмешательство в поглощение ими фолиевой кислоты [16]. Амиотиолы, такие как пеницилламин и ацетилцистеин, снижают концентрацию ГЦ в плазме [46].

Основной механизм действия ГГЦ – повреждение эндотелия сосудов [48]. Исследования, проведенные на группе добровольцев, подтвердили, что ГГЦ может привести к эндотелиальной дисфункции через накопление асимметричного диметиларгинина [41, 42, 48], что объясняет повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов с ГГЦ. Что касается акушерства, то имеются единичные работы, указывающие на возможный вариант связи нефропатии как клинического проявления эндотелиоза с ГГЦ [49].

Некоторые соматические патологии также меняют фолатный обмен, что значительно влияет на концентрацию ГЦ в крови [16]. Так, при сахарном диабете как первого, так и второго типов повышение уровня ГЦ в крови является фактором риска поражения сердечно-сосудистой системы, особенно если при дан-

ном заболевании активно развивается диабетическая нефропатия, что и ведет к формированию ГГЦ [50].

При этом у большинства пациентов, страдающих диабетом (независимо от формы), на ранних стадиях без формирования нефропатии развивается гиперфльтрация, повышение почечного клиренса, что ведет, наоборот, к сниженной концентрации ГЦ по сравнению со здоровой популяцией [51]. Однако исследование Н. Chang et al., включавшее 1000 женщин с СПКЯ и метаболическим синдромом, 936 из которых были обследованы на ГГЦ, показало, что более высокая концентрация ГЦ была связана с более высоким индексом массы тела, уровнем свободного тестостерона и более низким содержанием ФСГ и глюкозы натощак [52]. У многих женщин с метаболическим синдромом, индекс массы тела которых превышал 32 (ожирение 2-й степени и более), имелась неалкогольная жировая дистрофия печени [53], которая изменяет процессы метаболизма эстрогенов, обуславливая образование гидроксиметаболитов (-ОН) и эстриола. Последние обладают низкой аффинностью к эстрогеновым рецепторам в тканях-мишенях и демонстрируют крайне низкую, по сравнению с эстрадиолом, гормональную активность [54]. Эти процессы сопровождаются накоплением ГЦ [55]. У пациенток с ГГЦ авторами отмечен более низкий уровень эстрадиола, и повышенное содержание свободного тестостерона.

Авторы указывали, что у пациенток с метаболическим синдромом уровни ЛГ, ФСГ и глобулина, связывающего половые гормоны, были самыми низкими.

Отмечено, что у женщин с ГГЦ снижалась частота овуляции, а удельный вес потери беременности во втором или третьем триместре увеличивался по сравнению с контролем и группой, получавшей лечение. Тем самым авторы показали, что женщины с метаболическим синдромом, СПКЯ, ГГЦ чаще страдают привычным невынашиванием беременности и снижением овуляции, а сам метаболический синдром связан с дефектами овуляции, зачатия, беременности, потерей беременности и сниженным показателем рождаемости.

Что касается гинекологии, то исследования патогенетических связей между ГГЦ и развитием таких распространенных патологий, как, например, миома матки, практически отсутствует. Вместе с тем изучение изменения метаболизма половых гормонов у женщин с ГГЦ, мишенью которых является миометрий, заслуживает особого внимания. Клинические проявления миомы матки, такие как пролиферативный рост миоматозных узлов и маточные кровотечения, которые могут быть обусловлены в т.ч. развитием эндотелиоза, ассо-

циированного с ГГЦ, также требуют дополнительных исследований.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время сведения демонстрируют значимость роли гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и формировании (или сопровождении) метаболических нарушений. Однако данных о значении изменений фолатного обмена и влиянии гомоцистеина на формирование эндокринной гинекологической и акушерской патологии недостаточно, что требует проведения дополнительных исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Сидорова Ю.Д., Давидян Л.Ю.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Сидорова Ю.Д., Давидян Л.Ю.

Анализ и интерпретация данных: Сидорова Ю.Д., Давидян Л.Ю.

Написание и редактирование текста: Сидорова Ю.Д., Давидян Л.Ю., Богдасаров А.Ю.

#### **Литература**

1. *Savage D.G., Lindenbaum J., Stabler S.P., Allen R.H.* Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med.* 1994; 96: 239–246.
2. *Klee G.G.* Cobalamin and folate evaluation; measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem.* 2000; 46: 1277–1283.
3. *Refsum H., Ueland P.M., Nygård O., Vollset S.E.* Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med.* 1998; 49: 31–62.
4. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288: 2015–2022.
5. *Ray J.G., Laskin C.A.* Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta.* 1999; 20: 519–529.
6. *Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M., Emblem B.M., Tverdal A., Gjessing H.K.* Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 962–968.
7. *Nilsson K., Gustafson L., Faldt R., Andersson A., Brattstrom L., Lindgren A.* Hyperhomocysteinaemia – a common finding in a psychogeriatric population. *Eur J Clin Invest.* 1996; 26: 853–859.
8. *Smith A.D.* Homocysteine, B vitamins, and cognitive deficit in the elderly [Editorial]. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 785–786.
9. *Наумов А.В., Данильчик И.В., Сарана Ю.В.* Три пути реметилирования гомоцистеина. *Журнал ГрГМУ.* 2016; 2.
10. *Refsum H., Helland S., Ueland P.M.* Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem.* 1985; 31: 624–628.
11. *Shipchandler M.T., Moore E.G.* Rapid, fully automated measurement of plasma homocyst(e)ine with the Abbott IMx analyzer. *Clin Chem.* 1995; 41: 991–994.
12. *Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В., Забежинский М.М., Кравцова А.А., Балашов Л.Д., Васильева А.В., Пюрвеев С.С., Косова А.Н.* Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах. *Российские биомедицинские исследования.* 2022; 7 (1): 44–59.
13. *Лысыков Ю.А.* Аминокислоты в питании человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012; 2: 88–105.
14. *Шевченко О.П.* Гомоцистеин и его роль в клинической практике (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2008; 11: 25–32.

15. Зобова Д.А., Козлов С.А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний. Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016; 3 (39).
16. Rasmussen K., Møller J. Total homocysteine determination in clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 2000; 37: 627–648.
17. Ubbink J.B. Assay methods for the measurement of total homocyst(e)ine in plasma. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26: 233–241.
18. Степанова М.С., Булыгина Е.Р., Болдырев А.А. Карнозин защищает мозг в условиях окислительного стресса, создаваемого в период пренатального развития. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2010; LIX (4): 81–89.
19. Jakubowski H. Synthesis of homocysteine thiolactone in normal and malignant cells. In: Graham I., Refsum H., Rosenberg I.H., Ueland P.M., eds. *Homocysteine Metabolism: From Basic Science to Clinical Medicine.* Boston: Kluwer Academic Publishers; 1997: 157–165.
20. Dudman N.P., Hicks C., Lynch J.F., Wilcken D.E., Wang J. Homocysteine thiolactone disposal by human arterial endothelial cells and serum in vitro. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 663–670.
21. Mudd S.H., Matorin A.I., Levy H.L. Homocysteine thiolactone: failure to detect in human serum or plasma. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1989; 63: 297–300.
22. Курдюков И.Д., Шмурак В.И., Надеев А.Д., Войтенко Н.Г., Прокофьева Д.С., Гончаров Н.В. «Эстеразный статус» организма при воздействии токсических веществ и фармпрепаратов. *Токсикологический вестник.* 2012; 6 (117): 6–12.
23. Ubbink J.B., Vermaak W.J.H., van der Merwe A., Becker P.J. The effect of blood sample aging and food consumption on plasma total homocysteine levels. *Clin Chim Acta.* 1992; 207: 119–128.
24. Guttormsen A.B., Schneede J., Fiskerstrand T., Ueland P.M., Refsum H. Plasma concentrations of homocysteine and other aminothiols are related to food intake in healthy subjects. *J Nutr.* 1994; 124: 1934–1941.
25. Nurk E., Tell G.S., Nygard O., Refsum H., Ueland P.M., Vollset S.E. Plasma total homocysteine is influenced by prandial status in humans: the Hordaland Homocysteine Study. *J Nutr.* 2001; 131: 1214–1216.
26. Маслов А.П., Баженов Л.Н., Гетман З.В., Рыжкова Н.В. Исследование плейотропного эффекта аторвастатина по влиянию на уровень гомоцистеинемии у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Медицина в Кузбассе.* 2014; S3: 67–71.
27. Langman L.J., Cole D.E. Homocysteine: cholesterol of the 90s? *Clin Chim Acta.* 1999; 286: 63–80.
28. Andersson A., Isaksson A., Brattstrom L., Hultberg B. Homocysteine and other thiols determined in plasma by HPLC and thiol-specific postcolumn derivatization. *Clin Chem.* 1993; 39: 1590–1597.
29. Refsum H., Smith A.D., Ueland P.M., Nexø E., Clarke R., McPartlin J., Johnston C., Engbaek F., Schneide J., McPartlin C., Scott J.M. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem.* 2004; 50 (1): 3–32. DOI: 10.1373/clinchem.2003.021634.
30. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. A quantitative assessment of plasma homocystein as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995; 274: 1049–1057.
31. Brattstrom L., Wilcken D.E.L., Ohrvik J., Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation.* 1998; 98: 2520–2526.
32. Jacques P.F., Bostom A.G., Williams R.R., Ellison R.C., Eckfeldt J.H., Rosenberg I.H. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996; 93: 7–9.
33. Paul F. Jacques, Irwin H. Rosenberg, Gail Rogers, Jacob Selhub, Barbara A. Bowman, Elaine W. Gunter, Jacqueline D. Wright, Clifford L. Johnson. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 482–489.
34. Bostom A.G., Culleton B.F. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 891–900.
35. Xu R., Huang F., Wang Y., Liu Q., Lv Y., Zhang Q. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 17401.
36. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н., Калмыков Ю.М. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека. *РМЖ.* 2009; 4.

37. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Голубев Р.В., Трофименко И.И., Панина И.Ю., Жлоба А.А., Блашко Э.Л. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. Нефрология. 2005; 9 (2): 48–52.
38. Дранкина О.М., Гегенава Б.Б., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему. Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2016; 2 (15): 21–30.
39. Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W., Rush D., Rosenberg I.H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA. 1993; 270: 2693–2698.
40. Murphy M.M., Scott J.M., McPartlin J.M., Fernandez-Ballart J.D. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study. Am J Clin Nutr. 2002; 76: 614–619.
41. Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю. Особенности течения беременности у женщин с миомой матки и гипергомоцистеинемией. Медицинский совет. 2020; 3: 160.
42. Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю. Исходы беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и доброкачественными опухолями матки. Аспирантский вестник Поволжья. 2019; 19 (5-6): 30–38.
43. Madsen J.S., Kristensen S.R., Klitgaard N.A., Bladbjerg E.M., Abrahamsen B., Stilgren L., Jespersen J. Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol. 2002; 187: 33–39.
44. Tallova J., Tomandl J., Bicikova M., Hill M. Changes of plasma total homocysteine levels during the menstrual cycle. Eur J Clin Invest. 1999; 29: 1041–1044.
45. Macklon N.S., Stouffer R.L., Giudice L.C., Fauser B.C. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. Endocr rev. 2006; 27: 170–207.
46. Ubbink J.B., Becker P.J., Vermaak W.J., Delport R. Results of B-vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. Clin Chem. 1995; 41: 1033–1037.
47. Лебедева А.Ю., Михайлова К.В. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему. Российский кардиологический журнал. 2006; S: 149–157.
48. Ottar Nygård, Stein Emil Vollset, Helga Refsum, Inger Stensvold, Aage Tverdal, Jan Erik Nordrehaug, Per Magne Ueland, Gunnar Kvåle. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. JAMA. 1995; 274: 1526–1533.
49. Кобчикова А.В. Исследование показателей системы гемостаза при гипергомоцистеинемии у беременных с гестозом. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2009; 4: 242–250.
50. Пчелин И.Ю., Гапешин Р.А., Худякова Н.В., Байрашева В.К. Гипергомоцистеинемия и диабетическая нефропатия: влияние генетических факторов, клинико-патогенетические взаимосвязи с воспалением и анемией. Juvenis scientia. 2016; 6: 12–16.
51. Audelin M.C., Genest J.Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Atherosclerosis. 2001; 159 (2): 497–511.
52. Chang H., Xie L., Ge H., Wu Q., Wen Y., Zhang D., Zhang Y., Ma H., Gao J., Wang C.C., Stener-Victorin E., Ng E.H., Wu X. Effects of hyperhomocysteinaemia and metabolic syndrome on reproduction in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis. Reprod Biomed Online. 2019; 38 (6): 990–998.
53. Калинин А.В., Такмулина Г.М. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени. Актуальные проблемы медицины. 2009; 12 (67): 5–10.
54. Якушевская О.В., Юренева С.В., Протасова А.Э. Метаболизм эстрогенов: почему так важно сохранять равновесие? Гинекология. 2019; 21 (6): 31–35.
55. Власенко А.В. Влияние гипергомоцистеинемии на развитие неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете. МЭЖ. 2013; 1 (49): 10–14.

Поступила в редакцию 19.07.2021; принята 03.02.2023.

#### Авторский коллектив

**Сидорова Юлия Дмитриевна** – аспирант кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Yulisik2008@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8002-9211>.

**Давидян Лиана Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [dliana2009@mail.ru](mailto:dliana2009@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

**Богдасаров Азат Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7026-0620>.

#### Образец цитирования

Сидорова Ю.Д., Давидян Л.Ю., Богдасаров А.Ю. Роль гомоцистеина в патогенезе акушерско-гинекологических заболеваний. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 86–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-86-97.

## THE ROLE OF HOMOCYSTEINE IN THE PATHOGENESIS OF GYNECOLOGICAL DISEASES

Yu.D. Sidorova, L.Yu. Davidyan, A.Yu. Bogdasarov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Despite the fact that homocysteine was first described in 1932, at present, the study of changes in the synthesis and content of this amino acid reveals new mechanisms for the disease development. It should be mentioned that studies confirming the correlation between elevated homocysteine levels and human pathologies (cardiovascular diseases, pregnancy complications, neuropsychiatric disorders) have appeared only recently. This indicates that hyperhomocysteinemia has not been resolved and deserves clinicians' and researchers' attention.*

*Most publications present studies on hyperhomocysteinemia as part of the pathogenesis of cardiovascular diseases. However, more recently, elevated homocysteine level has been considered as a marker in preeclampsia and postoperative thromboembolism, including that after reproductive surgery. It was noted that in early pregnancy the activation of endothelial cells is changed in women with hyperhomocysteinemia and uterine fibroids. It increases thrombosis risks, and later, during the chorion formation, an endothelial defect can cause fetoplacental insufficiency, and in case of endotheliosis progression lead to preeclampsia and eclampsia. In recent years, some authors associate hyperhomocysteinemia with disorders of the female reproductive system and ovulatory abilities, possible pathogenesis of benign tumors, pregnancy pathologies and delivery issues.*

*A detailed study of elevated homocysteine in women can help in solving a number of issues, such as the role of hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of gynecological diseases and development of reproductive disorders.*

*There is much information on the role of homocysteine in the development of endothelial dysfunction and significant metabolic disorders. At the same time, there is not enough studies on the changes in folate metabolism, which cause hyperhomocysteinemia and directly affect the development of endocrine gynecological and obstetric pathologies. These problems require further analysis. The correlation between the hyperhomocysteinemia and development of gynecological pathologies is currently one of the promising scientific areas. Special attention is paid to the pathogenesis of uterine fibroids in terms of vascular theory. Despite ongoing research, there is only insufficient information on the role of excess homocysteine in the pathogenesis of uterine fibroids.*

**Key words:** homocysteine, hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, metabolism, gynecological endocrinology.

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

#### Author contributions

Research concept and design: Sidorova Yu.D., Davidyan L.Yu.

Literary search, participation in the research study, data processing: Sidorova Yu.D., Davidyan L.Yu.

Data analysis and interpretation: Sidorova Yu.D., Davidyan L.Yu.

Text writing and editing: Sidorova Yu.D., Davidyan L.Yu., Bogdasarov A.Yu.

#### References

1. Savage D.G., Lindenbaum J., Stabler S.P., Allen R.H. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med.* 1994; 96: 239–246.
2. Klee G.G. Cobalamin and folate evaluation; measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem.* 2000; 46: 1277–1283.

3. Refsum H., Ueland P.M., Nygård O., Vollset S.E. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med.* 1998; 49: 31–62.
4. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288: 2015–2022.
5. Ray J.G., Laskin C.A. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta.* 1999; 20: 519–529.
6. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M., Emblem B.M., Tverdal A., Gjessing H.K. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 962–968.
7. Nilsson K., Gustafson L., Faldt R., Andersson A., Brattstrom L., Lindgren A. Hyperhomocysteinaemia – a common finding in a psychogeriatric population. *Eur J Clin Invest.* 1996; 26: 853–859.
8. Smith A.D. Homocysteine, B vitamins, and cognitive deficit in the elderly [Editorial]. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 785–786.
9. Naumov A.V., Danil'chik I.V., Sarana Yu.V. Tri puti remetilirvaniya gomotsisteina [Three pathways for homocysteine remethylation]. *Zhurnal GrGMU.* 2016; 2 (in Russian).
10. Refsum H., Helland S., Ueland P.M. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem.* 1985; 31: 624–628.
11. Shipchandler M.T., Moore E.G. Rapid, fully automated measurement of plasma homocyst(e)ine with the Abbott IMx analyzer. *Clin Chem.* 1995; 41: 991–994.
12. Vasil'ev A.G., Morozova K.V., Brus T.V., Zabezhinskiy M.M., Kravtsova A.A., Balashov L.D., Vasil'eva A.V., Pyurveev S.S., Kosova A.N. Rol' narusheniy obmena gomotsisteina v patologicheskikh protsessakh [The role of homocysteine metabolic disorders in pathological processes]. *Rossiyskie biomeditsinskie issledovaniya.* 2022; 7 (1): 44–59 (in Russian).
13. Lysikov Yu.A. Aminokisloty v pitanii cheloveka [Amino acids in human nutrition]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2012; 2: 88–105 (in Russian).
14. Shevchenko O.P. Gomotsistein i ego rol' v klinicheskoy praktike (lektsiya) [Homocysteine and its role in clinical practice (lecture)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2008; 11: 25–32 (in Russian).
15. Zobova D.A., Kozlov S.A. Rol' gomotsisteina v patogeneze nekotorykh zabolevaniy [The role of homocysteine in the pathogenesis of certain diseases]. *Izvestiya vuzov. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki.* 2016; 3 (39) (in Russian).
16. Rasmussen K., Møller J. Total homocysteine determination in clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 2000; 37: 627–648.
17. Ubbink J.B. Assay methods for the measurement of total homocyst(e)ine in plasma. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26: 233–241.
18. Stepanova M.S., Bulygina E.R., Boldyrev A.A. Karnozin zashchishchaet mozg v usloviyakh oksidativ'nogo stressa, sozdavaemogo v period prenatal'nogo razvitiya [Carnosine protects the brain from oxidative stress created during prenatal development]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2010; LIX (4): 81–89 (in Russian).
19. Jakubowski H. Synthesis of homocysteine thiolactone in normal and malignant cells. In: Graham I., Refsum H., Rosenberg I.H., Ueland P.M., eds. *Homocysteine Metabolism: From Basic Science to Clinical Medicine.* Boston: Kluwer Academic Publishers; 1997: 157–165.
20. Dudman N.P., Hicks C., Lynch J.F., Wilcken D.E., Wang J. Homocysteine thiolactone disposal by human arterial endothelial cells and serum in vitro. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 663–670.
21. Mudd S.H., Matorin A.I., Levy H.L. Homocysteine thiolactone: failure to detect in human serum or plasma. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1989; 63: 297–300.
22. Kurdyukov I.D., Shmurak V.I., Nadeev A.D., Voytenko N.G., Prokof'eva D.S., Goncharov N.V. «Esteraznyy status» organizma pri vozdeystvii toksicheskikh veshchestv i farmpreparatov [Esterase status of the body under toxic substances and pharmaceuticals]. *Toksikologicheskii vestnik.* 2012; 6 (117): 6–12 (in Russian).
23. Ubbink J.B., Vermaak W.J.H., van der Merwe A., Becker P.J. The effect of blood sample aging and food consumption on plasma total homocysteine levels. *Clin Chim Acta.* 1992; 207: 119–128.
24. Guttormsen A.B., Schneede J., Fiskerstrand T., Ueland P.M., Refsum H. Plasma concentrations of homocysteine and other aminothiols are related to food intake in healthy subjects. *J Nutr.* 1994; 124: 1934–1941.

25. Nurk E., Tell G.S., Nygard O., Refsum H., Ueland P.M., Vollset S.E. Plasma total homocysteine is influenced by prandial status in humans: the Hordaland Homocysteine Study. *J Nutr.* 2001; 131: 1214–1216.
26. Maslov A.P., Bazhenov L.N., Getman Z.V., Ryzhkova N.V. Issledovanie pleiotropnogo effekta atorvastatina po vliyaniyu na uroven' gomotsisteinonii u bol'nykh, perenesshikh infarkt miokarda [Study of the pleiotropic effect of atorvastatin and its impact on the homocysteinemia level in patients with myocardial infarction]. *Meditsina v Kuzbasse.* 2014; S3: 67–71 (in Russian).
27. Langman L.J., Cole D.E. Homocysteine: cholesterol of the 90s? *Clin Chim Acta.* 1999; 286: 63–80.
28. Andersson A., Isaksson A., Brattstrom L., Hultberg B. Homocysteine and other thiols determined in plasma by HPLC and thiol-specific postcolumn derivatization. *Clin Chem.* 1993; 39: 1590–1597.
29. Refsum H., Smith A.D., Ueland P.M., Nexo E., Clarke R., McPartlin J., Johnston C., Engbaek F., Schneide J., McPartlin C., Scott J.M. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem.* 2004; 50 (1): 3–32. DOI: 10.1373/clinchem.2003.021634.
30. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. A quantitative assessment of plasma homocystein as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995; 274: 1049–1057.
31. Brattstrom L., Wilcken D.E.L., Ohrvik J., Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation.* 1998; 98: 2520–2526.
32. Jacques P.F., Bostom A.G., Williams R.R., Ellison R.C., Eckfeldt J.H., Rosenberg I.H. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996; 93: 7–9.
33. Paul F. Jacques, Irwin H. Rosenberg, Gail Rogers, Jacob Selhub, Barbara A. Bowman, Elaine W. Gunter, Jacqueline D. Wright, Clifford L. Johnson. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 482–489.
34. Bostom A.G., Culleton B.F. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 891–900.
35. Xu R., Huang F., Wang Y., Liu Q., Lv Y., Zhang Q. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 17401.
36. Miroshnichenko I.I., Ptitsyna S.N., Kuznetsova N.N., Kalmykov Yu.M. Gomotsistein – prediktor patologicheskikh izmeneniy v organizme cheloveka [Homocysteine as a predictor of pathological changes in the human body]. *RMZh.* 2009; 4 (in Russian).
37. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Golubev R.V., Trofimenko I.I., Panina I.Yu., Zhloba A.A., Blashko E.L. Rasprostranennost' gipergomotsisteinonii v zavisimosti ot stadii khronicheskoy bolezni pochek [Prevalence of hyperhomocysteinemia depending on the stage of chronic kidney disease]. *Nefrologiya.* 2005; 9 (2): 48–52 (in Russian).
38. Drapkina O.M., Gengenava B.B., Morgunova T.B., Fadeev V.V. Vliyanie gipotireoza na serdechno-sosudistuyu sistemu [Effect of hypothyroidism impact on the cardiovascular system]. *Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2016; 2 (15): 21–30 (in Russian).
39. Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W., Rush D., Rosenberg I.H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA.* 1993; 270: 2693–2698.
40. Murphy M.M., Scott J.M., McPartlin J.M., Fernandez-Ballart J.D. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 614–619.
41. Khamidullina E.F., Davidyan L.Yu. Osobennosti techeniya beremennosti u zhenshchin s miomoy matki i gipergomotsisteinonii [Characteristics of pregnancy course in women with uterine fibrosis and hyperhomocysteinemia]. *Meditsinskiy sovet.* 2020; 3: 160 (in Russian).
42. Khamidullina E.F., Davidyan L.Yu. Iskhody beremennosti u zhenshchin s gipergomotsisteinonii i dobrokachestvennymi opukholyami matki [Pregnancy outcomes in women with hyperhomocysteinemia and benign uterine tumors]. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya.* 2019; 19 (5-6): 30–38 (in Russian).
43. Madsen J.S., Kristensen S.R., Klitgaard N.A., Bladbjerg E.M., Abrahamsen B., Stilgren L., Jespersen J. Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 33–39.
44. Tallova J., Tomandl J., Bicikova M., Hill M. Changes of plasma total homocysteine levels during the menstrual cycle. *Eur J Clin Invest.* 1999; 29: 1041–1044.

45. Macklon N.S., Stouffer R.L., Giudice L.C., Fauser B.C. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr rev.* 2006; 27: 170–207.
46. Ubbink J.B., Becker P.J., Vermaak W.J., Delport R. Results of B-vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. *Clin Chem.* 1995; 41: 1033–1037.
47. Lebedeva A.Yu., Mikhaylova K.V. Gipergomotsisteinemiya: sovremennyy vzglyad na problem [Hyperhomocysteinemia: Modern view on the problem]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2006; S: 149–157 (in Russian).
48. Ottar Nygård, Stein Emil Vollset, Helga Refsum, Inger Stensvold, Aage Tverdal, Jan Erik Nordrehaug, Per Magne Ueland, Gunnar Kvåle. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA.* 1995; 274: 1526–1533.
49. Kobchikova A.V. Issledovanie pokazateley sistemy gemostaza pri gipergomotsisteinemii u beremennykh s gestozom [The study of hemostasis system parameters in pregnant women with hyperhomocysteinemia and preeclampsia]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina.* 2009; 4: 242–250 (in Russian).
50. Pehelin I.Yu., Gapeshin R.A., Khudyakova N.V., Bayrasheva V.K. Gipergomotsisteinemiya i diabeticheskaya nefropatiya: vliyaniye geneticheskikh faktorov, kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi s vospaleniem i anemiy [Hyperhomocysteinemia and diabetic nephropathy: The influence of genetic factors, clinical and pathogenetic interrelations with inflammation and anemia]. *Juvenis scientia.* 2016; 6: 12–16 (in Russian).
51. Audelin M.C., Genest J.Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2001; 159 (2): 497–511.
52. Chang H., Xie L., Ge H., Wu Q., Wen Y., Zhang D., Zhang Y., Ma H., Gao J., Wang C.C., Stener-Victorin E., Ng E.H., Wu X. Effects of hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome on reproduction in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis. *Reprod Biomed Online.* 2019; 38 (6): 990–998.
53. Kalinin A.V., Takmulina G.M. Metabolicheskiy sindrom i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni [Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease]. *Aktual'nye problemy meditsiny.* 2009; 12 (67): 5–10 (in Russian).
54. Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Protasova A.E. Metabolizm estrogenov: pochemu tak vazhno sokhranyat' ravnovesie [Estrogen metabolism: Why is balance important]? *Ginekologiya.* 2019; 21 (6): 31–35 (in Russian).
55. Vlasenko A.V. Vliyaniye gipergomotsisteinemii na razvitie nealkogol'noy zhirovoy bolezni' pecheni pri sakharnom diabete [Influence of hyperhomocysteinemia on development of non-alcoholic fatty liver disease in diabetes mellitus]. *MEZh.* 2013; 1 (49): 10–14 (in Russian).

Received July 19, 2021; accepted February 3, 2023.

#### Information about the authors

**Sidorova Yuliya Dmitrievna**, Postgraduate Student, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Yulisik2008@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8002-9211>.

**Davidyan Liana Yur'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dliana2009@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

**Bogdasarov Azat Yur'evich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7026-0620>.

#### For citation

Sidorova Yu.D., Davidyan L.Yu., Bogdasarov A.Yu. Rol' gomotsisteina v patogeneze akushersko-ginekologicheskikh zabolevaniy [The role of homocysteine in the pathogenesis of gynecological diseases]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2023; 2: 86–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-86-97 (in Russian).

УДК 618.1-089

DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-98-106

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ИМПЛАНТОВ В ХИРУРГИИ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ

И.М. Ордиянц<sup>1</sup>, И.А. Алеев<sup>1</sup>, Е.Г. Ордиянц<sup>1</sup>, Д.Р. Асатрян<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»,  
г. Москва, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения  
г. Москвы, г. Москва, Россия

*Цель – оценить эффективность использования синтетических имплантов в хирургии пролапса гениталий (ПГ) в различных возрастных группах женщин.*

*Материалы и методы.* 139 пациенткам проводилось хирургическое лечение ПГ влагалищным доступом с использованием собственных тканей или сетчатых протезов. Для передней, задней и полной реконструкции стенок влагалища в качестве сетчатого импланта были выбраны две системы – «Пелвикс» («Линтекс», Россия) и Prolift (Ethicon Women's Health and Urology, Johnson and Johnson Company, США). При установке сетчатого импланта его размер был адаптирован для каждой конкретной женщины.

*Результаты.* Наиболее частым интраоперационным осложнением была интраоперационная кровопотеря, которая при реконструкции тазового дна с применением сетчатых имплантов была выше в 1,8 и 1,5 раза соответственно в репродуктивном и перименопаузальном возрасте по сравнению с использованием собственных тканей, в постменопаузальном периоде наблюдалась тенденция к большей кровопотере при использовании собственных тканей. В репродуктивном возрасте ранние послеоперационные осложнения встречались с одинаковой частотой при использовании сетчатых и бессетчатых технологий, в перименопаузальном – в 3 раза чаще при использовании сетчатых, а в постменопаузальном – у каждой третьей обследованной независимо от примененной технологии. Поздние послеоперационные осложнения (тазовые боли и диспареуния) возникали чаще при использовании собственных тканей: в репродуктивном возрасте – в 2 раза, в перименопаузальном – в 1,5 раза, а в постменопаузальном – в 5 раз.

*Выводы.* Хирургические методы коррекции ПГ с использованием синтетических имплантов эффективны, безопасны и с точки зрения патогенеза оправданы.

*Ключевые слова:* возраст, пролапс гениталий, хирургические технологии, сетчатые импланты.

**Введение.** Пролапс гениталий (ПГ) продолжает оставаться актуальной проблемой здравоохранения во всем мире, отрицательно влияя на жизнь миллионов женщин [1–3]. Возраст – наиболее значимый фактор, оказывающий решающее влияние на частоту ПГ: его распространенность возрастает с 6,6 % в возрасте 20–29 лет до 55,6 % в возрасте 50–59 лет. Нельзя не отметить, что в последние годы во всем мире наблюдается тенденция к увеличению числа пациенток репродуктивного возраста, имеющих клиническую картину несостоятельности тазового дна. Женщины в возрасте до 45 лет составляют 30–37,5 % больных с ПГ, из них женщины до 30 лет – 10,1 % [4–6].

Единственным радикальным методом лечения ПГ в настоящее время является хирургический.

В литературе описано свыше 300 способов хирургического лечения (влагалищным доступом, абдоминальным или посредством лапароскопической техники) [7]. Подходы к лечению ПГ менялись в зависимости от той или иной теории патогенеза, и, несмотря на великое множество модификаций, на сегодняшний день нет золотого стандарта хирургического лечения опущений и выпадений органов малого таза у женщин [8].

Низкая эффективность лечения и высокий риск рецидивов ПГ способствовали развитию методик, связанных с применением инородных материалов, создающих надежный каркас для органов малого таза [9–12]. Еще в 1986 г. во Франции было предложено использовать синтетические протезы. Концепция замещения дефектной фасции имплантами является

очередной ступенью в тазовой хирургии на пути к повышению эффективности лечения. Сетчатая технология представляет собой легкую, менее инвазивную стандартизированную процедуру. По данным мировой и отечественной литературы, эффективность применения сетчатых имплантов в коррекции ПГ составляет 90–95 % [13–15].

Внедрение сетчатых протезов в гинекологическую практику, с одной стороны, значительно повысило эффективность лечения, с другой – привело к появлению специфических осложнений, связанных с наличием слепых этапов установки протеза [16].

Противоречивость результатов исследований, недостаточная эффективность различных методов коррекции и высокая частота неудач при использовании хирургических технологий в различные возрастные периоды жизни женщины обуславливают необходимость дальнейших научных поисков.

**Цель исследования.** Оценить эффективность использования синтетических имплантов в хирургии пролапса гениталий в различных возрастных группах женщин.

**Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 139 женщин. Разделение на группы было обусловлено необходимостью оценить эффективность использования синтетических имплантов в хирургии пролапса гениталий в различные возрастные периоды жизни женщины. В основную группу вошли 82 пациентки, которым хирургическое лечение ПГ производилось влагалищным доступом с использованием сетчатых протезов (25 чел. – в репродуктивном, 34 чел. – в перименопаузальном и 23 чел. – в постменопаузальном возрасте), в группу сравнения – 57 женщин, оперированных влагалищным доступом с использованием собственных тканей (25 чел. – в репродуктивном, 18 чел. – в перименопаузальном и 14 чел. – в постменопаузальном возрасте). Таким образом, было обследовано 50 женщин в репродуктивном возрасте, 52 женщины в перименопаузальном и 37 женщин в постменопаузальном.

Для передней, задней и полной реконструкции тазового дна в качестве сетчатого импланта были выбраны две системы – «Пел-

викс» («Линтекс», Россия) и Prolift (Ethicon Women's Health and Urology, Johnson and Johnson Company, США). При установке сетчатого импланта его размер был адаптирован для каждой конкретной женщины.

**Критерии включения:** симптомный ПГ передней и задней стенок влагалища III–IV степени (POP-Q) в сочетании с различными степенями тяжести апикального пролапса (опущения купола влагалища/шейки матки), сопровождавшийся жалобами и требовавший хирургической коррекции; возраст пациенток 18 лет и более; согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** стрессовое недержание мочи; беременность или планирование беременности; острые инфекционные заболевания; системные заболевания, нарушающие функцию мочевого пузыря и прямой кишки (болезнь Паркинсона, склероз, травматическое повреждение спинного мозга, spina bifida и др.); злокачественные заболевания органов малого таза, в т.ч. в анамнезе; гиперчувствительность к полипропилену.

Для создания базы данных и математической обработки статистического материала использовали пакет модулей Statistica® for Windows, Release 6.0 компании StatSoft® Inc. (США, 2003). В работе применяли описательную статистику, критерий Стьюдента. Рассчитывали число женщин в группах (n), среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) – M (SD). Корреляционный анализ проводили при помощи непараметрического метода Спирмена (R).

**Результаты и обсуждение.** Клинико-статистический анализ подтвердил сопоставимость групп по возрасту менархе и начала половой жизни, наследственной предрасположенности к развитию ПГ, а также социальному статусу и антропометрическим параметрам. Средний репродуктивный возраст составил 43,1 (5,1) года, перименопаузальный – 54,4 (3,0) года, постменопаузальный – 66,3 (5,6) года. Результат структурного анализа сопутствующих экстрагенитальных заболеваний выявил их однонаправленность. На одну пациентку в репродуктивном возрасте приходилось 5,95 экстрагенитального заболе-

вания, в перименопаузальном – 7,3, а в постменопаузальном – 7,2. На первом месте по частоте были: ИБС – 1/50 (2,0 %), 4/52 (10,0 %) и 14/37 (43,8 %), ГБ – 10/50 (20,0 %), 23/52 (57,5 %) и 18/37 (56,3 %) и заболевания ЖКТ – 15/50 (30,0 %), 17/52 (32,7 %) и 17/37 (45,9 %). Были выявлены системные изменения структуры соединительной ткани: остеохондроз – 27/50 (54,0 %), 36/52 (69,2 %) и 27/37 (72,9 %); грыжи различной локализации – 5/50 (10,0 %), 15/52 (28,8 %) и 11/37 (29,7 %) ( $p=0,040$ ); плоскостопие – 10/50 (20,0 %), 21/52 (40,4 %) и 17/37 (45,9 %). Одним из наиболее важных факторов, неблагоприятно влияющих на развитие ПГ, были перенесенные и сопутствующие гинекологические заболевания. Из перенесенных гинекологических заболеваний на одну пациентку в репродуктивном возрасте приходилось 4,5 заболевания, в перименопаузальном – 3,6, а в постменопаузальном – 2,95. Из них статистически значимыми были рубцовая деформация промежности – 42/50 (84,0 %), 41/52 (78,8 %) и 26/37 (70,3 %) и наружный генитальный эндометриоз – 22/50 (44,0 %), 15/52 (28,8 %) и 7/37 (18,9 %). Подавляющее большинство обследованных женщин имело в анамнезе гинекологические вмешательства (надвлагалищную ампутацию и экстирпацию матки) – 23/50 (46,0 %), 24/52 (46,2 %) и 22/37 (59,5 %).

Проанализирована информация о возрасте манифестации и длительности течения ПГ у обследованных женщин, полученные данные были связаны с возрастом в момент поступления в стационар. Средний возраст манифестации заболевания в группе женщин репродуктивного возраста составил 34,8 (6,7) года, женщин перименопаузального возраста – 44,3 (7,1) года, женщин постменопаузального возраста – 50,4 (10,6) года. Длительность течения ПГ составила 8,5 (6,6), 10,3 (7,2) и 15,9 (10,8) года соответственно. При сопоставлении этих двух показателей с возрастом пациенток в момент обследования выявлено, что в репродуктивном возрасте пациентки поступали на оперативное лечение только через 8,5 года от момента его манифестации, в перименопаузальном – через 10,3 года, а в постменопаузальном – через 16 лет.

Основными жалобами при поступлении были нарушения мочеиспускания, чувство инородного тела, нарушения сексуальной жизни. Статистически значимые различия обнаружены между женщинами репродуктивного и перименопаузального возраста – по частоте жалоб на чувство инородного тела и сексуальные нарушения, между женщинами пери- и постменопаузального возраста – по частоте жалоб на нарушения мочеиспускания, чувство инородного тела во влагалище и сексуальные нарушения.

Всем обследованным пациенткам проводилось хирургическое лечение ПГ влагалищным доступом с использованием собственных тканей или синтетического имплантата. Из 139 обследованных женщин 82 были прооперированы с применением сетчатых имплантатов, 57 – с использованием собственных тканей. Выбор объема оперативного лечения был продиктован наиболее выраженными изменениями в том или ином отделе: переднем, заднем или переднем и заднем. Группы были сопоставимы по патогенетической значимости оперативного лечения в зависимости от отдела реконструкции.

Реконструктивные операции с использованием собственных тканей включали:

- передний отдел: без апикулярной поддержки – передняя кольпоррафия и паравагинальная реконструкция (VSSR); с апикулярной поддержкой (крестцово-остистая фиксация) – кульдопластика по Макколу, крестцово-маточная фиксация;
- задний отдел: крестцово-остистая фиксация + задняя кольпоррафия; крестцово-маточная фиксация;
- переднезадний отдел: передняя кольпоррафия + крестцово-остистая фиксация + задняя кольпоррафия; паравагинальная реконструкция + крестцово-маточная фиксация; паравагинальная реконструкция + крестцово-остистая фиксация + задняя кольпоррафия; паравагинальная реконструкция в сочетании с крестцово-маточной фиксацией + задняя кольпоррафия.

Сопоставимость групп по основным изучаемым показателям позволила оценить наиболее частые интраоперационные, ранние и

поздние послеоперационные осложнения, а также качество жизни (КЖ) женщин после хирургического лечения ПГ с использованием сетчатых имплантов или собственных тканей в зависимости от возраста.

Интраоперационным осложнением является кровотечение из рукава протеза. Кровопотеря в репродуктивном возрасте при использовании сетчатых имплантов составила 324 (201,6) мл, бессетчатых – 182,4 (100,5) мл ( $p < 0,05$ ), в перименопаузальном – 260,7 (175,1) и 169,4 (68,9) мл соответственно ( $p < 0,05$ ), в постменопаузальном – 165,2 (112,2) и 200 (87,7) мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

В репродуктивном возрасте ранние послеоперационные осложнения встречались с одинаковой частотой при использовании сетчатых – 4/25 (16,0 %) и бессетчатых – 4/25 (16,0 %) технологий, в перименопаузальном – в три раза чаще при использовании сетчатых – 5/34 (14,7 %), чем бессетчатых – 2/18 (11,1 %), а в постменопаузальном – у каждой третьей обследованной как при сетчатых – 6/23 (26,1 %), так и при бессетчатых технологиях – 4/14 (28,6 %).

Поздние послеоперационные осложнения в репродуктивном возрасте при использовании бессетчатых технологий возникали в два раза чаще, чем при применении сетчатых, – 9/25 (36,0 %) и 4/25 (16,0 %) соответственно. Наиболее выраженными осложнениями при использовании бессетчатых технологий была диспареуния – 8/25 (32,0 %). В перименопаузальном возрасте осложнения при использовании бессетчатых технологий также возникали в два раза чаще по сравнению с использованием сетчатых – 8/18 (44,4 %) и 9/34 (26,5 %) соответственно. Тазовые боли при использовании бессетчатых технологий определялись в четыре раза чаще, чем при применении сетчатых, – 4/18 (22,2 %) и 2/34 (5,9 %) соответственно, в то время как диспареуния определялась с одинаковой частотой: 7/34 (20,6 %) и 4/18 (22,2 %) при сетчатых и бессетчатых технологиях соответственно. В постменопаузальном возрасте поздние послеоперационные осложнения встречались в пять раз чаще при использовании бессетчатых технологий по сравнению с применением сетчатых – 4/14 (28,6 %) и 1/23 (4,3 %). Наиболее выраженными ослож-

нениями при использовании бессетчатых технологий были диспареуния 2/14 (14,3 %) и тазовая боль 2/14 (14,3 %).

В репродуктивном возрасте снижение КЖ было обусловлено ощущением инородного тела в области промежности: при использовании сетчатых имплантов у 4/21 (19,0 %) женщин, при использовании собственных тканей у 1/17 (5,9 %) женщины, а также неполным опорожнением мочевого пузыря: у 2/21 (9,5 %) и 1/17 (5,8 %) соответственно. В перименопаузальном возрасте причинами снижения КЖ были неполное опорожнение мочевого пузыря – у 2/18 (11,1 %) и 3/19 (15,8 %) женщин, необходимость оказания ручного пособия при дефекации – у 2/18 (11,1 %) и 1/19 (5,3 %) женщин. В постменопаузальном возрасте КЖ снижалось в связи с необходимостью оказания ручного пособия при дефекации – у 2/15 (13,3 %) женщин только при использовании сетчатых имплантов, неполным опорожнением мочевого пузыря – у 2/13 (15,4 %) женщин только при использовании собственных тканей.

С целью определения показателей анатомических точек по системе POP-Q, ниже/выше которых необходим дифференцированный подход к выбору метода хирургической коррекции ПГ, были построены ROC-кривые значимых показателей как возможных маркеров прогнозирования. Анатомическими точками по системе POP-Q при коррекции ПГ с использованием сетчатых имплантов влагалищным доступом в репродуктивном возрасте являются точки Aa (0,75 см), Ba (1,75 см), Ap (-1,5 см), Bp (-0,5 см) и C (-1,25 см), а также gh (4,5 см) и pb (2,5 см); в перименопаузальном – точки Aa (0,5 см), Ba (2,5 см), Ap (-1,25 см), C (-0,5 см) и D (-5,5); в постменопаузальном – точки Aa (0,5 см), Ap (-0,5 см), Bp (-0,5) на задней стенке влагалища.

**Заключение.** Проблема использования синтетических имплантов в коррекции ПГ остается актуальной [17, 18]. С одной стороны, множество фирм занимается разработкой сетчатых технологий, имеются инертные материалы, которые просты в установке. С другой стороны, в последние годы поводом для юридических споров являются mesh-ассоциированные осложнения, включающие неприятные

ощущения во время полового акта, нарушение функции кишечника и мочевого пузыря, эрозии слизистой влагалища [19, 20]. Согласно полученным нами данным наиболее частым интраоперационным осложнением является интраоперационная кровопотеря, которая в репродуктивном возрасте в 1,8 раза, а в перименопаузальном в 1,5 раза выше при реконструкции тазового дна с использованием сетчатых имплантов, в постменопаузальном возрасте наблюдается тенденция к большей кровопотере при использовании собственных тканей. В репродуктивном возрасте ранние послеоперационные осложнения встречаются с одинаковой частотой как при использовании сетчатых технологий, так и при применении бессетчатых, в перименопаузальном – в три раза чаще при использовании сетчатых, а в постменопаузальном – у каждой третьей независимо от использованной технологии. Поздние

послеоперационные осложнения (тазовые боли и диспареуния) при использовании собственных тканей возникали чаще по сравнению с использованием сетчатых имплантов: в репродуктивном возрасте – в 2 раза, в перименопаузальном – в 1,5 раза, а в постменопаузальном – в 5 раз.

КЖ женщин в репродуктивном возрасте при использовании сетчатых имплантов повысилось в 8 раз, а при использовании собственных тканей – в 3 раза; в перименопаузальном – в 1,5 и 5 раз соответственно; в постменопаузальном – в 1,5 и 2 раза.

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными М.В. Мгелиашвили и соавт. о том, что хирургические методы коррекции пролапса гениталий с использованием синтетических имплантов эффективны, безопасны и с точки зрения патогенеза оправданы [21, 22].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Ордиянц И.М., Алеев И.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Ордиянц Е.Г., Ордиянц И.М.

Статистическая обработка данных: Асатрян Д.Р.

Анализ и интерпретация данных: Асатрян Д.Р., Ордиянц Е.Г.

Написание и редактирование текста: Ордиянц И.М., Ордиянц Е.Г., Алеев И.А.

#### **Литература**

1. *Иванцова Е.Н., Петросян Г.Т., Смирнова Т.И.* Современные представления о пролапсе гениталий у женщин. Смоленский медицинский альманах. 2020; 1: 138–140.
2. *Быченко В.В.* Пролапс тазовых органов у женщин – скрытая угроза (обзор литературы). Вестник Сыктывкарского университета. Серия 2: Биология. Геология. Химия. Экология. 2021; 2: 73–80.
3. *Huetter H.* Pelvic Organ Prolapse. Ther. Umsch. 2019; 73 (9): 553–558.
4. *Короткевич О.С., Мозес В.Г., Эйзенх И.А.* Исходы оперативного лечения недостаточности мышц тазового дна III степени у женщин пожилого возраста. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019; 4 (4): 38–46.
5. *Селихова М.С., Еришов Г.В., Еришов А.Г.* Пролапс органов малого таза у женщин репродуктивного возраста. Международный научно-исследовательский журнал. 2020; 7-2 (97).
6. *Kayembe A.T.* Genital prolapse: epidemiology, clinic and therapeutic at Saint Joseph Hospital of Kinshasa. The Pan African Medical Journal. 2020; 37: 196.
7. *Бадалянц Д.А.* Клинические особенности генитального пролапса у пациенток, нуждающихся в хирургическом лечении. Мечниковские чтения. 2020: 38–39.
8. *Abdulsaid B.M., Kareem A.N., Al Galiby A.A.N.* Surgical Treatment of Patients with Pelvic Organ Prolapse. Himalayan Journal of Medicine and Surgery. 2021; 2 (4): 214–128.
9. *Михальчук Е.Ч., Нечипоренко Н.А., Нечипоренко А.Н.* Хирургическая коррекция пролапса тазовых органов: обоснование использования синтетических имплантов. Экспериментальная и клиническая урология. 2020; 1: 130–135.
10. *Снурницына О.В.* Трансвагинальная mesh-хирургия переднеапикального пролапса тазовых органов у женщин. Андрология и генитальная хирургия. 2020; 21 (2): 44–50.

11. *Duddalwar V.A., Bhalerao A.V.* Abdominal sacrohysteropexy versus vaginal hysterectomy for pelvic organ prolapse in young women. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2020; 9 (4): 1434–1442.
12. *Fantl J.A., Chang Shi.* Pelvic organ prolapse. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 135 (4): 168–174.
13. *Наишкенова З.М.* Менеджмент диагностики и лечения генитального пролапса и стрессовой инконтиненции у женщин (обзор литературы). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2020; 2-1: 500–505.
14. *Смирнова А.В., Абдуллаева З.С.* Эффективность хирургического лечения генитального пролапса. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2020; 25 (1): 51–52.
15. *Morch A.* Pelvic organ prolapse meshes: Can they preserve the physiological behavior? *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2021; 120: 104–569.
16. *Gebhart J.B., Karram M.M.* Managing Mesh Complications After Surgeries for Urinary Incontinence and Pelvic Organ Prolapse. *Walters & Karram Urogynecology and Reconstructive Pelvic Surgery*. Philadelphia: Elsevier; 2022.
17. *Артымук Н.В., Хапачева С.Ю.* Распространенность симптомов дисфункции тазового дна у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2018; 9: 99–105. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.99-105>.
18. *Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э.* Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний. *Акушерство и гинекология*. 2021; 2: 150–156.
19. *Крутова В.А., Надточий А.В., Наумова Н.В., Болдовская Е.А.* Мультипараметрическая ультразвуковая оценка тазового дна у пациенток с генитальным пролапсом после применения биологической обратной связи и электроимпульсной стимуляции. *Акушерство и гинекология*. 2020; 10 (9): 156–161.
20. *Мусин И.И.* Коморбидные состояния при генитальном пролапсе. *Акушерство и гинекология*. 2020; 8: 154–158.
21. *Мгелиашвили М.В.* Особенности применения влагалищных синтетических протезов для лечения женщин с пролапсом гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021; 21 (3): 92–97.
22. *Густоварова Т.А., Киракосян Л.С., Ферамузова Э.Э.* Послеоперационные результаты хирургического лечения пролапса гениталий. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28 (1): 43–52.

*Поступила в редакцию 31.12.2022; принята 04.02.2023.*

#### Авторский коллектив

**Ордянец Ирина Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: [ordiyantc@mail.ru](mailto:ordiyantc@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

**Алеев Игорь Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: [igoralejev@yandex.ru](mailto:igoralejev@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2093-1235>.

**Ордянец Елена Георгиевна** – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: [ordiyansfit@mail.ru](mailto:ordiyansfit@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0258-8445>.

**Асатрян Дарья Рубеновна** – клинический ординатор ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5; e-mail: [asterdasha@mail.ru](mailto:asterdasha@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9997-378X>.

#### Образец цитирования

*Ордянец И.М., Алеев И.А., Ордянец Е.Г., Асатрян Д.Р.* Эффективность использования синтетических имплантов в хирургии пролапса гениталий. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023; 2: 98–106. DOI: [10.34014/2227-1848-2023-2-98-106](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-2-98-106).

## EFFECTIVENESS OF SYNTHETIC IMPLANTS FOR GENITAL PROLAPSE SURGERY

I.M. Ordiyants, I.A. Aleev, E.G. Ordiyants, D.R. Asatryan

<sup>1</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

*The aim of the study is to evaluate the effectiveness of synthetic implants for genital prolapse surgery in women of different age groups.*

*Materials and Methods.* 139 patients underwent genital prolapse surgery, vaginal approach, with synthetic mesh and biologic grafts. For the anterior, posterior and complete reconstruction of the vaginal walls, two mesh implants were used: Pelvix (Lintex, Russia) and Prolift (Ethicon Women's Health and Urology, Johnson and Johnson Company, USA). The size of mesh implant was adapted to each particular case.

*Results.* The most common intraoperative complication was intraoperative blood loss. During pelvic floor reconstruction with mesh implants, it was 1.8 times and 1.5 times higher in reproductive age and perimenopause respectively, compared with grafts. In postmenopause, there was a tendency to greater blood loss in surgeries with biological grafts. In reproductive age, the frequency of early postoperative complications was the same for mesh and non-mesh repair. In perimenopause, complications were three times more often for mesh repair, and in postmenopause, complications were observed in every third examined patient, regardless of the repair used. Late postoperative complications (pelvic pain and dyspareunia) occurred more often for biological graft: in reproductive age – twice, in perimenopause – 1.5 times, and in postmenopause – 5 times as frequently as for mesh.

*Conclusion.* Prolapse surgery with synthetic implants is effective, safe and justified in terms of pathogenesis.

**Key words:** age, genital prolapse, surgery, mesh implants.

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

### Author contributions

Research concept and design: Ordiyants I.M., Aleev I.A.

Literary search, participation in the research study, data processing: Ordiyants E.G., Ordiyants I.M.

Statistical data processing: Asatryan D.R.

Data analysis and interpretation: Asatryan D.R., Ordiyants E.G.

Text writing and editing: Ordiyants I.M., Ordiyants E.G., Aleev I.A.

### References

1. Ivantsova E.N., Petrosyan G.T., Smirnova T.I. Sovremennye predstavleniya o prolapse genitaliy u zhenshchin [Modern views on women genital prolapse]. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*. 2020; 1: 138–140 (in Russian).
2. Bychenko V.V. Prolaps tazovykh organov u zhenshchin – skrytaya ugroza (obzor literatury) [Pelvic organ prolapse in women – hidden threat (Literature review)]. *Vestnik Syktyvkar'skogo universiteta. Seriya 2: Biologiya. Geologiya. Khimiya. Ekologiya*. 2021; 2: 73–80 (in Russian).
3. Huemer H. Pelvic Organ Prolapse. *Ther. Umsch*. 2019; 73 (9): 553–558.
4. Korotkevich O.S., Mozes V.G., Eyzenakh I.A. Iskhody operativnogo lecheniya nedostatochnosti myshts tazovogo dna III stepeni u zhenshchin pozhilogo vozrasta [Outcomes of surgical treatment of degree 3 pelvic floor muscle failure in elderly women]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2019; 4 (4): 38–46 (in Russian).
5. Selikhova M.S., Ershov G.V., Ershov A.G. Prolaps organov malogo taza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Prolapse of the pelvic organs in women of reproductive age]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2020; 7-2 (97) (in Russian).
6. Kayembe A.T. Genital prolapse: epidemiology, clinic and therapeutic at Saint Joseph Hospital of Kinshasa. *The Pan African Medical Journal*. 2020; 37: 196.
7. Badal'yants D.A. Klinicheskie osobennosti genital'nogo prolapsa u patsientok, nuzhdayushchikhsya v khirurgicheskom lechenii [Clinical characteristics of genital prolapse in surgical patients]. *Mechnikovskie chteniya*. 2020: 38–39 (in Russian).

8. Abdulsaid B.M., Kareem A.N., Al Galiby A.A.N. Surgical Treatment of Patients with Pelvic Organ Prolapse. *Himalayan Journal of Medicine and Surgery*. 2021; 2 (4): 214–128.
9. Mikhal'chuk E.Ch., Nechiporenko N.A., Nechiporenko A.N. Khirurgicheskaya korrektsiya prolapsa tazovykh organov: obosnovanie ispol'zovaniya sinteticheskikh implantov [Surgical correction of pelvic organ prolapse: Rationale for the use of synthetic implants]. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya urologiya*. 2020; 1: 130–135 (in Russian).
10. Snurnitsyna O.V. Transvaginal'naya mesh-khirurgiya peredneapikal'nogo prolapsa tazovykh organov u zhenshchin [Transvaginal mesh surgery for anterior apical prolapse of the pelvic organs in women]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2020; 21 (2): 44–50 (in Russian).
11. Duddalwar V.A., Bhalerao A.V. Abdominal sacrohysteropexy versus vaginal hysterectomy for pelvic organ prolapse in young women. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2020; 9 (4): 1434–1442.
12. Fantl J.A., Chang Shi. Pelvic organ prolapse. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 135 (4): 168–174.
13. Nashekenova Z.M. Menedzhment diagnostiki i lecheniya genital'nogo prolapsa i stressovoy inkontinentsii u zhenshchin (obzor literatury) [Management of diagnostics and treatment of genital prolapse and stress incontinence in women (Literature review)]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2020; 2-1: 500–505 (in Russian).
14. Smirnova A.V., Abdullaeva Z.S. Effektivnost' khirurgicheskogo lecheniya genital'nogo prolapsa [Effectiveness of surgical treatment for genital prolapse]. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2020; 25 (1): 51–52 (in Russian).
15. Morch A. Pelvic organ prolapse meshes: Can they preserve the physiological behavior? *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2021; 120: 104–569.
16. Gebhart J.B., Karram M.M. Managing Mesh Complications After Surgeries for Urinary Incontinence and Pelvic Organ Prolapse. *Walters & Karram Urogynecology and Reconstructive Pelvic Surgery*. Philadelphia: Elsevier; 2022.
17. Artymuk N.V., Khapacheva S.Yu. Rasprostranennost' simptomov disfunktsii tazovogo dna u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Prevalence of pelvic floor dysfunction symptoms in women of reproductive age]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 9: 99–105. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.99-105> (in Russian).
18. Il'ina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. Rol' okislitel'nogo stressa v razvitiy ginekologicheskikh zabolevaniy [Role of oxidative stress in the development of gynecological diseases]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021; 2: 150–156 (in Russian).
19. Krutova V.A., Nadtochiy A.V., Naumova N.V., Boldovskaya E.A. Mul'tiparametricheskaya ul'trazvukovaya otsenka tazovogo dna u patsientok s genital'nym prolapsom posle primeneniya biologicheskoy obratnoy svyazi i elektroimpul'snoy stimulyatsii [Multiparametric ultrasound assessment of the pelvic floor in patients with genital prolapse after biological feedback and electric pulse stimulation]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 10 (9): 156–161 (in Russian).
20. Musin I.I. Komorbidnye sostoyaniya pri genital'nom prolapsе [Comorbid conditions in genital prolapse]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 8: 154–158 (in Russian).
21. Mgeliashvili M.V. Osobennosti primeneniya vlagalishchnykh sinteticheskikh protezov dlya lecheniya zhenshchin s prolapsom genitaliy [Features of the synthetic vaginal prostheses' use for the treatment of women with genital prolapse]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2021; 21 (3): 92–97 (in Russian).
22. Gustovarova T.A., Kirakosyan L.S., Feramuzova E.E. Posleoperatsionnye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya prolapsa genitaliy [Postoperative observations in genital prolapse surgery]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2021; 28 (1): 43–52 (in Russian).

Received December 31, 2022; accepted February 04, 2023.

#### Information about the authors

**Ordians Irina Mikhaylovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology with the Course of Perinatology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maclay St., 6; e-mail: ordiyantc@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

**Aleev Igor' Aleksandrovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology with the Course of Perinatology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maclay St., 6; e-mail: igoraleev@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2093-1235>.

**Ordiyants Elena Georgievna**, Teaching Assistant, Chair of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maclay St., 6; e-mail: ordiyansfit@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0258-8445>.

**Asatryan Dar'ya Rubenovna**, Intern, City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow City Health Department. 25284, Russia, Moscow, 2 Botkinskiy St., 5; e-mail: asterdasha@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9997-378X>.

#### For citation

Ordiyants I.M., Aleev I.A., Ordiyants E.G., Asatryan D.R. Effektivnost' ispol'zovaniya sinteticheskikh implantov v khirurgii prolapsa genitaliy [Effectiveness of synthetic implants for genital prolapse surgery]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 2: 98–106. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-98-106 (in Russian).

УДК 616.831-005.1+159.9:316.728  
DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-107-120

## КЛИНИКО-ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

О.А. Морозова<sup>1, 2</sup>, М.Ю. Киктев<sup>3</sup>, И.Г. Золкорняев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пенза, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Россия;

<sup>3</sup> Бу Чувашской Республики «Новочебоксарская городская больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Новочебоксарск, Россия

*Острая цереброваскулярная патология, в т.ч. часто встречающиеся клинические формы по типу ишемического инсульта, остается важнейшей медицинской и социально-экономической проблемой, что обусловлено тяжелыми последствиями постинсультного периода, из которых наиболее социально значимыми являются когнитивные нарушения.*

*Цель – оценка степени влияния психосоциальных и клинических факторов на качество жизни пациентов, перенесших ишемический инсульт.*

*Материалы и методы. Обследовано 100 пациентов, перенесших ишемический инсульт (мужчин – 54 чел., женщин – 46 чел.). Возраст пациентов – 35–85 лет; средний возраст мужчин – 59,6±11,0 года, женщин – 60,7±10,4 года. Проведен сбор анамнеза, неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование с использованием шкал HADS, MMSE, опросников ЛОБИ, SCL-90-R, теста на деменцию SAGE. Статистическая обработка проведена с использованием непараметрических (Манна – Уитни) и параметрических (Стьюдента) критериев.*

*Результаты. Исследование позволило установить основные клиничко-психосоциальные факторы острого периода ишемического инсульта, оказывающие наиболее значимое влияние на качество жизни пациентов. Самую важную роль играют когнитивные нарушения, сопряженные с расстройством психоэмоционального фона и вегетативной регуляции, что резко снижает адаптационные способности человека. Несмотря на нейропсихологические и когнитивные нарушения уровень мотивации к выздоровлению сохраняется высоким у всех пациентов, перенесших ишемический инсульт.*

*Выводы. В разработке персонифицированных реабилитационных программ необходимо учитывать личностные характеристики пациента в соотношении с направленностью на активное восстановление адаптивно-компенсаторных возможностей.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, качество жизни, факторы риска инсульта, когнитивные нарушения, нейропсихологическое тестирование.

**Введение.** Сосудистые заболевания головного мозга и, в частности, острые нарушения мозгового кровообращения, характеризующиеся высокими показателями инвалидизации и летальности, остаются важнейшей медицинской и социально-экономической проблемой [1, 2]. Наиболее распространенной формой цереброваскулярной патологии является ишемический инсульт [3, 4]. Анализ последствий острой мозговой сосудистой патологии свидетельствует о значимости ранней

нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт [5–7]. Несостоятельность кровоснабжения головного мозга у пациентов в постинсультный и последующие периоды жизни часто представляет основной фактор необратимого снижения когнитивных функций до степени деменции [8, 9].

С учетом высоких показателей заболеваемости цереброваскулярной патологией и распространенности когнитивных нарушений [10, 11] остается актуальной необходимостью

исследований в этом направлении с целью ранней диагностики и своевременного проведения адекватного реабилитационно-восстановительного лечения, направленного на предупреждение развития когнитивных нарушений, снижающих качество жизни пациента.

**Цель исследования.** Оценка степени влияния психосоциальных и клинических факторов на качество жизни пациентов, перенесших ишемический инсульт.

**Материалы и методы.** Обследовано 100 пациентов (мужчин – 54,0 %, женщин – 46,0 %), перенесших ишемический инсульт и получивших стационарное лечение в неврологическом отделении для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения стационара БУ «Новочебоксарская городская больница» Минздрава Чувашии. Диагноз установлен по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Возраст пациентов составлял 35–85 лет; средний возраст муж-

чин – 59,6±11,0 года, женщин – 60,7±10,4 года. Проведен анализ анамнестических данных, неврологический осмотр, сопоставление клинических результатов обследования, нейропсихологическое тестирование с применением следующих шкал и опросников: «Опросник выраженности психопатологической симптоматики» (SCL-90-R), «Личностный опросник Бехтеревского института» (ЛОБИ), «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS), «Краткая шкала оценки психического статуса» (MMSE), тест на деменцию (SAGE).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием непараметрических (Манна – Уитни) и параметрических (Стьюдента) критериев.

**Результаты.** Сравнительный анализ социально-демографических факторов показал следующее. Наибольшее количество пациентов наблюдалось в возрасте 60–69 лет (36,0 %) и 50–59 лет (30,0 %) (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

### Распределение пациентов по возрасту

#### Distribution of patients by age group

Возраст, лет Age, y.o.	Всего Total (n=100)		В том числе Including					
			мужчины males (n=54)			женщины females (n=46)		
	абс. abs.	%	абс. abs.	% в возрастной группе % in age group	% в группе мужчин % in male group	абс. abs.	% в возрастной группе % in age group	% в группе женщин % in female group
30–49	15	15,0	8	53,3	14,8	7	46,7	15,2
50–59	30	30,0	15	50,0	27,8	15	50,0	32,6
60–69	36	36,0	23	63,9	42,6	13	36,1	28,3
70–79	16	16,0	7	43,8	13,0	9	56,3	19,6
80–89	3	3,0	1	33,3	1,9	2	66,7	4,3
Всего	100	100,0	54	-	100,0	46	-	100,0

Средний возраст преобладающего числа пациентов составил  $60 \pm 1,2$  года. Наибольшее количество лиц мужского пола отмечалось в возрастной группе 60–69 лет (42,6 %), лиц женского пола – в возрастной группе 50–59 лет (32,6 %). Статистически значимых различий в возрастно-половых параметрах не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Мужчин, проживающих в сельской местности, было больше, чем городских пациентов мужского пола (63,2 % и 51,9 % соответственно).

Среди обследуемых преобладали лица со средним специальным (45,0 %; мужчины – 35,2 %, женщины – 56,5 %) и средним (35,0 %; мужчины – 62,9 %, женщины – 20,7 %) образо-

ванием. Высшее образование имели 18,5 % пациентов (среди мужчин – 61,1 %, среди женщин – 11,5 %). Профессиональный состав пациентов был следующим: рабочих – 45,0 %, служащих – 55,0 % ( $p < 0,05$ ). При этом среди мужчин преобладали служащие (74,1 %), среди женщин – лица рабочих специальностей (67,4 %). Среди всех работающих пациентов отмечено преобладание лиц мужского пола ( $p < 0,05$ ).

Факторы стресса (64,0 %), связанные с условиями труда, присутствовали одинаково часто у лиц мужского и женского пола. Влияние фактора стресса [12] в течение последних пяти лет до развития заболевания (табл. 2) отмечено у 62,0 % пациентов (мужчины – 55,6 %, женщины – 69,6 %).

Таблица 2  
Table 2

### Влияние фактора стресса Influence of stress factors

Фактор стресса Stress response factors	Всего Total (n=100)		В том числе Including					
			мужчины males (n=54)			женщины females (n=46)		
	абс. abs.	%	абс. abs.	% по фактору % by factor	% по группе % by group	абс. abs.	% по фактору % by factor	% по группе % by group
Имеется Stress	62	62,0	30	48,4	55,6	32	51,6	69,6
Не имеется No stress	38	38,0	24	63,2	44,4	14	36,8	30,4
Всего Total	100	100,0	54	-	100,0	46	-	100,0

При анализе субъективных симптомов выявлены следующие ( $p < 0,05$ ). При первичном осмотре преобладающее число мужчин (83,3 %) предъявили минимальное количество жалоб, при этом у 60,0 % женщин отмечен полиморфизм жалоб. В структуре субъективных симптомов наибольший удельный вес имели слабость и чувство онемения в конечностях (36,0 % и 29,0 % соответственно), головокружение (31,0 %), нарушение речи (26,0 %), головная боль (21,0 %). С меньшей частотой предъявлялись жалобы на неустойчивость при стоянии и ходьбе (8,0 %), расстройство па-

мяти (6,0 %). В группе пациентов мужского пола наиболее часто имели место жалобы на слабость (48,1 %) и онемение в конечностях (29,6 %), нарушение речи (33,3 %), головокружение (22,1 %) ( $p < 0,05$ ). У пациентов женского пола преобладали жалобы на головокружение (41,3 %), тошноту (32,6 %), головную боль (30,4 %), чувство онемения (28,3 %) и слабость в конечностях (21,7 %), общую слабость (19,6 %), рвоту (19,6 %) ( $p < 0,05$ ).

Результаты объективного неврологического обследования выявили высокий удельный вес пациентов ( $p < 0,01$ ) с наличием пато-

логических рефлексов (62,0 %), снижением мышечной силы (40,0 %), повышением глубоких рефлексов (62,0 %), нарушением иннервации VII пары черепных нервов (52,0 %), речевыми расстройствами (32,0 %), мышечной гипотонией (29,0 %), динамической атаксией (15,0 %). Обнаружены симптомы левосторонней (14,0 %) и правосторонней (10,0 %) гемипарестезии, нистагм (10,0 %). В группе пациентов мужского пола отмечено преобладание ( $p < 0,05$ ) патологических рефлексов (68,6 %), нарушения иннервации лицевого нерва (64,8 %), расстройств речи (42,5 %), снижения

мышечной силы (53,7 %), мышечной гипотонии (38,9 %), динамической атаксии (19,6 %). В группе пациентов женского пола большой удельный вес ( $p < 0,01$ ) составляли симптомы патологических рефлексов (54,3 %), повышения глубоких рефлексов (29,6–38,9 %), снижения мышечной силы (23,9 %), нарушения иннервации лицевого нерва (37,0 %).

При изучении состояния вегетативного тонуса у обследуемых пациентов (табл. 3) в большинстве случаев (54 %,  $p < 0,01$ ) была выявлена умеренная парасимпатикотония. У 30 % пациентов наблюдалось вегетативное равновесие.

Таблица 3

Table 3

## Распределение пациентов по состоянию вегетативного тонуса

## Distribution of patients according to autonomic tone

Вегетативные показатели Autonomic parameters	ВИ Кердо, % Kerdo index, %	Всего Total (n=100)		Мужчины males (n=54)			Женщины females (n=46)		
		абс. abs.	%	абс. abs.	% по показателю % by parameter	% по группе % by group	абс. abs.	% по показателю % by parameter	% по группе % by group
Выраженная симпатикотония Severe sympathicotonia	$\geq 31$	0	-	0	-	-	0	-	-
Умеренная симпатикотония Moderate sympathicotonia	от +16 до +30	6	6,0	2	33,3	3,7	4	66,7	8,7
Вегетативное равновесие Norm	от -15 до +15	30	30,0	18	60,0	33,3	12	40,0	26,1
Умеренная парасимпатикотония Moderate parasymphaticotonia	от -30 до -16	54	54,0	27	50,0	50,0	27	50,0	58,7
Выраженная парасимпатикотония Severe parasymphaticotonia	$\leq -31$	10	10,0	7	70,0	13,0	3	30,0	6,5
Всего Total	-	100	100,0	54	-	100,0	46	-	100,0

Распределение вегетотонических характеристик среди мужчин и женщин выявило значительное преобладание лиц мужского

пола, имеющих выраженную парасимпатикотонию (70,0 %), женского пола – умеренную симпатикотонию (66,7 %). У половины муж-

чин отмечена умеренная парасимпатикотония, в 33,3 % случаев – вегетативное равновесие. В группе лиц женского пола высокий удельный вес составили показатели умеренной парасимпатикотонии (58,7 %) и вегетативного равновесия (26,1 %).

Анализ психоэмоциональных нарушений (табл. 4) у большого числа пациентов выявил наличие симптомов тревоги (67,0 %), соматизации (56,0 %), фобической тревожности (54,0 %).

Меньший удельный вес составили симптомы обсессивности-компульсивности и межличностной чувствительности (35,0 %), психотизма (32,0 %), депрессии (31,0 %), паранойяльных тенденций (24,0 %), враждебности (20,0 %).

Среди психопатологических показателей у лиц мужского пола преобладали тревога (66,7 %) и фобическая тревожность (53,7 %), у лиц женского пола – соматизация (71,7 %) и тревога (67,4 %).

Таблица 4

Table 4

### Распределение пациентов по наличию психоэмоциональных нарушений

#### Distribution of patients according to psychoemotional disorders

Психопатологические показатели Psychopathological parameters	Всего Total (n=100)		Мужчины males (n=54)			Женщины female (n=46)		
	абс. abs.	%	абс. abs.	% по показателю % by parameter	% по группе % by group	абс. abs.	% по показателю % by parameter	% по группе % by group
Соматизация Somatization	56	56,0	23	41,1	42,6	33	58,9	71,7
Обсессивность- компульсивность obsessionalism- compulsion	35	35,0	17	48,6	31,5	18	51,4	39,1
Межличностная чувствительность Interpersonal sensitivity	35	35,0	20	51,1	37,0	15	48,9	32,6
Депрессия Depression	31	31,0	18	58,1	33,3	13	41,9	28,3
Тревога Anxious	67	67,0	36	53,7	66,7	31	46,3	67,4
Враждебность Hostility	20	20,0	13	65,0	24,1	7	35,0	15,2
Фобическая тревожность Phobic anxiety	54	54,0	29	53,7	53,7	25	46,3	54,3
Паранойяльные тенденции Paranoid behaviour	24	24,0	13	55,2	24,1	11	44,8	23,9
Психотизм Psychoticism	32	32,0	19	59,4	35,2	13	40,6	28,3

При исследовании состояния когнитивных функций (табл. 5) наличие когнитивных нарушений установлено у преобладающего

числа пациентов, перенесших инсульт (74,0 %). В большинстве случаев (51,0 %) обнаружены легкие когнитивные нарушения.

Таблица 5

Table 5

### Распространенность когнитивных нарушений

#### Prevalence of cognitive impairment

Уровень когнитивных нарушений Level of cognitive impairment	Всего Total (n=100)		Мужчины Males (n=54)			Женщины Females (n=46)		
	абс. abs.	%	абс. abs.	% по показателю % by parameter	% по группе % by group	абс. abs.	% по показателю % by parameter	% по группе % by group
Когнитивные функции не нарушены Norm	26	26,0	12	46,2	22,2	14	53,8	30,4
Легкие когнитивные нарушения Mild cognitive impairment	51	51,0	33	56,9	61,1	18	43,1	39,1
Умеренные когнитивные нарушения Moderate cognitive impairment	21	21,0	9	42,9	16,7	12	57,1	26,1
Выраженные когнитивные нарушения Severe cognitive impairment	2	2,0	0	-	-	2	100	4,3
Всего Total	100	100,0	54	-	100,0	46	-	100,0

Сравнительный анализ когнитивных нарушений в группах лиц мужского и женского пола позволил выявить некоторые отличия ( $p \leq 0,05$ ). Так, легкие когнитивные нарушения чаще встречались у лиц мужского пола (56,9 %), умеренные – у лиц женского пола (57,1 %). В обеих группах преобладали легкие когнитивные нарушения (61,1 % и 39,1 %). Отсутствие нарушений когнитивных функций до-

стоверно чаще отмечалось в группе женщин по сравнению с группой мужчин (30,4 % и 22,2 %).

В структуре когнитивных расстройств (табл. 6) в обеих группах преобладали нарушения внимания и памяти. Расстройства мышления (28 %) чаще встречалось у лиц женского пола (32,6 %), речевые расстройства – у лиц мужского пола (31,5 %). Различия показателей были достоверными ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6  
Table 6Структура когнитивных нарушений  
Structure of cognitive impairment

Виды когнитивных нарушений Types of cognitive impairments	Всего Total (n=100)		Мужчины Males (n=54)			Женщины Females (n=46)		
	абс. abs.	%	абс. abs.	% по показателю % by parameter	% по группе % by group	абс. abs.	% по показателю % by parameter	% по группе % by group
Нарушение внимания Impaired concentration	72	72,0	41	56,9	75,9	31	43,1	67,4
Нарушение памяти Memory impairment	57	57,0	30	52,6	55,6	27	47,3	58,7
Нарушение мышления Intellectual disability	28	28,0	13	46,4	24,1	15	53,6	32,6
Нарушение праксиса Apraxia	0	-	0	-	-	0	-	-
Нарушение восприятия Agnosia	4	4,0	2	50,0	3,7	2	50,0	4,3
Нарушение речи Aphasia	22	22,0	17	77,3	31,5	5	22,7	10,9
Дезориентированность Disorientation	2	2,0	0	-	-	2	100,0	4,3

Анализ распределения пациентов по типам отношения к болезни (табл. 7) показал преобладание у большинства из них эйфорического (50,0 %) и паранойяльного типов (35,0 %) ( $p < 0,05$ ). У лиц мужского пола по сравнению с лицами женского пола чаще встречались неврастенический, анозогнозический, эргопатический и тревожный личностные типы; у лиц

женского пола – обсессивно-фобический, апатический, ипохондрический, паранойяльный и эгоцентрический. В группе лиц мужского пола преобладали эйфорический (44,4 %) и паранойяльный (27,8 %) типы отношения к болезни ( $p < 0,05$ ); в группе лиц женского пола – эйфорический (56,5 %), паранойяльный (43,5 %), эгоцентрический (19,6 %) типы ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 7

Table 7

## Распределение пациентов по типам отношения к болезни

## Distribution of types of attitude to the disease

Типы отношения к болезни Attitude to the disease	Всего Total (n=100)		Мужчины males (n=54)			Женщины females (n=46)		
	абс. abs.	%	абс. abs.	% по типу отношения % by attitude	% по группе % by group	абс. abs.	% по типу отношения % by attitude	% по группе % by group
Гармоничный Balanced	0	-	0	-	-	0	-	-
Тревожный Anxious	7	7,0	4	57,1	7,4	3	42,9	6,5
Ипохондрический Hypochondriacal	7	7,0	3	42,9	5,6	4	57,1	8,7
Апатический Apathetic	10	10,0	4	40,0	7,4	6	60,0	13,0
Неврастенический Neurasthenic	3	3,0	2	66,7	3,7	1	33,3	2,2
Обсессивно-фобический Obsessive-phobic	3	3,0	1	33,3	1,9	2	66,7	4,3
Сенситивный Sensitive	8	8,0	4	50,0	7,4	4	50,0	8,7
Эгоцентрический Egocentric	16	16,0	7	43,8	13,0	9	56,2	19,6
Эйфорический Euphoric	50	50,0	24	48,0	44,4	26	52,0	56,5
Анозогнозический Anosognosic	10	10,0	6	60,0	11,1	4	40,0	8,7
Эргопатический Ergopathic	5	5,0	3	60,0	5,6	2	40,0	4,3
Паранойяльный Paranoic	35	35,0	15	42,9	27,8	20	57,1	43,5

Анализ распределения пациентов по уровню мотивации к улучшению собственного состояния здоровья (табл. 8) показал, что наиболее часто среди мужчин и женщин отмечались высокий (57,0 %) и средний (33,0 %)

уровни мотивации. При сравнении групп было выявлено, что высокий уровень мотивации преобладал у лиц женского пола, средний уровень – у лиц мужского пола.

Таблица 8  
Table 8Распределение пациентов по уровням мотивации  
Distribution of patients according to motivation level

Уровень мотивации Motivation level	Всего Total (n=100)		Мужчины Males (n=54)			Женщины Females (n=46)		
	абс. abs.	%	абс. abs.	% по уровню мотивации % by motivation level	% по группе % by group	абс. abs.	% по уровню мотивации % by motivation level	% по группе % by group
Высокий High	57	57,0	27	47,4	50,0	30	52,6	65,2
Средний Medium	33	33,0	21	63,6	38,9	12	36,4	26,1
Низкий Low	10	10,0	6	60,0	11,1	4	40,0	8,7
Всего Total	100	100,0	54	-	100,0	46	-	100,0

**Обсуждение.** Изучение возрастного состава пациентов, перенесших ишемический инсульт, позволило установить значимость возрастного фактора: наибольшее число пациентов входило в возрастные периоды 60–69 лет (36,0 %) и 50–59 лет (30,0 %) с преобладанием лиц мужского пола в возрасте 60–69 лет (42,6 %) и лиц женского пола в возрасте 50–59 лет (32,6 %). При этом наблюдался высокий удельный вес лиц предпенсионного возраста [13, 14]. Причиной сложившейся ситуации, учитывая особенности социально-экономических и политических тенденций в стране, можно считать нарастание негативного эмоционального фона в связи с изменением социального статуса человека, осознание им относительной «ненужности» окружающим (важный фактор склонности к депрессивному состоянию), неизвестности будущего. На формирование негативного эмоционального фона оказывают воздействие также негативные прогнозы средств массовой информации (ежедневные угрозы ближайшей и отдаленной перспективы ухудшения жизни людей в стране), природные катаклизмы, низкий материальный уровень жизни, развитие частной медицины с дорогостоящим обслуживанием, ограничивающим консультативное посещение врачей [15, 16]. В пожилом воз-

расте прослеживается воздействие факторов гормональной перестройки организма, нарастания метеозависимости, сопряженной с изменением биологических ритмов человека, развития атеросклеротических изменений сосудов и артериальной гипертензии, нарушения микро- и макрогемодинамики и реологических свойств крови [17, 18].

Анализ условий труда пациентов позволил установить значительное число производственных факторов, воздействию которых подвергалось 64 % больных ишемическим инсультом. Среди этих факторов отмечены тяжелый физический труд, вредные производственные условия, в т.ч. длительное пребывание в вынужденной позе, вибрация, шум, гиподинамия [14, 19].

Высокий удельный вес пациентов, отметивших влияние фактора стресса (62,0 %), среди которых преобладали лица женского пола (69,7 %), имел тесную связь с эмоционально-психическими генетическими и эволюционными особенностями формирования высших психических функций и вегетативного обеспечения жизнедеятельности человека [20–22]. Симптомы тревоги и фобической тревожности у большинства пациентов, перенесших ишемический инсульт (мужчины – 66,7–53,7 %, женщины – 67,4–54,3 %,  $p < 0,05$ ), можно объяснить особенностями ор-

ганизации психофизиологических функций человека в условиях большого потока негативной информации и неизвестности будущего. Высокая потребность в психологической защите особенно явно проявлялась в группе лиц женского пола, показатель соматизации в которой составил 71,7 % ( $p < 0,05$ ). В обеих группах значительно преобладали эйфорический и паранойяльный типы личностного отношения к болезни (мужчины – 44,4 % и 27,8 %, женщины – 56,5 % и 43,5 % соответственно,  $p < 0,05$ ).

Различия в клиническом неврологическом статусе пациентов выражались в преобладании органической неврологической симптоматики среди лиц мужского пола (68,6–38,9 %,  $p < 0,01$ ) и наличии полиморфизма жалоб и большей выраженности вегетативных и эмоциональных проявлений среди женщин (41,3–32,6 %,  $p < 0,05$ ). Отмечен высокий удельный вес парасимпатикотонии (70,1 %,  $p < 0,01$ ), что согласуется с данными многих исследователей [4, 8, 21, 22]. Расстройство когнитивных функций выявлено у большинства пациентов (74,0 %), причем у лиц мужского пола чаще наблюдались легкие когнитивные нарушения, у лиц женского пола – умеренные (61,1 % и 39,1 % соответственно,  $p < 0,05$ ). В структуре когнитивных нарушений у всех пациентов наиболее часто отмечались нарушения концентрации внимания (у мужчин – 75,9 %, у женщин – 67,4 %,  $p < 0,05$ ) и памяти (у мужчин – 55,6 %, у женщин – 58,7 %,  $p < 0,05$ ). В группе лиц женского пола выявлен высокий удельный вес нарушения мышления (32,6 %). Мотивация к улучшению собственного состояния здоровья у пациентов обеих групп достигала показателей высокого и среднего уровней (мужчины – 50,0 % и 38,9 %, женщины – 65,2 % и 26,1 % соответственно,  $p < 0,05$ ).

В результате исследования у преобладающего числа пациентов выявлено сочетание факторов (психоэмоциональных, социально-экономических, возрастно-соматических, неврологических), оказывающих значимое влияние на замедление процесса восстановления утраченных физиологических функций и адаптационного потенциала. Особое значение в снижении качества жизни пациентов, перенесших ишемический инсульт, имели когнитивные нарушения, в т.ч. ригидность мышления и торможение осознания собственной активной позиции в стимулировании адаптации к новым условиям существования, которые заметно препятствовали повышению мотивации к активным реабилитационным действиям, направленным на полноценное выздоровление.

**Заключение.** Наиболее характерными неврологическими синдромами у пациентов, перенесших ишемический инсульт, являлись пирамидный, мозжечковый, нарушение черепной иннервации, негативный эмоционально-мотивационный, вегето-дистонический. Основным фактором, снижающим качество жизни, являлся негативный психоэмоциональный фон с сопутствующими когнитивными нарушениями. В связи с этим врачу-неврологу при ведении постинсультных пациентов необходимо уделять особое внимание их личностной сфере. Профессиональное объяснение перспективы восстановления утраченных функций мозга в связи с болезнью и целенаправленное формирование стремления пациента к адекватному пониманию непостоянства временного периода новых условий существования, в сокращении которого пациент сам должен принять активное участие, будет способствовать установке собственных позитивных жизненных позиций пациента, направленных на мотивацию к достижению полноценного здоровья.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Золкорняев И.Г., Морозова О.А., Киктев М.Ю.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Киктев М.Ю., Морозова О.А., Золкорняев И.Г.

Статистическая обработка данных: Киктев М.Ю., Золкорняев И.Г., Морозова О.А.

Анализ и интерпретация данных: Морозова О.А., Золкорняев И.Г., Киктев М.Ю.

Написание и редактирование текста: Морозова О.А., Золкорняев И.Г., Киктев М.Ю.

## Литература

1. *Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е., Кемайкин С.П., Рыбаков А.Г.* Сравнительная характеристика показателей смертности и летальности от ишемического и геморрагического инсультов в России. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019; 3 (51): 101–118.
2. *Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е., Рыбаков А.Г., Макеев Д.А.* Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019; 2 (50): 112–132.
3. *Пиравов М.А., Максимова М.Ю., Танашиян М.М.* Инсульт: пошаговая инструкция: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 288.
4. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я.* Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 440.
5. *Шутеева Е.Ю.* Анализ клинико-эпидемиологических показателей ишемического инсульта. Региональный вестник. 2020; 2 (41): 16–17.
6. *Котов С.В., Исакова Е.В., Шерегешев В.И.* Возможность коррекции эмоциональных и поведенческих нарушений у пациентов с инсультом в процессе реабилитационного лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (4): 26–31.
7. *Епифанов В.А., Глазкова И.И., Епифанов А.В.* Медико-социальная реабилитация больных после инсульта. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 352.
8. *Гусев Е.И., Боголепова А.Н.* Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 208.
9. *Гусев Е.И., Боголепова А.Н.* Когнитивные нарушения и деменция. М.: Ремедиум; 2019. 120.
10. *Лукьянчикова Л.В.* Современный взгляд на проблему качества жизни больных, перенесших ишемический инсульт. Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология». 2016; 9 (4): 64–72.
11. *Гришина Д.А., Захаров В.В.* Инсульт и когнитивные нарушения. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (19): 18–25.
12. *Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Жернакова Н.И., Ефремова О.А., Чурносоев М.И.* Роль стрессового фактора в реализации генетической предрасположенности к развитию инсульта на фоне гипертонической болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (3–2): 11–17.
13. *Пеплоу Филип В., Дамбинова С.А., Мартинес Бриджит* (ред.). Биомаркеры инсульта: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 512.
14. *Озтюрк С.* Инсульт и факторы риска инсульта в общем бремени болезней. Анализ риска здоровью. 2021; 4: 146–151.
15. *Сиволап Ю.П., Дамулин И.В.* Инсульт и депрессия. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2019; 119 (9): 143–147.
16. *Фахретдинов В.В., Брынза Н.С., Курмангулов А.А.* Современные подходы к реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019; 18 (2): 182–189.
17. *Шишкова В.Н., Котова М.Б., Капустина Л.А., Имамгаязова К.Э.* Вопросы патогенеза когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Терапия. 2021; 8: 158–163.
18. *Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Полунина О.С., Полунина Е.А.* Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (3–2): 5–10.
19. *Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В.* Нейропсихиатрия. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 192.
20. *Михайлова А.А., Корчажкина Н.Б., Конева Е.С., Котенко К.В.* Психокорректирующий эффект применения сочетанных методик медицинской реабилитации у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2020; 19 (6): 380–383.
21. *Вагин Ю.Е., Деунежева С.М., Хлытина А.А.* Вегетативный индекс Кердо: роль исходных параметров, области и ограничения применения. Физиология человека. 2021; 47 (1): 31–42.

**Авторский коллектив**

**Морозова Ольга Александровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, рефлексотерапии и физиотерапии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8а; профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3, корп. 10; e-mail: drmorozova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0003-3461-7850>.

**Киктев Максим Юрьевич** – врач-невролог, неврологическое отделение для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, БУ Чувашской Республики «Новочебоксарская городская больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. 429950, Россия, г. Новочебоксарск, ул. Пионерская, 20; e-mail: maxkiktev@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-0622-0711>.

**Золкормяев Искандэр Гусманович** – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии, рефлексотерапии и физиотерапии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8а; e-mail: isckan85@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2842-5903>.

**Образец цитирования**

*Морозова О.А., Киктев М.Ю., Золкормяев И.Г.* Клинико-психосоциальные факторы, определяющие качество жизни пациентов, перенесших ишемический инсульт. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 107–120. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-107-120.

## CLINICAL AND PSYCHOSOCIAL FACTORS DETERMINING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

O.A. Morozova<sup>1, 2</sup>, M.Yu. Kiktev<sup>3</sup>, I.G. Zolkornyaev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Penza Institute for Advanced Training of Doctors, Branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia;

<sup>2</sup> Penza State University, Penza, Russia;

<sup>3</sup> Novocheboksarsk City Hospital, Ministry of Health of the Chuvash Republic, Novocheboksarsk, Russia

*Acute cerebrovascular pathology, including common clinical forms such as ischemic stroke, remains the most important medical and socio-economic challenge, due to the severe consequences of the post-stroke period. Cognitive impairments are the most socially significant ones.*

*The aim of the study is to assess the influence of psychosocial and clinical factors on the quality of life of patients with ischemic stroke.*

*Materials and Methods.* The authors examined 100 patients with ischemic stroke (54 men, 46 women). The age of patients ranged from 35–85; the average age of men was 59.6±11.0 years, the average age of women – 60.7±10.4 years. The authors interviewed the patients, conducted neurological examination, and neuropsychological testing using the HADS, MMSE scales, Personality Questionnaire of the Bekhterev Institute, SCL-90-R, and the SAGE test. Statistical processing was carried out using non-parametric (Mann-Whitney U test) and parametric (Student's t-test) criteria.

*Results.* The study establishes the main clinical and psychosocial factors of the acute period of ischemic stroke, which have the most significant impact on the patients' quality of life. The most important are cognitive impairments associated with disorders of psycho-emotional background and autonomic regulation. They greatly reduce the adaptive abilities of a person. Despite neuropsychological and cognitive impairments, the motivation level for recovery remains high in all patients with ischemic stroke.

*Conclusions.* While developing personalized rehabilitation programs, it is necessary to take into account personal characteristics of patients and to focus on the active restoration of their adaptive-compensatory capabilities.

**Key words:** ischemic stroke, quality of life, risk factors for stroke, cognitive impairment, neuropsychological testing.

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

### Author contributions

Research concept and design: Zolkornyaev I.G., Morozova O.A., Kiktev M.Yu.

Literary search, participation in the research study, data processing: Kiktev M.Yu., Morozova O.A., Zolkornyaev I.G.

Statistical data processing: Kiktev M.Yu., Zolkornyaev I.G., Morozova O.A.

Data analysis and interpretation: Morozova O.A., Zolkornyaev I.G., Kiktev M.Yu.

Text writing and editing: Morozova O.A., Zolkornyaev I.G., Kiktev M.Yu.

### References

1. Machinskiy P.A., Plotnikova N.A., Ul'yankin V.E., Kemaykin S.P., Rybakov A.G. Sravnitel'naya kharakteristika pokazateley smertnosti i letal'nosti ot ishemicheskogo i gemorragicheskogo insultov v Rossii [Comparative characteristics of the indicators of mortality and letality from ischemic and hemorrhagic strokes in Russia]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki.* 2019; 3 (51): 101–118 (in Russian).
2. Machinskiy P.A., Plotnikova N.A., Ul'yankin V.E., Rybakov A.G., Makeev D.A. Sravnitel'naya kharakteristika pokazateley zaboлеваemosti ishemicheskim i gemorragicheskim insultom v Rossii [Comparative characteristics of the ischemic and hemorrhagic stroke morbidity indicators in Russia]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki.* 2019; 2 (50): 112–132 (in Russian).
3. Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. *Insul't: poshagovaya instruktsiya: rukovodstvo dlya vrachey* [Stroke: Step-by-step instruction: Physician guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 288 (in Russian).
4. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. *Klinicheskoe rukovodstvo po ranney diagnostike, lecheniyu i profilaktike sosudistykh zabolevaniy golovnoy mozga* [Clinical guidelines for early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases]. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 440 (in Russian).
5. Shuteeva E.Yu. Analiz kliniko-epidemiologicheskikh pokazateley ishemicheskogo insulta [Analysis of clinical and epidemiological parameters of ischemic stroke]. *Regional'nyy vestnik.* 2020; 2 (41): 16–17 (in Russian).
6. Kotov S.V., Isakova E.V., Sheregeshev V.I. Vozmozhnost' korrektsii emotsional'nykh i povedencheskikh narusheniy u patsientov s insultom v protsesse reabilitatsionnogo lecheniya [Possibility of treatment of emotional and behavioral disorders in patients with stroke during rehabilitation]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova.* 2019; 119 (4): 26–31 (in Russian).
7. Epifanov V.A., Glazkova I.I., Epifanov A.V. *Mediko-sotsial'naya reabilitatsiya bol'nykh posle insulta* [Medical and social rehabilitation of stroke patients]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 352 (in Russian).
8. Gusev E.I., Bogolepova A.N. *Depressivnye rasstroystva u patsientov s tserebrovaskulyarnymi zabolevaniyami* [Depressive disorders in patients with cerebrovascular diseases]. Moscow: MEDpress-inform; 2014. 208 (in Russian).
9. Gusev E.I., Bogolepova A.N. *Kognitivnye narusheniya i dementsiya* [Cognitive impairment and dementia]. Moscow: Remedium; 2019. 120 (in Russian).
10. Luk'yanchikova L.V. Sovremennyy vzglyad na problemu kachestva zhizni bol'nykh, perenesshikh ishemicheskiiy insult [A modern view on the problem of quality of life in patients with ischemic stroke]. *Vestnik YuUrGU. Seriya «Psikhologiya».* 2016; 9 (4): 64–72 (in Russian).
11. Grishina D.A., Zakharov V.V. Insul't i kognitivnye narusheniya [Stroke and cognitive impairment]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019; 15 (19): 18–25 (in Russian).
12. Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Zhernakova N.I., Efremova O.A., Churnosov M.I. Rol' stressovogo faktora v realizatsii geneticheskoy predispozitsionnosti k razvitiyu insulta na fone gipertonicheskoy bolezni [The role of stress factors and genetic predisposition in the development of stroke in patients with essential hypertension]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova.* 2019; 119 (3–2): 11–17 (in Russian).
13. Peplou Filip V., Dambinova S.A., Martines Bridzhit (red.). *Biomarkery insulta: rukovodstvo* [Stroke biomarkers: Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 512 (in Russian).
14. Oztyurk S. Insul't i faktory riska insulta v obshchem bremeni bolezney [Stroke and stroke risk factors as disease burden]. *Analiz riska zdorov'yu.* 2021; 4: 146–151 (in Russian).

15. Sivolap Yu.P., Damulin I.V. Insul't i depressiya [Stroke and depression]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019; 119 (9): 143–147 (in Russian).
16. Fakhretidinov V.V., Brynza N.S., Kurmangulov A.A. Sovremennye podkhody k reabilitatsii patsientov, perenesshikh insul't [Modern approaches to the rehabilitation of stroke patients]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2019; 18 (2): 182–189 (in Russian).
17. Shishkova V.N., Kotova M.B., Kapustina L.A., Imamgayazova K.E. Voprosy patogeneza kognitivnykh i psikhoemotsional'nykh narusheniy u patsientov s serdechno-sosudistymi i metabolicheskimi zabolevaniyami [Issues of pathogenesis of cognitive and psychoemotional disorders in patients with cardiovascular and metabolic diseases]. *Terapiya*. 2021; 8: 158–163 (in Russian).
18. Shamalov N.A., Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Polunina O.S., Polunina E.A. Analiz dinamiki osnovnykh tipov insul'ta i patogeneticheskikh variantov ishemicheskogo insul'ta [Analysis of the dynamics of the main types of stroke and pathogenetic variants of ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019; 119 (3–2): 5–10 (in Russian).
19. Petrova N.N., Dorofeykova M.V. *Neyropsikhiatriya. Kognitivnye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachej* [Neuropsychiatry. Cognitive impairment: Physician guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 192 (in Russian).
20. Mikhaylova A.A., Korchazhkina N.B., Koneva E.S., Kotenko K.V. Psikhokorrigiruyushchiy effekt primeneniya sochetannykh metodik meditsinskoj reabilitatsii u patsientov, perenesshikh ishemicheskij insul't [Psychocorrective effect of combined medical rehabilitation methods in patients with ischemic stroke]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2020; 19 (6): 380–383 (in Russian).
21. Vagin Yu.E., Deunezheva S.M., Khlytina A.A. Vegetativnyy indeks Kerdo: rol' iskhodnykh parametrov, oblasti i ogranicheniya primeneniya [Kerdo autonomic index: Role of initial parameters, areas and limitations of application]. *Fiziologiya cheloveka*. 2021; 47 (1): 31–42 (in Russian).

*Received March 16, 2023; accepted April 25, 2023.*

#### Information about the authors

**Morozova Ol'ga Aleksandrovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Neurology, Reflexology and Physiotherapy, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, Branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation. 440060, Russia, Penza, Stasov St., 8a; Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Penza State University. 440026, Russia, Penza, Lermontov St., 3, building 10; e-mail: drmorozova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0003-3461-7850>.

**Kiktev Maksim Yur'evich**, Neurologist, Neurological Department for Patients with Acute Cerebrovascular Accidents, Novocheboksarsk City Hospital, Ministry of Health of the Chuvash Republic. 429950, Russia, Novocheboksarsk, Pionerskaya St., 20; e-mail: maxkiktev@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-0622-0711>.

**Zolkornyaev Iskander Gusmanovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Neurology, Reflexology and Physiotherapy, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, Branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation. 440060, Russia, Penza, Stasov St., 8a; e-mail: isckan85@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2842-5903>.

#### For citation

Morozova O.A., Kiktev M.Yu., Zolkornyaev I.G. Kliniko-psichosotsial'nye faktory, opredelyayushchie kachestvo zhizni patsientov, perenesshikh ishemicheskij insul't [Clinical and psychosocial factors determining the quality of life in patients with ischemic stroke]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 2: 107–120. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-107-120 (in Russian).

УДК 616.24-001

DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-121-131

## ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ КАК ПОКАЗАНИЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ЭЛЕКТРОАКУПУНКТУРЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

М.П. Хохлов, А.Б. Песков, Е.Е. Юдина, Т.С. Голубцова,  
С.А. Прибылова, И.Р. Керова, В.В. Гноевых

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*Цель исследования – оценить влияние фазы (обострение / ремиссия) хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на эффективность применения компьютерной электроакупунктуры (КЭАП).*

*Материалы и методы. Проведено двухэтапное исследование, в котором приняли участие пациенты, страдающие ХОБЛ. На первом этапе 80 пациентов с ХОБЛ были рандомизированы в две равновеликие группы вне зависимости от фазы заболевания. Пациентам группы I проводился 5-дневный курс КЭАП на фоне стандартной фармакотерапии, пациенты группы II получали изолированную фармакотерапию. Во втором этапе исследования участвовали 33 пациента в фазе обострения (группа О) и 32 пациента в фазе ремиссии (группа Р) ХОБЛ. Всем участникам второго этапа проводилась стандартная фармакотерапия и 5-дневный курс КЭАП. Эффективность лечения оценивалась на основании динамики показателей функции внешнего дыхания и шкалы одышки mMRC.*

*Результаты. На первом этапе показатели функции внешнего дыхания и опросника mMRC не претерпели значимых изменений в обеих группах сравнения. Однако у пациентов с обострением ХОБЛ частота положительного клинического ответа оказалась выше, чем у пациентов, находившихся в ремиссии (59 % и 17 % случаев соответственно). На втором этапе проведение курса КЭАП сопровождалось увеличением показателей функции внешнего дыхания и уменьшением выраженности одышки (по опроснику mMRC) у пациентов группы О. В группе Р параметры значимо не изменились.*

*Выводы. Применение КЭАП в лечении ХОБЛ наиболее эффективно в фазе обострения заболевания по сравнению фазой ремиссии.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, акупунктура, компьютерная электроакупунктура, рефлексотерапия.

**Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется широкой распространенностью и неуклонно прогрессирующим течением [1, 2]. Несмотря на достижения современной фармакотерапии ХОБЛ остается одной из ведущих причин смерти и инвалидизации людей старше 45 лет [3–6]. Применение в лечении новых немедикаментозных методик позволяет улучшить клинические характеристики больных бронхообструктивными заболеваниями (например, показатели спирометрии), повысить качество их жизни [7–9]. Однако современные рекомендации по лечению ХОБЛ не содержат информации о подобных методиках, что связано глав-

ным образом с отсутствием достаточной доказательной базы их эффективности [1]. Таким образом, вопрос о необходимости изучения эффектов немедикаментозных методов лечения ХОБЛ является актуальным.

Обнадеживающие результаты исследований эффективности компьютерной электроакупунктуры (КЭАП) в комплексной терапии бронхиальной астмой [10, 11] позволяют предположить позитивное влияние применения КЭАП на состояние больных ХОБЛ.

**Цель исследования.** Оценить влияние фазы ХОБЛ (обострение / ремиссия) на эффективность применения КЭАП.

**Материалы и методы.** Серия исследований состояла из двух последовательных этапов. На первом этапе в исследование были включены случайно отобранные пациенты с установленным диагнозом ХОБЛ. На втором этапе сравнивали эффективность КЭАП у пациентов, находящихся в фазе ремиссии и в фазе обострения ХОБЛ.

Эффективность лечения оценивалась на основании динамики показателей функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ) и шкалы одышки mMRC.

На первом этапе в исследование было включено 80 участников, которые с помощью генератора псевдослучайных чисел были разделены на группы: основную (группа I) и референтную (группа II). Средний возраст пациентов составлял 60,5±7,5 года, мужчин было 74 чел., женщин – 6 чел. Пациенты группы I на фоне базисного лечения ХОБЛ получали курсы КЭАП, группы II – только фармакотерапию.

На втором этапе в исследование было включено 65 участников: 32 пациента с ремиссией (группа P) и 33 пациента с обострением

заболевания (группа O). Средний возраст пациентов составлял 61,1±7,0 года, мужчин было 49 чел., женщин – 16 чел. Все участники второго этапа получали стандартную фармакотерапию и курсы КЭАП.

Курс КЭАП состоял из пяти сеансов, проводимых через день; перерыв между курсами составлял один месяц. Каждый сеанс включал 5 циклов – повторов стимуляции. Параметры стимуляции во время сеансов не менялись. Предполагались две контрольные точки (КТ), которые соответствовали началу (КТ1) и завершению (КТ2) курса КЭАП. Протокол КТ включал данные спирографии и опросника mMRC.

Для лечения методом КЭАП применяли «Комплекс аппаратно-программный для электропунктурной стимуляции КЭС-01-МИДА» (КЭС) производства ЗАО «Мидаус» (г. Ульяновск). Использовали аурикулярную схему акупунктурных точек, рекомендованную Я.С. Песиковым и С.Я. Рыбалко [12] (табл. 1). Исходные характеристики стимуляции биологически активных точек определяли в соответствии с рекомендациями Ф. Крамера [13].

Таблица 1  
Table 1

### Схема аурикулярных акупунктурных точек

#### Auricular acupoints

Аурикулярные акупунктурные точки Auricular acupoints	Тип импульса* Impulse type*	Длительность импульса, мс Impulse duration, ms	Частота, Гц Frequency, Hz	Длительность стимуляции, с** Stimulation duration, sec.**
Шэнь-мэнь (лев.) Shen-men (left)	1	4	75	30
Шэнь-мэнь (прав.) Shen-men (right)	1	4	75	30
«Астма» (лев.) «Asthma» (left)	1	4	50	20
«Астма» (прав.) «Asthma» (right)	1	4	50	20
Надпочечник (лев.) Adrenal gland (left)	1	4	70	30
Надпочечник (прав.) Adrenal gland (right)	1	4	70	30
Сердце 1 (лев.) Heart 1 (left)	1	10	30	15

Аурикулярные акупунктурные точки Auricular acupoints	Тип импульса* Impulse type*	Длительность импульса, мс Impulse duration, ms	Частота, Гц Frequency, Hz	Длительность стимуляции, с** Stimulation duration, sec.**
Сердце 1 (прав.) Heart 1 (right)	1	10	30	15
Железы внутренней секреции (лев.) Endocrine glands (left)	1	4	70	30
Железы внутренней секреции (прав.) Endocrine glands (right)	1	4	70	30
Лоб (лев.) Forehead (left)	1	10	30	15
Лоб (прав.) Forehead (right)	1	10	30	15
Затылок (лев.) Back of the head (left)	1	10	30	15
Затылок (прав.) Back of the head (right)	1	10	30	15

**Примечание.** \* – положительная равнобедренная трапеция; \*\* – устанавливается пациентами самостоятельно, по субъективным ощущениям.

**Note.** \* – positive isosceles trapezium; \*\* – established by patients independently, according to subjective perception.

### Результаты и обсуждение

*Результаты первого этапа.* После проведения курса КЭАП показатель ОФВ1 значимо

не изменился ни в одной из групп наблюдения (табл. 2). Выявлена тенденция к увеличению ОФВ1 после курса КЭАП у пациентов группы I.

Таблица 2  
Table 2

### Динамика ОФВ1 у пациентов с ХОБЛ, % от индивидуальной нормы FEV1 in COPD patients participating in the study, % of the individual norm

Контрольные точки Checkpoints	Группа I Group I	Группа II Group II
1	52,4±12,1	51,8±11,8
2	54,8±13,6	52,2±11,6

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали отсутствие клинического эффекта от использования метода КЭАП в совокупности со стандартной фармакотерапией в нестратифицированной группе пациентов с ХОБЛ.

Однако у некоторых пациентов группы I наблюдалась положительная клиническая динамика.

Для уточнения количества пациентов с позитивным клиническим ответом на применение КЭАП был проведен ретроспективный

анализ данных. В целях оценки клинической динамики был выбран опросник mMRC. Данный метод общепринят для определения клинической симптоматики у пациентов, страдающих ХОБЛ [1]. Доля пациентов с положительной клинической динамикой (снижение результата mMRC после курса терапии как минимум на один балл) составила 35 %, с отсутствием клинической динамики (отсутствие изменения результата mMRC) – 58 % и с отри-

цательной клинической динамикой (увеличение результата mMRC) – 7 %.

В ходе исследования у пациентов группы I была проведена оценка некоторых исходных клиничко-демографических характеристик, которые потенциально могли повлиять на эффективность тестируемого вмешательства: фазы, степени тяжести, длительности заболевания, возраста и пола (табл. 3).

Таблица 3  
Table 3

**Частота случаев положительной динамики клинического течения ХОБЛ среди подгрупп пациентов группы I, стратифицированных по особенностям течения ХОБЛ и возрасту**

**Frequency of positive dynamics of COPD clinical course among subgroups of Group I patients stratified according to COPD clinical features and age**

Стратификационный признак формирования подгрупп пациентов Stratification sign determining patients' subgroups	Всего пациентов, чел. Total number of patients, n	Положительная динамика, чел. (%) Positive dynamics, n (%)
<b>Фаза заболевания</b> Disease phase		
Фаза обострения Exacerbation phase	17	10 (58,8)*
Фаза ремиссии Remission	23	4 (17,4)*
<b>Длительность анамнеза ХОБЛ, лет</b> Duration of COPD medical history, years		
<10	20	7 (35,0)
10–20	11	4 (36,67)
>20	9	3 (30,0)
<b>Степень тяжести ХОБЛ</b> COPD severity		
Легкая Mild	13	6 (46,2)**
Средняя Medium	19	8 (42,1)**
Тяжелая Severe	8	0

Стратификационный признак формирования подгрупп пациентов Stratification sign determining patients' subgroups	Всего пациентов, чел. Total number of patients, n	Положительная динамика, чел. (%) Positive dynamics, n (%)
<b>Возраст пациента, лет</b> Patient's age, years old		
40–49	2	1 (50)
50–59	23	6 (26,1)
60–69	10	4 (40)
70–79	5	3 (60)
<b>Пол пациента</b> Patient's gender		
Мужской Male	36	12 (33,3)*
Женский Female	4	2 (50,0)*

**Примечание.** \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с группой II по непараметрическому Cochranе Q-тесту; \*\* – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с подгруппой пациентов с тяжелым течением ХОБЛ по непараметрическому Cochranе Q-тесту.

**Note.** \* – the differences are significant compared to Group II, non-parametric Cochranе Q-test ( $p < 0.05$ ); \*\* – the differences are significant compared to subgroup with severe COPD, the non-parametric Cochranе Q-test ( $p < 0.05$ ).

В результате ретроспективного анализа установлено, что наибольший клинический эффект при использовании КЭАП был достигнут в следующих подгруппах пациентов с ХОБЛ: пациенты женского пола; пациенты, имеющие легкую и среднюю степень тяжести заболевания; пациенты, находящиеся в фазе обострения заболевания.

Малое количество участниц женского пола (10 %) в первом этапе исследования могло внести статистическую погрешность в результаты ретроспективного анализа. Этот факт, а также меньшее количество пациенток-женщин с ХОБЛ в структуре заболеваемости [14] повлияли на принятие решения о нецелесообразности развития этого направления на следующем этапе работы.

В подгруппе пациентов с тяжелым течением ХОБЛ доля больных с положительным клиническим ответом была минимальной. Вероятно, резистентность к КЭАП как к вари-

анту терапии малых воздействий объясняется значимыми необратимыми структурными изменениями бронхиальной стенки и альвеол у пациентов с продвинутой стадией ХОБЛ. В связи с этим мы посчитали нецелесообразным подтверждать в проспективном исследовании негативное влияние тяжелой степени ХОБЛ на эффективность КЭАП.

На основании результатов ретроспективного анализа нами было проведено проспективное исследование для подтверждения влияния фазы заболевания (ремиссия / обострение) на эффективность КЭАП в лечении ХОБЛ.

Результаты второго этапа. Проведение курса КЭАП способствовало росту ОФВ1 у пациентов группы О и не привело к значимому изменению показателя в группе Р (табл. 4).

Изменения ФЖЕЛ после проведения курса КЭАП оказались схожими с изменениями ОФВ1 (табл. 5).

Таблица 4

Table 4

## Динамика ОФВ1 у пациентов с ХОБЛ, % от индивидуальной нормы

## FEV1 dynamics in in COPD patients, % of the individual norm

Контрольные точки Checkpoints	Группа Р Group P	Группа О Group O	Достоверность различий между группами, р Significance of differences between groups, p
1	66,3±3,5	48,1±1,7	<0,01
2	68,3±3,3	55,3±2,2*	<0,01

**Примечание.** \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с первой контрольной точкой по t-тесту для связанных случаев.

**Note.** \* – the differences are significant compared to the first control point, t-test for related groups ( $p < 0.05$ ).

Таблица 5

Table 5

## Динамика ФЖЕЛ у пациентов с ХОБЛ, % от индивидуальной нормы

## FEV dynamics in COPD patients, % of the individual norm

Контрольные точки Checkpoints	Группа Р Group P	Группа О Group O	Достоверность различий между группами, р Significance of differences between groups, p
1	79,3±3,1	61,0±1,5	<0,01
2	80,5±3,1	66,2±1,7*	<0,01

**Примечание.** \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с первой контрольной точкой по t-тесту для связанных случаев.

**Note.** \* – the differences are significant compared to the first control point, t-test for related groups ( $p < 0.05$ ).

С точки зрения патоморфологии, для обострения ХОБЛ типичны такие обратимые гистологические изменения, как отек слизистой в результате воспаления, увеличение секреции мокроты, нарушение мукоцилиарного транспорта, увеличение тонуса гладкомышечной мускулатуры бронхов. Описанная разница клинического ответа между сравниваемыми группами пациентов, вероятно, обусловлена возрастанием удельного веса обратимых компонентов бронхиальной обструкции в фазу обострения ХОБЛ.

Выраженность одышки (по опроснику mMRC) у пациентов группы О снизилась с  $2,45 \pm 0,11$  до  $1,90 \pm 0,13$  балла ( $p < 0,01$ ). У пациентов группы Р достоверного изменения выраженности одышки зарегистрировано не было ( $p = 0,35$ ; табл. 6).

Положительная клиническая динамика на фоне применения КЭАП в группе с обострением ХОБЛ отмечена у 61 % пациентов, в то время как в группе с ремиссией заболевания – лишь у 22 % (табл. 7).

Таблица 6

Table 6

## Динамика выраженности одышки (по тесту mMRC) у больных ХОБЛ, баллов

## Dynamics of dyspnea severity (mMRC test) in COPD patients, points

Контрольные точки Checkpoints	Группа P Group P	Группа O Group O	Достоверность различий между группами, p Significance of differences between groups, p
1	1,59±0,13	2,45±0,11	<0,01
2	1,4±0,15	1,9±0,13*	<0,01

**Примечание.** \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с первой контрольной точкой по t-тесту для связанных случаев.

**Note.** \* – the differences are significant compared to the first control point, t-test for related groups ( $p < 0.05$ ).

Таблица 7

Table 7

## Динамика клинического течения ХОБЛ у пациентов

## Dynamics of COPD clinical course in patients.

Фаза ХОБЛ COPD phase	Всего пациентов, чел. Total number of patients, n	Положительная динамика, чел. (%) Positive dynamics, n (%)	Отсутствие динамики, чел. (%) No dynamics, n (%)	Отрицательная динамика, чел. (%) Negative dynamics, n (%)
Ремиссия Remission	32	7 (22)	23 (72)	2 (6)
Обострение Exacerbation	33	20 (61)	11 (33)	2 (6)

**Заключение.** Результаты проспективного исследования, в котором тестируемому воздействию подвергались группы пациентов, стратифицированные по признаку фазы течения ХОБЛ (обострение / ремиссия), продемонстрировали более выраженный положительный эффект у пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению с больными в стадии ремиссии.

Положительный клинический ответ от применения КЭАП у случайно отобранных пациентов (исследование первого этапа) наблюдался в 35 % случаев. Таким образом, отбор пациентов для лечения КЭАП, находящихся в состоянии обострения заболевания, позволяет увеличить ожидаемый положительный клинический ответ в 1,7 раза.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Песков А.Б., Гноевых В.В., Хохлов М.П.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Хохлов М.П., Юдина Е.Е., Голубцова Т.С., Керова И.Р., Прибылова С.А.

Статистическая обработка данных: Песков А.Б., Хохлов М.П.

Анализ и интерпретация данных: Хохлов М.П., Песков А.Б., Юдина Е.Е.

Написание и редактирование текста: Хохлов М.П., Юдина Е.Е., Голубцова Т.С.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. URL: <http://www.GOLDcopd.com> (дата обращения: 21.02.2023).
2. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. Клинические рекомендации Российского респираторного общества: алгоритм ведения больных ХОБЛ. *Терапия*. 2017; 4: 102–106.
3. Roman-Rodriguez M., Kaplan A. GOLD 2021 Strategy Report Implications for Asthma – COPD Overlap. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021; 16: 1709.
4. Актуальные возможности отечественной фармакотерапии и медицинской реабилитации при ведении пациентов с респираторными обструктивными заболеваниями. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 10: 76–86.
5. Белевский А.С., Мецержакова Н.Н. Значение и возможности сочетания лекарственной терапии хронической обструктивной болезни легких и методов легочной реабилитации (клинические примеры). *Практическая пульмонология*. 2018; 2: 94–99.
6. Всемирная организация здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 21.02.2023).
7. Орлов М.А. Роль реабилитации в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких. *Русский медицинский журнал*. 2015; 18: 1080–1082.
8. Палатова И.В. Оптимизация восстановительного лечения больных хронической обструктивной болезнью легких с применением немедикаментозных методов в условиях поликлиники: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2010. 24.
9. Яценко М.К., Полунина О.С., Воронина Л.П., Масляева Г.Ю., Панцулая Г.Е. Эффективность лазеротерапии в комплексном лечении пожилых больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Успехи современного естествознания*. 2009; 2: 74–75.
10. Песков А.Б., Хохлов М.П., Керова И.Р. Компьютерная электроакупунктура в лечении бронхиальной астмы: клиничко-экономическая эффективность. *Традиционная медицина*. 2010; 1 (20): 21–26.
11. Хохлов М.П., Песков А.Б., Стучебников В.М., Чумаков С.Н. Компьютерная электроакупунктура в лечении больных бронхиальной астмой: клиническая и клиничко-экономическая эффективность. *Вестник восстановительной медицины*. 2011; 4: 67–72.
12. Песиков Я.С., Рыбалко С.Я. Атлас клинической аурикулотерапии. 2-е изд. Москва: Медицина; 2000. 254.
13. Крамер Ф. Учебник по электроакупунктуре. Т. 2. Москва: ИМЕДИС; 1995. 271.
14. Кыттикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017; 64: 94–100.

Поступила в редакцию 17.02.2023; принята 18.05.2023.

## Авторский коллектив

**Хохлов Михаил Павлович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [mikhokhlov@yandex.ru](mailto:mikhokhlov@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9165-6395>.

**Песков Андрей Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, декан факультета последипломного медицинского и фармацевтического образования, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [abp\\_sim@mail.ru](mailto:abp_sim@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>.

**Юдина Елена Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [yudlena@yandex.ru](mailto:yudlena@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4803-4931>.

**Голубцова Татьяна Сергеевна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [ta.golubcova@yandex.ru](mailto:ta.golubcova@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-7375>.

**Прибылова Светлана Алексеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: s.pribylova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-1499>.

**Керова Ирина Ринатовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: i\_kerova@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-7370>.

**Гноевых Валерий Викторович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

#### Образец цитирования

Хохлов М.П., Песков А.Б., Юдина Е.Е., Голубцова Т.С., Прибылова С.А., Керова И.Р., Гноевых В.В. Обострение хронической обструктивной болезни легких как показание для применения компьютерной электроакупунктуры: результаты проспективных клинических исследований. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 121–131. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-121-131.

## EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AS AN INDICATION FOR COMPUTERIZED ELECTROACUPUNCTURE: RESULTS OF PROSPECTIVE CLINICAL STUDIES

M.P. Khokhlov, A.B. Peskov, E.E. Yudina, T.S. Golubtsova,  
S.A. Pribylova, I.R. Kerova, V.V. Gnoevykh

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*The purpose of the study is to evaluate the effect of the phase (exacerbation / remission) of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the effectiveness of computerized electroacupuncture (CEAP).*

*Materials and Methods.* COPD patients took part in a two-stage study. During the first study phase, 80 COPD patients were randomized into two equal groups, regardless of the disease phase. Group I patients underwent a 5-day CEAP combined with standard pharmacotherapy, group II patients received isolated pharmacotherapy. The second study phase involved 33 patients with COPD exacerbation (Group O) and 32 patients with COPD remission (Group P). These patients underwent standard pharmacotherapy and a 5-day CEAP. The treatment effectiveness was evaluated according to the dynamics of respiratory function and the mMRC dyspnea scale.

*Results.* At the first phase, the parameters of respiratory function and mMRC questionnaire did not have any significant changes in both comparison groups. However, in patients with COPD exacerbation, the rate of a positive clinical response was higher than in patients in remission (59 % and 17 %, respectively). During the second phase, in Group O, CEAP was accompanied by an increase in respiratory function and a decrease in dyspnea severity (mMRC questionnaire). In group P, the parameters did not change significantly.

*Conclusion.* CEAP is more effective in COPD treatment if it is used during the exacerbation phase.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, acupuncture, computerized electroacupuncture, reflexology.

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

#### Author contributions

Research concept and design: Peskov A.B., Gnoevykh V.V., Khokhlov M.P.

Literary search, participation in the research study, data processing: Khokhlov M.P., Yudina E.E., Golubtsova T.S., Kerova I.R., Pribylova S.A.

Statistical data processing: Peskov A.B., Khokhlov M.P.

Data analysis and interpretation: Khokhlov M.P., Peskov A.B., Yudina E.E.

Text writing and editing: Khokhlov M.P., Yudina E.E., Golubtsova T.S.

## References

1. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Available at: <http://www.GOLDCopd.com> (accessed: February 21, 2023).
2. Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S. Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskogo respiratornogo obshchestva: algoritm vedeniya bol'nykh KhOBL [Clinical guidelines of Russian respiratory society: Algorithm for managing patients with COPD]. *Terapiya.* 2017; 4: 102–106 (in Russian).
3. Roman-Rodriguez M., Kaplan A. GOLD 2021 Strategy Report Implications for Asthma – COPD Overlap. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2021; 16: 1709.
4. Aktual'nye vozmozhnosti otechestvennoy farmakoterapii i meditsinskoj reabilitatsii pri vedenii patsientov s respiratornymi obstruktivnymi zabolevaniyami [Current trends of domestic pharmacotherapy and medical rehabilitation in the management of patients with respiratory obstructive diseases]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2018; 10: 76–86 (in Russian).
5. Belevskiy A.S., Meshcheryakova N.N. Znachenie i vozmozhnosti sochetaniya lekarstvennoy terapii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i metodov legochnoy reabilitatsii (klinicheskie primery) [The significance and possibilities of combining drug therapy for chronic obstructive pulmonary disease and methods of pulmonary rehabilitation: Clinical cases]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2018; 2: 94–99 (in Russian).
6. *The top 10 causes of death – World Health Organization (WHO).* Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed: February 21, 2023) (in Russian).
7. Orlov M.A. Rol' reabilitatsii v kompleksnom lechenii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Role of rehabilitation in the complex treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 18: 1080–1082 (in Russian).
8. Palatova I.V. *Optimizatsiya vosstanovitel'nogo lecheniya bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh s primeneniem nemedikamentoznykh metodov v usloviyakh polikliniki* [Optimization of rehabilitation treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease using non-pharmacological methods in a polyclinic]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2010. 24 (in Russian).
9. Yatsenko M.K., Polunina O.S., Voronina L.P., Maslyayeva G.Yu., Pantsulaya G.E. Effektivnost' lazeroterapii v kompleksnom lechenii pozhilykh bol'nykh s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Effectiveness of laser therapy in the complex treatment of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2009; 2: 74–75 (in Russian).
10. Peskov A.B., Khokhlov M.P., Kerova I.R. Komp'yuternaya elektroakupunktura v lechenii bronkhial'noy astmy: kliniko-ekonomicheskaya effektivnost' [Computer electroacupuncture in bronchial asthma treatment: Clinical and economic efficiency]. *Traditsionnaya meditsina.* 2010; 1 (20): 21–26 (in Russian).
11. Khokhlov M.P., Peskov A.B., Stuchebnikov V.M., Chumak S.N. Komp'yuternaya elektroakupunktura v lechenii bol'nykh bronkhial'noy astmoy: klinicheskaya i kliniko-ekonomicheskaya effektivnost' [Computer electroacupuncture in the treatment of patients with bronchial asthma: Clinical and clinical-economic efficiency]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny.* 2011; 4: 67–72 (in Russian).
12. Pesikov Ya.S., Rybalko S.Ya. *Atlas klinicheskoy aurikuloterapii* [Atlas of clinical auriculotherapy]. 2-e izd. Moscow: Meditsina; 2000. 254 (in Russian).
13. Kramer F. *Uchebnik po elektroakupunktury* [Textbook of electroacupuncture]. T. 2. Moscow: IMEDIS; 1995. 271 (in Russian).
14. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. Sovremennye aspekty rasprostranennosti khronicheskikh bronkholegochnykh zabolevaniy [Modern aspects of prevalence of chronic bronchopulmonary diseases]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2017; 64: 94–100 (in Russian).

Received February 17; accepted May 18, 2023.

## Information about the authors

**Khokhlov Mikhail Pavlovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [mikhokhlov@yandex.ru](mailto:mikhokhlov@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9165-6395>.

**Peskov Andrey Borisovich**, Doctor of Sciences (Medicine) Professor, Dean of the Department of Postgraduate Medical and Pharmaceutical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [abp\\_sim@mail.ru](mailto:abp_sim@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>.

**Yudina Elena Evgen'evna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: yudlena@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4803-4931>.

**Golubtsova Tat'yana Sergeevna**, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ta.golubcova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-7375>.

**Pribylova Svetlana Alekseevna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: s.pribylova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-1499>.

**Kerova Irina Rinatovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: i\_kerova@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-7370>.

**Gnoevykh Valeriy Viktorovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

#### For citation

Khokhlov M.P., Peskov A.B., Yudina E.E., Golubtsova T.S., Pribylova S.A., Kerova I.R., Gnoevykh V.V. Obostrenie khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh kak pokazanie dlya primeneniya komp'yuternoy elektroakupunktury: rezul'taty prospektivnykh klinicheskikh issledovaniy [Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease as an indication for computerized electroacupuncture: Results of prospective clinical studies]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 2: 121–131. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-121-131 (in Russian).

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 616-009.2:612.76

DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-132-144

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РИСКОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НИЗКОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Н.В. Сибирякова

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Астрахань, Россия

*Биологическая потребность в движении, которая присуща всем живым организмам и в т.ч. человеку, определяет его функциональные возможности и работоспособность. Однако изменение образа жизни современного человека привело к ограничению его двигательной активности. Особую обеспокоенность в этом плане вызывает молодое, подрастающее поколение. В опубликованном ВОЗ в мае 2017 г. докладе «Глобальные ускоренные действия в интересах здоровья подростков (АА-НА!): руководство для содействия осуществлению в странах» отмечено, что более 3000 подростков каждый год умирает от предотвратимых причин и многие ключевые факторы риска заболеваний во взрослом возрасте начинают действовать или закрепляются в подростковом возрасте. Низкий уровень физической активности населения, наблюдаемый по всему миру, является фактором риска развития многих функциональных отклонений и заболеваний.*

*Физиологические механизмы физической активности пристально изучаются. Имеется большое количество публикаций, посвященных изучению воздействия физических нагрузок на состояние физиологических процессов. Однако эти исследования носят разрозненный характер в связи с постоянно меняющимися факторами жизнедеятельности человека в последние годы (карантинные мероприятия, дистанционное обучение, удаленная работа).*

*В статье проведен систематический обзор публикаций, посвященных изучению влияния уровня физической активности на физиологические процессы организма. Использованы базы данных Medline, Scopus, Pubmed, Cochrane, Embase, Web of Science, Google Scholar, eLIBRARY, Cyberleninka. Поиск проведен по ключевым словам «физическая активность», «низкий уровень физической активности», «сидячий образ жизни», «гипокинезия», «гиподинамия».*

**Ключевые слова:** гипокинезия, гиподинамия, физическая активность, сидячий образ жизни.

**Введение.** Здоровье населения как национальное богатство имеет исключительное значение в сохранении и развитии социума. В настоящее время крайняя обеспокоенность мировой общественности проблемой снижения уровня здоровья трудоспособного и детского населения отражается в разработке глобальных, национальных и локальных программ, направленных на изучение причин ухудшения здоровья, а также в разработке мероприятий по его сохранению и укреплению [1–4].

Результаты российских лонгитюдных наблюдений, а также данные Росстата о забо-

леваемости среди детей и молодежи указывают на снижение потенциала здоровья населения нашей страны и особенно молодого поколения [5]. Эта возрастная группа отличается также большей склонностью к саморазрушительному поведению [6].

Снижение уровня здоровья обуславливается воздействием комплекса факторов, среди которых большое значение имеют образ жизни, условия проживания, уровень благосостояния страны и региона, доступность медицинской помощи. Существенную роль в структуре факторов, негативно влияющих на состо-

яние здоровья человека, играет снижение двигательной активности. Распространение гипокинезии и гиподинамии связывается с широким внедрением дистанционных технологий, активным использованием электронных устройств в повседневной жизни, ростом доли автоматизированного труда, снижением мотивации к занятию спортом, низкой доступностью объектов спортивной инфраструктуры.

Одним из направлений национальной программы «Демография», разработанной во исполнение Указа Президента Российской Федерации от 7.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», является укрепление общественного здоровья, а также увеличение доли граждан, регулярно занимающихся спортом. Однако, согласно исследованию Российского экономического университета им. Плеханова, только 40 % россиян систематически занимаются физической культурой и спортом при целевом значении 70 % к 2030 г.

Недостаточная физическая активность населения в настоящее время признается четвертой по значимости причиной смерти и одной из основных проблем общественного здравоохранения в развитых странах [7].

Изучение физиологических изменений, происходящих в организме как в условиях гипокинезии, так и в условиях достаточной или избыточной физической нагрузки, будет способствовать развитию медицины в направлении нивелирования влияния негативных факторов образа жизни.

**Целью** данного обзора стало обобщение результатов исследований физиологических процессов, происходящих в организме в условиях малоподвижного образа жизни.

**Некоторые физиологические аспекты влияния низкой физической активности.** Одним из характерных свойств организма является биологическая потребность в движении, которая определяет его функциональное состояние и работоспособность. Гипокинезия (сниженная двигательная активность, обусловленная физиологической незрелостью организма, условиями работы, заболеваниями и другими причинами) и гиподинамия (сниже-

ние силы мышечных сокращений) характеризуются недостаточной нагрузкой на скелетно-мышечную систему, что приводит к дефициту потребности в движении. Физические нагрузки оказывают комплексное влияние на организм человека, поскольку в процесс движения вовлекаются практически все системы организма, включая центральную нервную, сердечно-сосудистую, дыхательную, эндокринную и др. [8].

*Нервная система.* Известно, что образ жизни и питание могут провоцировать эпигенетические нарушения, приводящие посредством модификации структуры хроматина и экспрессии генов к наследственным метаболическим изменениям. Малоподвижный образ жизни способствует развитию старения и дегенерации головного мозга.

Нейрофизиологической основой реализации двигательных процессов является так называемый интероцептивный двигательный анализатор, состоящий из трех звеньев: воспринимающего, проводникового и коркового [9]. Тесное взаимное расположение мотонейронов коркового отдела двигательного анализатора и таких важных центров, как, например, речедвигательный, объясняет их интегративную роль в регуляции разнородных динамических процессов.

Многочисленные экспериментальные исследования доказывают негативное влияние гипокинезии на структуры и деятельность центральной нервной системы. В исследованиях С.А. Лобанова и соавт., проведенных на крысах, находящихся в условиях гиподинамии в течение 90 сут, установлено, что адаптация к гиподинамичному ритму жизни у животных сопряжена со снижением возбудимости мозжечка и скорости метаболизма, что вызвало деструктивные процессы в различных клеточных органеллах [10]. По данным Е.Б. Сологуб, только 80 % крыс, содержащихся в условиях гипокинезии в течение месяца, выжили после эксперимента [11]. Изменения, наблюдаемые в центральной нервной системе, обусловлены асинапсией, приводящей к потере многих межцентральных взаимосвязей. При этом отмечаются как нарушения координации двигательных актов, так и изменения в психоэмо-

циональной сфере. Напротив, увеличение физической активности, по мнению S. Sumińska et al., положительно влияет на когнитивные функции, в т.ч. на память и внимание [12].

Ранее предполагалось, что погибшие нейроны не заменяются новыми, чем и обосновывалась нейродегенерация, а также снижение когнитивных функций у пожилых людей. Однако исследования 1960-х гг. свидетельствуют о том, что у млекопитающих новые нейроны могут образовываться во взрослом периоде жизни в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа, а также в субвентрикулярной зоне боковых желудочков. Восстановление нейронов гиппокампа чрезвычайно важно, так как он участвует в формировании эпизодической и пространственной памяти, нарушение которой часто характерно для людей пожилого возраста, а также является одной из причин снижения качества жизни людей с синдромом Альцгеймера.

Одним из важнейших факторов восстановления погибших нейронов и поддержания их функционирования считается мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Влияние BDNF на нейрогенез отражено во многих научных трудах. В исследованиях V. Pencea et al. и H. Scharfman показано, что внутрижелудочковое введение BDNF способствует нейрогенезу в полосатом теле, перегородке, таламусе и гипоталамусе мозга у крыс, а введение в гиппокамп увеличивает число зернистых клеток в зубчатой извилине [13, 14].

В настоящее время появляется все больше исследований, демонстрирующих позитивное влияние физических нагрузок, обусловленное факторами, высвобождающимися при сокращении мышц, на высшую нервную деятельность [15–18].

E. Lezi et al. в эксперименте, проведенном с использованием старых крыс на беговой дорожке, установили, что упражнения усиливают нейрогенез в гиппокампе [19].

C.M. Di Liegro et al. предположили, что физическая нагрузка может опосредованно воздействовать на функции мозга. Физические упражнения обеспечивают высвобождение миокинов, в т.ч. мозгового нейротрофического фактора, а также метаболитов в крово-

ток. Эти вещества, преодолевая гематоэнцефалический барьер, влияют на функции как нейронов, так и глиальных клеток, модифицируя нейротрансмиссию в различных областях мозга. Нейротрансмиссия может в свою очередь активировать пути модификации экспрессии генов [20].

Кроме того, экспрессия BDNF активируется инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1), который также вырабатывается во время физической активности и способен проникать через гематоэнцефалический барьер [20].

Гипокинезия обуславливает уменьшение концентрации катепсина-B в плазме, что также приводит к снижению экспрессии BDNF в гиппокампе и, соответственно, к нейрогенезу [21, 22].

По всей видимости, BDNF стимулирует митохондриальный биогенез, опосредуя влияние физических упражнений на когнитивные функции, что связано с повышенными катаболическими потребностями и более высоким производством активных форм кислорода вследствие повышенной митохондриальной активности.

Интересны исследования, посвященные вопросу влияния физической активности на выработку нейротрансмиттеров [23]. Нейротрансмиттеры и нейротрофины обеспечивают нейропластичность головного мозга, что улучшает когнитивные функции человека. Одним из таких факторов является дофамин, способный улучшать настроение людей в период физической активности.

Таким образом, низкая физическая активность приводит не только к снижению синтеза важнейших факторов регуляции высшей нервной деятельности, но и к структурным и эпигенетическим изменениям нервных клеток.

*Сердечно-сосудистая система.* В настоящее время выявлена прямая взаимосвязь между гиподинамией и развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности язвенного атеросклероза и коронарной и сердечной недостаточности [24–28]. В исследованиях В.В. Альфонсова и Е.В. Альфонсовой продемонстрировано влияние длительной гипокинезии на свертывающую систему крови: уменьшение потока импульсов в цен-

тральную нервную систему способствует развитию гипокоагуляции, которая в период адаптации сменяется гиперкоагуляцией [24]. Е.Э. Сигалевой и соавт. установлено, что при клинко-физиологической адаптации организма человека к условиям антиортостатической гипокинезии наиболее значимой клинической патологией является тромбоз мелких ветвей легочной артерии и эпизоды нарушения сердечного ритма [25, 26].

Согласно исследованиям Н.Г. Мальцевой и Т.Г. Кузнецовой проявление компенсаторно-приспособительной реакции миокарда на гипокинезию зависит от длительности последней. На ранних сроках наблюдается выраженная стрессовая реакция, однако к 30-м сут запускаются регенераторно-пластические процессы, которые истощают резервные возможности и вызывают необратимые структурные изменения. Отмечается непропорциональное снижение массы тела животных и массы сердца (рост относительной массы сердца), расширение коронарной сети и отеки межмышечного пространства, уплотнение и уменьшение ядер кардиомиоцитов, нарушение целостности хондриома, снижение энергетической обеспеченности миокарда [27].

А.С. Чинкин также показал, что при гипокинезии снижается эффективность механизмов саморегуляции сократимости миокарда без компенсации повышением адренергических инотропных влияний. Наиболее эффективно механизмы сократительной функции миокарда реализуются при умеренной мышечной работе, развивающей выносливость [29].

D. Aune et al. приводят данные, свидетельствующие о снижении риска развития сердечной недостаточности при высоком уровне общей физической активности и активности в свободное время в сочетании с кардиореспираторной физической подготовкой [30].

Влияние уровня физической активности на артериальное давление освещено во многих исследованиях. Известно, что артериальное давление зависит главным образом от структуры и функционального состояния сосудов, определяющих общее периферическое сопротивление. Одним из структурных составляющих, непосредственно влияющих на

сосудистый тонус, является эндотелий сосудов, продуцирующий как вазодилатирующие, так и вазоконстрикторные факторы. Особую роль играет оксид азота, образующийся в клетках эндотелия из L-аргинина. Вазодилатирующие свойства оксида азота определяются увеличением образования цГМФ в гладкомышечных клетках. Эндотелиальная дисфункция, провоцирующая нарушение сосудистого тонуса, в значительной степени зависит от биодоступности оксида азота. В исследованиях E.A. Bakker et al. установлено, что физическая нагрузка повышает биодоступность оксида азота, что поддерживает и усиливает функцию эндотелия [31, 32]. Согласно L.J. Boyle et al. снижение физической активности до уровня менее 5000 шагов в день всего за несколько дней ухудшает опосредованную потоком вазодилатацию [33].

Кроме того, физическая нагрузка нормализует активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, снижая ее влияние на уровень артериального давления. Представляет интерес выявленный Н. Такака факт снижения при аэробной нагрузке жесткости артериальной стенки, что положительно сказывается на уровне артериального давления [38]. Однако в ряде исследований установлено, что высокоинтенсивные упражнения, особенно в молодом возрасте, способствуют повышению тонуса сосудов (сосудосуживающее действие), и, кроме того, на фоне снижения влияния вагуса на ритмообразовательные процессы сердца происходит нарастающее разобщение между сердечно-сосудистой и дыхательной системами [34–43].

*Метаболизм.* Нельзя не отметить выраженное влияние гиподинамии на метаболические процессы организма. Некоторыми исследованиями подтверждается развитие характерной стрессовой реакции с усилением интенсивности свободнорадикальных реакций и накоплением продуктов липопероксидации в результате длительной гиподинамии. Этот процесс во многом определяет метаболические сдвиги, в т.ч. нарушения обмена белков, углеводов, липидов и пуринов [44].

Снижение антиоксидантной защиты, а также содержания холестерина в скелетной

мышце, который является стабилизатором лизосомальных мембран, приводит к деградации клеточных мембран и выходу лизосомальных ферментов в скелетной мышце, атрофии, ферментемии и преобладанию процессов катаболизма [45].

Кроме того, малоподвижный образ жизни снижает активность липопротеинлипазы в скелетных мышцах, что приводит к нарушению метаболизма липидов (повышению уровня триглицеридов в крови, снижению концентрации холестерина и липопротеинов высокой плотности).

Согласно исследованиям Г.С. Маль и соавт. в крови лиц с гиподинамией отмечается дисбаланс метаболитов арахидоновой кислоты, а также повышение агрегатных свойств эритроцитов. При этом спортивные тренировки после периода длительной гиподинамии способствуют замедлению процессов перекисного окисления липидов и снижению агрегационной способности эритроцитов [46].

Гипокинезия приводит к снижению метаболической активности скелетных мышц, что выражается в снижении содержания белка GLUT4 – переносчика глюкозы, гексокиназы II и сиртуина I, а также в активации гликогенсинтазы, что обуславливает развитие инсулинорезистентности. По данным С. Zheng et al., иммобилизация приводит к снижению чувствительности всего организма к инсулину на 10–34 % [47].

Нельзя не отметить, что у здоровых людей, ведущих малоподвижный образ жизни, изменяются гуморальные и психологические механизмы регуляции аппетита, что приводит к возникновению положительного энергетического баланса. Сочетание последнего с низким уровнем физической активности усугубляет инсулинорезистентность, способствует накоплению жира и катаболизму мышечной массы тела, что усиливает окислительный стресс. Воспаление и окислительно-восстановительный стресс ускоряют процессы утилизации трипептида глутатиона – основного субстрата, защищающего клетки от окислительного стресса [47–52]. Окислительный стресс и нейровоспалительные механизмы могут являться причиной развития депрессивных рас-

стройств, а длительная нейровоспалительная реакция может приводить к нарушению психического и физического здоровья [53].

*Костно-мышечная система.* Установлена зависимость между мышечной нагрузкой и строением костной ткани. При снижении мышечной нагрузки отмечается потеря кальция костной тканью и увеличение его концентрации в плазме, уменьшение костной массы, снижение минерализации, а также снижение количества поперечных связей коллагена. Гипокинезия приводит к снижению влияния мышц на кости с возможным изменением размеров последних. Физическая нагрузка, напротив, способствует повышению плотности костной ткани, которая, несмотря на снижение физической активности с возрастом, сохраняется. Однако реакция костной ткани на механические раздражители зависит от возраста, пола, метаболических и гормональных процессов, происходящих в организме, а также величины, продолжительности и частоты стимулов [54–57].

Данные, приведенные Narici et al., указывают на развитие повреждения нервно-мышечного синапса и денервацию мышц в результате нейродегенеративных процессов, возникающих на фоне сниженной физической активности, а также на сдвиг изоформ миозина в сторону быстрого типа [57]. При этом на уровне отдельных волокон выявляются атрофия и потеря сократительной способности на единицу площади поперечного сечения. Мышечная атрофия наблюдается уже спустя два дня после иммобилизации, что связывается со снижением механических раздражителей, как прямо, так и косвенно стимулирующих синтез белка и склоняющих баланс к его деградации [58–60].

**Заключение.** Негативное влияние сниженной мышечной активности на организм подтверждается многочисленными исследованиями, причем наблюдаемые изменения носят не только функциональный, но и морфологический характер и проявляются в т.ч. на уровне структурных компонентов клетки. Нарушения, вызванные дефицитом физической активности, на начальных стадиях носят в основном обратимый характер. Скорость

восстановления организма после периода сниженной физической активности зависит от его продолжительности. Изменения, произошедшие в физиологических системах за короткий период гипокинезии и/или гиподинамии, достаточно быстро нивелируются, что свидетельствует о высокой адаптивной способности организма. Даже полная, но кратковременная иммобилизация не вызывает необратимых изменений в организме. Однако продолжительные периоды сниженной физической активности, обусловленные прежде всего

внешними факторами (дистанционный формат работы, учебы, карантинные ограничения и др.), наносят большой ущерб организму, определяя развитие дезадаптации на фоне истощения функциональных резервов, а также морфологических нарушений на тканевом и клеточном уровнях, способствуя развитию заболеваний. Таким образом, исследования, посвященные изучению причин низкой физической активности, ее последствий и методов профилактики, являются весьма актуальными в условиях современной жизни.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Global Accelerated Action for the Health of Adolescents (AA-HA!): Guidance to Support Country Implementation. WHO / UN / UNICEF / UNAIDS / UNFPA / World Bank World Health Organization. Geneva; 2017. 176.
2. Saunders T.J., Gray C.E., Poitras V.J., Chaput J.P., Janssen I., Katzmarzyk P.T., Olds T., Connor Gorber S., Kho M.E., Sampson M., Tremblay M.S., Carson V. Combinations of physical activity, sedentary behaviour and sleep: relationships with health indicators in school-aged children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016; 41 (6, Suppl 3): 283–293. DOI: 10.1139/apnm-2015-0626.
3. Boudet G., Chausse P., Thivel D., Rousset S., Mermillod M., Baker J.S., Parreira L.M., Esquirol Y., Duclos M., Dutheil F. How to Measure Sedentary Behavior at Work? *Front Public Health.* 2019; 7: 167. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00167.
4. Яманова Г.А., Антонова А.А. Значимость факторов образовательного пространства в формировании здоровья детей. *Профилактическая медицина.* 2022; 25 (2): 113–118. DOI: 0.17116/prof-med202225021113.
5. Шабунцова А.А., Морев М.В., Кондакова Н.А. Здоровье детей: итоги пятнадцатилетнего мониторинга. Вологда: ИСЭРТ РАН; 2012. 262.
6. Томарова Л.С., Власенко С.Ю. Здоровье молодежи в современном мире. *OlymPlus (Гуманитарная версия): международный научно-практический журнал.* 2022; 1 (14): 76–78.
7. Capodaglio E.M. Attività fisica, strumento di prevenzione e gestione delle malattie croniche. *G Ital Med Lav Ergon.* 2018; 40 (2): 106–119.
8. Гришан М.А. Физиологические последствия гиподинамии для организма человека. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2018; 20 (12): 70–73.
9. Кузнецов О.Ю., Петрова Г.С. Физиологические основы стимуляции активности интеллектуальной деятельности студентов средствами физического воспитания. *Известия Тульского государственного университета. Гуманитарные науки.* 2013; 1: 357–362.
10. Лобанов С.А., Емелева Т.Ф., Данилов А.В., Данилов Е.В., Асаева С.К., Арсланова Г.Ф. Гиподинамия как стрессовый фактор. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2006; 1 (1): 72–74.
11. Солодков А.С., Сологуб Е.Б. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная: учебник. 2-е изд., испр. и доп. Москва: Терра-Спорт, Олимпия Пресс; 2005. 528. ISBN 5-94299-037-9.
12. Sumińska S. Wpływ aktywności fizycznej na sprawność poznawczą. *Medycyna pracy.* 31; 72 (4): 437–450. DOI: 10.13075/mp.5893.01103.
13. Pencea V., Bingaman K.D., Wiegand S.J., Luskin M.B. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J. Neurosci.* 2001; 21 (17): 6706–6717.
14. Scharfman H., Goodman J., Macleod A., Phani S., Antonelli C., Croll S. Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Experimental Neurology.* 2005; 192: 2: 348–356.

15. Ma C.L., Ma X.T., Wang J.J., Liu H., Chen Y.F., Yang Y. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. *Behav. Brain Res.* 2017; 317: 332–339. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.09.067.
16. Schmidt-Kassow M., Zink N., Mock J., Thiel C., Vogt L., Abel C., Kaiser J. Treadmill walking during vocabulary encoding improves verbal long-term memory. *Behav. Brain Funct.* 2014; 10: 24. DOI: 10.1186/1744-9081-10-24.
17. Suwabe K., Hyodo K., Byun K., Ochi G., Yassa M.A., Soya H. Acute moderate exercise improves mnemonic discrimination in young adults. *Hippocampus.* 2017; 27: 229–234. DOI: 10.1002/hipo.22695.
18. Rodriguez-Ayllon M., Cadenas-Sánchez C., Estévez-López F., Muñoz N.E., Mora-Gonzalez J., Migueles J.H., Molina-García P., Henriksson H., Mena-Molina A., Martínez-Vizcaíno V. Role of Physical Activity and Sedentary Behavior in the Mental Health of Preschoolers, Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2019; 49: 1383–1410. DOI: 10.1007/s40279-019-01099-5.
19. Lezi E., Burns J.M., Swerdlow R.H. Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation. *Neurobiol. Aging.* 2014; 35: 2574–2583. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.033.
20. Di Liegro C.M., Schiera G., Proia P., Di Liegro I. Physical Activity and Brain Health. *Genes (Basel).* 2019; 10 (9): 720. DOI: 10.3390/genes10090720. PMID: 31533339; PMCID: PMC6770965.
21. Spilker C., Nullmeier S., Grochowska K.M., Schumacher A., Butnaru I., Macharadze T., Gomes G.M., Yuanxiang P., Bayraktar G., Rodenstein C. A Jacob/Nsmf Gene Knockout Results in Hippocampal Dysplasia and Impaired BDNF Signaling in Dendritogenesis. *PLoS Genet.* 2016; 12: e1005907. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005907.
22. Moon H.Y., Becke A., Berron D., Becker B., Sah N., Benoni G., Janke E., Lubejko S.T., Greig N.H., Mattison J.A. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab.* 2016; 24: 332–340. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.025.
23. Hötting K., Röder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013; 37: 2243–2257. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.005.
24. Альфонсов В.В., Альфонсова Е.В. Влияние гиподинамии на свертывание крови, фибринолиз и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. *Ученые записки Забайкальского государственного гуманитарно-педагогического университета им. Н.Г. Чернышевского.* 2010; 1 (30): 13–19.
25. Aune D., Schlesinger S., Leitzmann M.F., Tonstad S., Norat T., Riboli E., Vatten L.J. Physical activity and the risk of heart failure: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2021; 36 (4): 367–381. DOI: 10.1007/s10654-020-00693-6.
26. Мальцева Н.Г., Кузнецова Т.Г. Влияние гипокинезии на структуру миокарда. *Проблемы здоровья и экологии.* 2008; 2 (16): 113–118.
27. Booth F.W., Roberts C.K., Laye M.J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol.* 2012; 2 (2): 1143–1211. DOI: 10.1002/cphy.c110025.
28. Ricci N.A., Cunha A.I.L. Physical Exercise for Frailty and Cardiovascular Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1216: 115–129. DOI: 10.1007/978-3-030-33330-0\_12.
29. Чинкин А.С. Механизмы саморегуляции сократительной функции миокарда при гипокинезии и мышечной тренировке. *Успехи физиологических наук.* 2012; 43 (2): 72–82.
30. Сигалева Е.Э., Мацнев Э.И., Воронков Ю.И., Буйлов С.П., Захарова Л.Н., Кузьмин М.П., Криушев Е.С., Дегтеренкова Н.В., Смирнов О.А., Степанова Г.П. Ретроспективный анализ клинико-физиологической адаптации организма человека к условиям 370-суточной антиортостатической гипокинезии. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2019; 53 (4): 19–27. DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-19-27.
31. Dimitri P., Joshi K., Jones N. Moving Medicine for Children Working Group. Moving more: physical activity and its positive effects on long term conditions in children and young people. *Arch Dis Child.* 2020; 105 (11): 1035–1040. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318017.
32. Bakker E.A., Sui X., Brellenthin A.G., Lee D.C. Physical activity and fitness for the prevention of hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2018; 33 (4): 394–401. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000526.
33. Boyle L.J., Credeur D.P., Jenkins N.T., Padilla J., Leidy H.J., Thyfault J.P., Fadel P.J. Impact of reduced daily physical activity on conduit artery flow-mediated dilation and circulating endothelial microparticles. *Journal of Applied Physiology.* 2013; 115: 1519–1525.
34. Oral O. Nitric oxide and its role in exercise physiology. *J Sports Med Phys Fitness.* 2021; 61 (9): 1208–1211. DOI: 10.23736/S0022-4707.21.11640-8.

35. Gifford J.R., Richardson R.S. CORP: Ultrasound assessment of vascular function with the passive leg movement technique. *J Appl Physiol*. 2017; 123 (6): 1708–1720. DOI: 10.1152/jappphysiol.00557.2017.
36. Zuccarelli L., Baldassarre G., Magnesa B., Degano C., Comelli M., Gasparini M., Manfredelli G., Marzorati M., Mavelli I., Pilotto A., Porcelli S., Rasica L., Šimunič B., Pišot R., Narici M., Grassi B. Peripheral impairments of oxidative metabolism after a 10-day bed rest are upstream of mitochondrial respiration. *J Physiol*. 2021; 599 (21): 4813–4829. DOI: 10.1113/JP281800.
37. Porcelli S., Rasica L., Zuccarelli L., Magnesa B., Degano C., Comelli M., Grassi B. Effects of 10-day bed rest on nitric oxide metabolites and microvascular function assessed by near-infrared spectroscopy. 67th annual meeting, American College of Sports Medicine. 2020, may 26–30. CA: San Francisco; 2020: 781.
38. Tanaka H. Various Indices of Arterial Stiffness: Are They Closely Related or Distinctly Different? *Pulse (Basel)*. 2018; 5 (1-4): 1–6. DOI: 10.1159/000461594.
39. Bakker E.A., Sui X., Brellenthin A.G., Lee D.C. Physical activity and fitness for the prevention of hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2018; 33 (4): 394–401. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000526.
40. Martín-Martín J., Roldán-Jiménez C., De-Torres I., Muro-Culebras A., Escriche-Escuder A., Gonzalez-Sanchez M., Ruiz-Muñoz M., Mayoral-Cleries F., Biró A., Tang W., Nikolova B., Salvatore A., Cuesta-Vargas A.I. Behavior change techniques and the effects associated with digital behavior change interventions in sedentary behavior in the clinical population: a systematic review. *Front Digit Health*. 2021; 3: 620383. DOI: 10.3389/fgth.2021.620383.
41. German C., Makarem N., Fanning J., Redline S., Elfassy T., McClain A., Abdalla M., Aggarwal B., Allen N., Carnethon M. Sleep, Sedentary behavior, physical activity, and cardiovascular health: MESA. *Med Sci Sports Exerc*. 2021; 53 (4): 724–731. DOI: 10.1249/MSS.00000000000002534.
42. Горст В.П., Горст Н.А., Полукова М.В., Багамаева А.Б., Шебеко Л.В., Лобанова М.И. Рассогласование ритмов сердечно-сосудистой и дыхательной систем при максимальных физических нагрузках. *Астраханский медицинский журнал*. 2011; 6 (2): 242–244.
43. Яманова Г.А. Тип регуляции сердечного ритма как критерий адаптации к условиям обучения. Человек. Спорт. Медицина. 2021; 21 (1): 62–70. DOI: 10.14529/hsm210108.
44. Еликов А.В., Цапок П.И. Влияние витаминов-антиоксидантов С и Е на состояние липидного обмена при гиподинамии. *Пермский медицинский журнал*. 2010; 27 (3): 98–103.
45. Еликов А.В. Метаболическая адаптация к двигательной активности различной интенсивности и гиподинамии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск; 2015. 33.
46. Маль Г.С., Ястребов В.С., Миронова Д.Ю. Физиологическая реакция агрегации эритроцитов при прекращении длительной гиподинамии. *Тенденции развития науки и образования*. 2019; 47 (5): 57–60. DOI: 10.18411/lj-02-2019-103.
47. Zheng C., Zhang X., Sheridan S., Ho R.S., Sit C.H., Huang Y., Wong S.H. Effect of sedentary behavior interventions on vascular function in adults: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2021; 31 (7): 1395–1410. DOI: 10.1111/sms.13947.
48. Archer E., Lavie C.J., Hill J.O. The contributions of «diet», «genes», and physical activity to the etiology of obesity: Contrary evidence and consilience. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2018; 61 (2): 89–102.
49. Larsen S., Lundby A.M., Dandanell S., Oberholzer L., Keiser S., Andersen A.B., Haider T., Lundby C. Four days of bed rest increases intrinsic mitochondrial respiratory capacity in young healthy males. *Physiol Rep*. 2018; 6 (18): e13793. DOI: 10.14814/phy2.13793.
50. Panahi S., Tremblay A. Sedentariness and Health: Is sedentary behavior more than just physical inactivity? *Front Public Health*. 2018; 6: 258. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00258.
51. Raichlen D.A., Pontzer H., Zderic T.W., Harris J.A., Mabulla A.Z.P., Hamilton M.T., Wood B.M. Sitting, squatting, and the evolutionary biology of human inactivity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117 (13): 7115–7121. DOI: 10.1073/pnas.1911868117.
52. Dirks M.L., Miotto P.M., Goossens G.H., Senden J.M., Petrick H.L., van Kranenburg J., van Loon L.J.C., Holloway G.P. Short-term bed rest-induced insulin resistance cannot be explained by increased mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission. *J Physiol*. 2020; 598 (1): 123–137. DOI: 10.1113/JP278920.
53. Faienza M.F., Lassandro G., Chiarito M., Valente F., Ciaccia L., Giordano P. How physical activity across the lifespan can reduce the impact of bone ageing: a literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (6): 1862. DOI: 10.3390/ijerph17061862.
54. Deogenov V.A., Luzhkov A.G., Kakuris K.K., Federenko Y.F. Muscle calcium metabolic effects of hypokinesia in physically healthy subjects. *Biol Trace Elem Res*. 2010; 138 (1-3): 116–124. DOI: 10.1007/s12011-010-8626-0.

55. Aguado E., Mabillean G., Goyenvalle E., Chappard D. Hypodynamia Alters Bone Quality and Trabecular Microarchitecture. *Calcif Tissue Int.* 2017; 100 (4): 332–340. DOI: 10.1007/s00223-017-0235-x.
56. Aguado E., Pascaretti-Grizon F., Goyenvalle E., Audran M., Chappard D. Bone mass and bone quality are altered by hypoactivity in the chicken. *PLoS One.* 2015; 10 (1): e0116763. DOI: 10.1371/journal.pone.0116763.
57. Narici M., Monti E., Franchi M., Sarto F., Reggiani C., Toniolo L., Pisot R. Biomarkers of muscle atrophy and of neuromuscular maladaptation during 10-day bed rest. *European Journal of Translational Myology.* 2020; 30 (1): 23–24.
58. Kilroe S.P., Fulford J., Jackman S.R., van Loon L.J.C., Wall B.T. Temporal Muscle-specific Disuse Atrophy during One Week of Leg Immobilization. *Medicine and science in sports and exercise.* 2020; 52 (4): 944–954.
59. Narici M., Vito G., Franchi M., Paoli A., Moro T., Marcolin G., Grassi B., Baldassarre G., Zuccarelli L., Biolo G., di Girolamo F.G., Fiotti N., Dela F., Greenhaff P., Maganaris C. Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: Physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. *Eur J Sport Sci.* 2021; 21 (4): 614–635. DOI: 10.1080/17461391.2020.1761076.
60. Kramer A. An overview of the beneficial effects of exercise on health and performance. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1228: 3–22. DOI: 10.1007/978-981-15-1792-1\_1.

Поступила в редакцию 09.01.2023; принята 08.04.2023.

#### Автор

**Сибирякова Наталья Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; e-mail: med.nauka@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8344-6408>.

#### Образец цитирования

Сибирякова Н.В. Физиологические аспекты рисков, обусловленных низкой физической активностью. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 132–144. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-132-144.

## PHYSIOLOGICAL RISK FACTORS CAUSED BY LOW PHYSICAL ACTIVITY

**N.V. Sibiryakova**

Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

*The biological need for movement is inherent in all living organisms, including a human being. It determines functionality and performance of the organism. However, a change in the lifestyle of modern people has led to a limitation of their physical activity. In this regard, the younger generation is of particular concern. The May 2017 WHO report, Global Accelerated Action for the Health of Adolescent (AA-HA!): Guidance to Support Country Implementation, noted that “more than 3000 adolescents die every day from largely preventable causes and that many key risk factors for future adult disease start or are consolidated in adolescence.” The low level of physical activity, observed throughout the world, is a risk factor for the development of many functional disorders and diseases.*

*The physiological mechanisms of physical activity are being thoroughly studied. There are many publications devoted to the impact of physical activity on physiological processes. However, these studies are fragmented due to the constantly changing factors of human life (quarantine measures, distance learning, remote work).*

*The paper presents a systematic review of publications devoted to the influence of physical activity on the physiological processes of the body. The authors used articles from databases Medline, Scopus, Pubmed, Cochrane, Embase, Web of Science, Google Scholar, eLIBRARY, and Cyberleninka for the review. Such terms as physical activity, low level of physical activity, sedentary lifestyle, hypokinesia, hypodynamia were used for the keyword search.*

**Key words:** hypokinesia, hypodynamia, physical activity, sedentary lifestyle.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

## References

1. *Global Accelerated Action for the Health of Adolescents (AA-HA!): Guidance to Support Country Implementation.* WHO / UN / UNICEF / UNAIDS / UNFPA / World Bank World Health Organization. Geneva; 2017. 176.
2. Saunders T.J., Gray C.E., Poitras V.J., Chaput J.P., Janssen I., Katzmarzyk P.T., Olds T., Connor Gorber S., Kho M.E., Sampson M., Tremblay M.S., Carson V. Combinations of physical activity, sedentary behaviour and sleep: relationships with health indicators in school-aged children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016; 41 (6, Suppl 3): 283–293. DOI: 10.1139/apnm-2015-0626.
3. Boudet G., Chausse P., Thivel D., Rousset S., Mermillod M., Baker J.S., Parreira L.M., Esquirol Y., Duclos M., Dutheil F. How to Measure Sedentary Behavior at Work? *Front Public Health.* 2019; 7: 167. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00167.
4. Yamanova G.A., Antonova A.A. Znachimost' faktorov obrazovatel'nogo prostranstva v formirovanii zdorov'ya detey [The importance of educational space factors in the formation of children's health]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2022; 25 (2): 113–118. DOI: 0.17116/profmed202225021113 (in Russian).
5. Shabunova A.A., Morev M.V., Kondakova N.A. *Zdorov'e detey: itogi pyatnadsatiletnego monitoringa* [Children's health: Results of 15-year monitoring]. Volgda: ISERT RAN; 2012. 262 (in Russian).
6. Tomarova L.S., Vlasenko S.Yu. Zdorov'e molodezhi v sovremennom mire [Youth health in the modern world]. *OlymPlus (Gumanitarnaya versiya): mezhdunarodnyy nauchno-prakticheskiy zhurnal.* 2022; 1 (14): 76–78 (in Russian).
7. Capodaglio E.M. Attività fisica, strumento di prevenzione e gestione delle malattie croniche. *G Ital Med Lav Ergon.* 2018; 40 (2): 106–119.
8. Grishan M.A. Fiziologicheskie posledstviya gipodinamii dlya organizma cheloveka [Physiological consequences of physical inactivity for the human body]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2018; 20 (12): 70–73 (in Russian).
9. Kuznetsov O.Yu., Petrova G.S. Fiziologicheskie osnovy stimulyatsii aktivnosti intellektual'noy deyatelnosti studentov sredstvami fizicheskogo vospitaniya [Physiological bases of stimulating students' intellectual activity by means of physical education]. *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Gumanitarnye nauki.* 2013; 1: 357–362 (in Russian).
10. Lobanov S.A., Emeleva T.F., Danilov A.V., Danilov E.V., Asaeva S.K., Arslanova G.F. Gipodinamiya kak stressovyy faktor [Hypodynamia as a stress factor]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2006; 1 (1): 72–74 (in Russian).
11. Solodkov A.S., Sologub E.B. *Fiziologiya cheloveka. Obshchaya. Sportivnaya. Vozrastnaya: uchebnik* [Human physiology. General. Sports. Age: Textbook]. 2-e izd., ispr. i dop. Moscow: Terra-Sport, Olimpiya Press; 2005. 528. ISBN 5-94299-037-9 (in Russian).
12. Sumińska S. Wpływ aktywności fizycznej na sprawność poznawczą. *Medycyna pracy.* 31; 72 (4): 437–450. DOI: 10.13075/mp.5893.01103.
13. Pencea V., Bingaman K.D., Wiegand S.J., Luskin M.B. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J. Neurosci.* 2001; 21 (17): 6706–6717.
14. Scharfman H., Goodman J., Macleod A., Phani S., Antonelli C., Croll S. Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Experimental Neurology.* 2005; 192: 2: 348–356.
15. Ma C.L., Ma X.T., Wang J.J., Liu H., Chen Y.F., Yang Y. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. *Behav. Brain Res.* 2017; 317: 332–339. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.09.067.
16. Schmidt-Kassow M., Zink N., Mock J., Thiel C., Vogt L., Abel C., Kaiser J. Treadmill walking during vocabulary encoding improves verbal long-term memory. *Behav. Brain Funct.* 2014; 10: 24. DOI: 10.1186/1744-9081-10-24.
17. Suwabe K., Hyodo K., Byun K., Ochi G., Yassa M.A., Soya H. Acute moderate exercise improves mnemonic discrimination in young adults. *Hippocampus.* 2017; 27: 229–234. DOI: 10.1002/hipo.22695.

18. Rodriguez-Ayllon M., Cadenas-Sánchez C., Estévez-López F., Muñoz N.E., Mora-Gonzalez J., Migueles J.H., Molina-García P., Henriksson H., Mena-Molina A., Martínez-Vizcaíno V. Role of Physical Activity and Sedentary Behavior in the Mental Health of Preschoolers, Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2019; 49: 1383–1410. DOI: 10.1007/s40279-019-01099-5.
19. Lezi E., Burns J.M., Swerdlow R.H. Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation. *Neurobiol. Aging.* 2014; 35: 2574–2583. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.033.
20. Di Liegro C.M., Schiera G., Proia P., Di Liegro I. Physical Activity and Brain Health. *Genes (Basel).* 2019; 10 (9): 720. DOI: 10.3390/genes10090720. PMID: 31533339; PMCID: PMC6770965.
21. Spilker C., Nullmeier S., Grochowska K.M., Schumacher A., Butnaru I., Macharadze T., Gomes G.M., Yuanxiang P., Bayraktar G., Rodenstein C. A Jacob/Nsmf Gene Knockout Results in Hippocampal Dysplasia and Impaired BDNF Signaling in Dendritogenesis. *PLoS Genet.* 2016; 12: e1005907. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005907.
22. Moon H.Y., Becke A., Berron D., Becker B., Sah N., Benoni G., Janke E., Lubejko S.T., Greig N.H., Mattison J.A. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab.* 2016; 24: 332–340. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.025.
23. Hötting K., Röder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013; 37: 2243–2257. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.005.
24. Al'fonsov V.V., Al'fonsova E.V. Vliyanie gipodinamii na svertyvanie krovi, fibrinoliz i sosudisto-trombotsitarnyy gemostaz [Influence of physical inactivity on blood coagulation, fibrinolysis and vascular-platelet hemostasis]. *Uchenye zapiski Zabaykal'skogo gosudarstvennogo gumanitarno-pedagogicheskogo universiteta im. N.G. Chernyshevskogo.* 2010; 1 (30): 13–19 (in Russian).
25. Aune D., Schlesinger S., Leitzmann M.F., Tonstad S., Norat T., Riboli E., Vatten L.J. Physical activity and the risk of heart failure: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2021; 36 (4): 367–381. DOI: 10.1007/s10654-020-00693-6.
26. Mal'tseva N.G., Kuznetsova T.G. Vliyanie gipokinezii na strukturu miokarda [Influence of hypokinesia on the myocardium structure]. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2008; 2 (16): 113–118 (in Russian).
27. Booth F.W., Roberts C.K., Laye M.J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol.* 2012; 2 (2): 1143–1211. DOI: 10.1002/cphy.c110025.
28. Ricci N.A., Cunha A.I.L. Physical Exercise for Frailty and Cardiovascular Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1216: 115–129. DOI: 10.1007/978-3-030-33330-0\_12.
29. Chinkin A.S. Mekhanizmy samoregulyatsii sokratitel'noy funktsii miokarda pri gipokinezii i myshechnoy trenirovke [Mechanisms of self-regulation of myocardial contractile function during hypokinesia and muscle training]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2012; 43 (2): 72–82. (in Russian).
30. Sigaleva E.E., Matsnev E.I., Voronkov Yu.I., Buylov S.P., Zakharova L.N., Kuz'min M.P., Kriushev E.S., Degterenkova N.V., Smirnov O.A., Stepanova G.P. Retrospektivnyy analiz kliniko-fiziologicheskoy adaptatsii organizma cheloveka k usloviyam 370-sutochnoy antiortostaticeskoy gipokinezii [Retrospective analysis of clinical and physiological adaptation of human organism to 370-day bed rest]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2019; 53 (4): 19–27. DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-19-27 (in Russian).
31. Dimitri P., Joshi K., Jones N. Moving Medicine for Children Working Group. Moving more: physical activity and its positive effects on long term conditions in children and young people. *Arch Dis Child.* 2020; 105 (11): 1035–1040. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318017.
32. Bakker E.A., Sui X., Brellenthin A.G., Lee D.C. Physical activity and fitness for the prevention of hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2018; 33 (4): 394–401. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000526.
33. Boyle L.J., Credeur D.P., Jenkins N.T., Padilla J., Leidy H.J., Thyfault J.P., Fadel P.J. Impact of reduced daily physical activity on conduit artery flow-mediated dilation and circulating endothelial microparticles. *Journal of Applied Physiology.* 2013; 115: 1519–1525.
34. Oral O. Nitric oxide and its role in exercise physiology. *J Sports Med Phys Fitness.* 2021; 61 (9): 1208–1211. DOI: 10.23736/S0022-4707.21.11640-8.
35. Gifford J.R., Richardson R.S. CORP: Ultrasound assessment of vascular function with the passive leg movement technique. *J Appl Physiol.* 2017; 123 (6): 1708–1720. DOI: 10.1152/jappphysiol.00557.2017.

36. Zuccarelli L., Baldassarre G., Magnesa B., Degano C., Comelli M., Gasparini M., Manferdelli G., Marzorati M., Mavelli I., Pilotto A., Porcelli S., Rasica L., Šimunič B., Pišot R., Narici M., Grassi B. Peripheral impairments of oxidative metabolism after a 10-day bed rest are upstream of mitochondrial respiration. *J Physiol*. 2021; 599 (21): 4813–4829. DOI: 10.1113/JP281800.
37. Porcelli S., Rasica L., Zuccarelli L., Magnesa B., Degano C., Comelli M., Grassi B. Effects of 10-day bed rest on nitric oxide metabolites and microvascular function assessed by near-infrared spectroscopy. *67th annual meeting, American College of Sports Medicine*. 2020, may 26–30. CA: San Francisco; 2020: 781.
38. Tanaka H. Various Indices of Arterial Stiffness: Are They Closely Related or Distinctly Different? *Pulse (Basel)*. 2018; 5 (1-4): 1–6. DOI: 10.1159/000461594.
39. Bakker E.A., Sui X., Brellenthin A.G., Lee D.C. Physical activity and fitness for the prevention of hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2018; 33 (4): 394–401. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000526.
40. Martín-Martín J., Roldán-Jiménez C., De-Torres I., Muro-Culebras A., Escriche-Escuder A., Gonzalez-Sanchez M., Ruiz-Muñoz M., Mayoral-Cleries F., Biró A., Tang W., Nikolova B., Salvatore A., Cuesta-Vargas A.I. Behavior change techniques and the effects associated with digital behavior change interventions in sedentary behavior in the clinical population: a systematic review. *Front Digit Health*. 2021; 3: 620383. DOI: 10.3389/fdgh.2021.620383.
41. German C., Makarem N., Fanning J., Redline S., Elfassy T., McClain A., Abdalla M., Aggarwal B., Allen N., Carnethon M. Sleep, Sedentary behavior, physical activity, and cardiovascular health: MESA. *Med Sci Sports Exerc*. 2021; 53 (4): 724–731. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002534.
42. Gorst V.R., Gorst N.A., Polukova M.V., Bagamaeva A.B., Shebeko L.V., Lobanova M.I. Rassoglasovanie ritmov serdechno-sosudistoy i dykhatel'noy sistem pri maksimal'nykh fizicheskikh nagruzkakh [Mismatch in the rhythms of cardiovascular and respiratory systems at maximum physical exertion]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 6 (2): 242–244 (in Russian).
43. Yamanova G.A. Tip regulyatsii serdechnogo ritma kak kriteriy adaptatsii k usloviyam obucheniya [Type of heart rate regulation as a criterion for adaptation to learning conditions]. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2021; 21 (1): 62–70. DOI: 10.14529/hsm210108 (in Russian).
44. Elikov A.V., Tsapok P.I. Vliyanie vitaminov-antioksidantov S i E na sostoyanie lipidnogo obmena pri gipodinamii [Influence of antioxidant vitamins C and E on lipid metabolism in hypodynamia]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 27 (3): 98–103 (in Russian).
45. Elikov A.V. *Metabolicheskaya adaptatsiya k dvigatel'noy aktivnosti razlichnoy intensivnosti i gipodinamii* [Metabolic adaptation to motor activity of varying intensity and physical inactivity]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Chelyabinsk; 2015. 33 (in Russian).
46. Mal' G.S., Yastrebov V.S., Mironova D.Yu. Fiziologicheskaya reaktsiya agregatsii eritrotsitov pri prekrashchenii dlitel'noy gipodinamii [Physiological reaction of erythrocyte aggregation upon cessation of prolonged physical inactivity]. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2019; 47 (5): 57–60. DOI: 10.18411/lj-02-2019-103 (in Russian).
47. Zheng C., Zhang X., Sheridan S., Ho R.S., Sit C.H., Huang Y., Wong S.H. Effect of sedentary behavior interventions on vascular function in adults: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2021; 31 (7): 1395–1410. DOI: 10.1111/sms.13947.
48. Archer E., Lavie C.J., Hill J.O. The contributions of «diet», «genes», and physical activity to the etiology of obesity: Contrary evidence and consilience. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2018; 61 (2): 89–102.
49. Larsen S., Lundby A.M., Dandanell S., Oberholzer L., Keiser S., Andersen A.B., Haider T., Lundby C. Four days of bed rest increases intrinsic mitochondrial respiratory capacity in young healthy males. *Physiol Rep*. 2018; 6 (18): e13793. DOI: 10.14814/phy2.13793.
50. Panahi S., Tremblay A. Sedentariness and Health: Is sedentary behavior more than just physical inactivity? *Front Public Health*. 2018; 6: 258. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00258.
51. Raichlen D.A., Pontzer H., Zderic T.W., Harris J.A., Mabulla A.Z.P., Hamilton M.T., Wood B.M. Sitting, squatting, and the evolutionary biology of human inactivity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117 (13): 7115–7121. DOI: 10.1073/pnas.1911868117.
52. Dirks M.L., Miotto P.M., Goossens G.H., Senden J.M., Petrick H.L., van Kranenburg J., van Loon L.J.C., Holloway G.P. Short-term bed rest-induced insulin resistance cannot be explained by increased mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission. *J Physiol*. 2020; 598 (1): 123–137. DOI: 10.1113/JP278920.
53. Faienza M.F., Lassandro G., Chiarito M., Valente F., Ciaccia L., Giordano P. How physical activity across the lifespan can reduce the impact of bone ageing: a literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (6): 1862. DOI: 10.3390/ijerph17061862.

54. Deogenov V.A., Luzhkov A.G., Kakuris K.K., Federenko Y.F. Muscle calcium metabolic effects of hypokinesia in physically healthy subjects. *Biol Trace Elem Res.* 2010; 138 (1-3): 116–124. DOI: 10.1007/s12011-010-8626-0.
55. Aguado E., Mabillean G., Goyenvalle E., Chappard D. Hypodynamia Alters Bone Quality and Trabecular Microarchitecture. *Calcif Tissue Int.* 2017; 100 (4): 332–340. DOI: 10.1007/s00223-017-0235-x.
56. Aguado E., Pascaretti-Grizon F., Goyenvalle E., Audran M., Chappard D. Bone mass and bone quality are altered by hypoactivity in the chicken. *PLoS One.* 2015; 10 (1): e0116763. DOI: 10.1371/journal.pone.0116763.
57. Narici M., Monti E., Franchi M., Sarto F., Reggiani C., Toniolo L., Pisot R. Biomarkers of muscle atrophy and of neuromuscular maladaptation during 10-day bed rest. *European Journal of Translational Myology.* 2020; 30 (1): 23–24.
58. Kilroe S.P., Fulford J., Jackman S.R., van Loon L.J.C., Wall B.T. Temporal Muscle-specific Disuse Atrophy during One Week of Leg Immobilization. *Medicine and science in sports and exercise.* 2020; 52 (4): 944–954.
59. Narici M., Vito G., Franchi M., Paoli A., Moro T., Marcolin G., Grassi B., Baldassarre G., Zuccarelli L., Biolo G., di Girolamo F.G., Fiotti N., Dela F., Greenhaff P., Maganaris C. Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: Physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. *Eur J Sport Sci.* 2021; 21 (4): 614–635. DOI: 10.1080/17461391.2020.1761076.
60. Kramer A. An overview of the beneficial effects of exercise on health and performance. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1228: 3–22. DOI: 10.1007/978-981-15-1792-1\_1.

*Received January 9, 2023; accepted April 8, 2023.*

#### Information about the author

**Sibiryakova Natal'ya Vladimirovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal Physiology, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya St., 121; e-mail: med.nauka@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8344-6408>.

#### For citation

Sibiryakova N.V. Fiziologicheskie aspekty riskov, obuslovlennykh nizkoy fizicheskoy aktivnost'yu [Physiological risk factors caused by low physical activity]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2023; 2: 132–144. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-132-144 (in Russian).

УДК 57.011

DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-145-154

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ АНТРОПОГЕННО НАРУШЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ

С.В. Ермолаева, Д.И. Хисамутдинов

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*Увеличение антропогенной нагрузки на окружающую среду повышает степень рисков для здоровья населения и требует совершенствования существующих подходов к оценке сложных биоэкологических взаимодействий.*

*Цель исследования – разработать методику комплексной оценки качества окружающей среды и ее влияния на здоровье населения с учетом состояния природных сред, устойчивости экосистем и биологических эффектов от антропогенного загрязнения.*

*Материалы и методы. В исследовании использовалась разработанная нами модель комплексной оценки качества окружающей среды и ее влияния на здоровье населения с учетом состояния природных сред, устойчивости экосистем и ответной реакции организма на внешнее воздействие.*

*Результаты. Проведены расчеты индекса загрязнения природных сред в 24 муниципальных образованиях Ульяновской области, представлена их градация по степени антропогенной нагрузки, выделены районы с низкой и высокой степенью устойчивости экосистем, определены зоны с выраженной степенью экологически обусловленной патологии.*

*Выводы. Разработанная модель позволяет выделить территории с низким качеством окружающей среды и низким уровнем здоровья населения, для которых необходима разработка программ по управлению экологическими рисками и рисками для здоровья населения.*

**Ключевые слова:** окружающая среда, устойчивость экосистем, антропогенная нагрузка, здоровье населения.

**Введение.** Производственно-хозяйственная деятельность человека оказывает негативное влияние на окружающую среду (ОС), приводя к нарушению динамического равновесия в природе и ухудшая экологические условия проживания человека. В связи с этим важной задачей становится определение уровня экологической напряженности территорий, ранжирование их по степени экологической опасности. Наблюдаемое нарастающее техногенное воздействие на природу и человека, отрицательная динамика демографических показателей России, объективно фиксируемый рост заболеваемости населения, в первую очередь в индустриальных городах, обуславливают актуальность научно обоснованной оценки воздействия комплекса факторов среды и здоровья человека на региональном уровне [1–5]. Большое количество неблагоприятных факторов антропогенно трансформированной среды ставит вопрос о разработке подходов к комплексной (интегральной) оценке ее качества.

Профессор В.В. Дмитриев считает, что «...вопрос разработки методики интегрального количественного оценивания высоко эмерджентных природных и социально-экологических систем является задачей «номер один» в экологической проблематике» [6].

В настоящее время представляют интерес несколько методик интегральных оценок качества ОС. Для расчета интегральной оценки используются разработанные В.С. Тикунным, О.Ю. Черешня индекс загрязнения и индекс напряженности экологической ситуации, с помощью которых на основе показателей выбросов загрязняющих веществ (ЗВ) в атмосферу, образования твердых бытовых отходов (ТБО) и сброса загрязненных сточных вод комплексно оценивается качество воды, воздуха и почвы регионов [7]. Заслуживает внимание интегральный индекс антропогенной нагрузки, разработанный Н.И. Зазнобиной [8]. Индекс антропогенной нагрузки рассчитывается на основе пяти базовых эколого-экономи-

ческих нормированных показателей: количество выбросов ЗВ в атмосферу от стационарных источников; количество промышленных отходов, хранящихся на предприятиях; количество токсичных промышленных отходов; количество образующихся ТБО; объем сточных вод промышленных предприятий. Для расчета индекса качества и степени экологической устойчивости ОС Л.П. Бакуменко и П.А. Коротков использовали такие индикаторы, как загрязнение атмосферного воздуха, водных ресурсов, почвы, земельные ресурсы, лес, животный мир, биоразнообразие [9]. С.А. Куролап на основе 9 основных индикаторных критериев (3 по параметрам здоровья населения и 6 по параметрам воздействия на атмосферу, водные и земельные ресурсы) провел расчет медико-экологической напряженности в субъектах Центрального Черноземья [3]. Методической основой исследования Л.В. Веремчук и соавт. явилась дифференциация особенностей внешнего воздействия среды обитания на функцию дыхания больного и здорового населения [10].

С учетом вышеизложенного выбор экологических критериев, характеризующих качество ОС, разработка методики комплексной оценки состояния ОС и ее влияния на здоровье населения на региональном уровне являются весьма актуальными проблемами, решение которых позволит повысить эффективность управления экологическими рисками и рисками для здоровья населения.

**Цель исследования.** Разработать методику комплексной оценки качества ОС и ее влияния на здоровье населения с учетом состояния природных сред, устойчивости экосистем и биологических эффектов от антропогенного загрязнения.

**Материалы и методы.** Территорией исследования выбрана Ульяновская область. Этот регион расположен в центральной части Восточно-Европейской равнины, имеет типичные для умеренно континентальной области климатические условия. В экологическом рейтинге регионов Российской Федерации Ульяновская область занимает средние позиции, на ее территории нет предприятий, выбросы которых имеют высокий класс опасно-

сти, а распределение предприятий промышленного и агропромышленного комплекса носит рассредоточенный характер.

Анализ существующих методик показал, что в качестве основных экологических критериев интегральной оценки качества ОС отдельного региона, которые объективно отражают особенности благоприятности среды обитания для проживания населения и позволяют разрабатывать и реализовывать мероприятия по снижению экологической напряженности и предотвращению патологических эффектов у проживающего на антропогенно нарушенных территориях населения, используются показатели, характеризующие 1) степень загрязнения природных сред, так как для управления экологической ситуацией необходимо знать перечень приоритетных ЗВ, их концентрацию в природных средах и источники загрязнения; 2) устойчивость экосистем или способность к самоочищению природной среды, так как для принятия решений по улучшению экологической обстановки конкретной территории необходимо руководствоваться информацией о возможности экосистемы через некоторое время возвратиться в исходное состояние после того, как внешние факторы вывели ее из равновесия; 3) ответную реакцию организма на загрязнение природных сред изучаемых территорий, так как показатели здоровья и заболеваемости населения, особенно наиболее уязвимых возрастных групп, являются индикаторами благополучия ОС. Учитывая выбор экологических показателей, характеризующих качество ОС, разработана модель комплексной оценки состояния ОС и ее влияния на здоровье населения на региональном уровне. Все значения для расчетов используются в нормированных отклонениях, рассчитанных по формуле, предложенной Л.П. Бакуменко [9]. Модель комплексной оценки качества ОС и здоровья населения имеет следующий вид:

$$I_i = Q + R + M,$$

где  $I_i$  – индекс комплексной оценки качества ОС и здоровья населения (Imbalance index) – интегральный показатель, который учитывает: Q – показатель загрязнения, представляющий собой сумму всех показателей, разде-

ленную на количество всех факторов загрязнения:

$$Q = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k Q_i,$$

где  $k$  – количество всех факторов загрязнения,  $Q_i$  –  $i$ -ый показатель загрязнения. Для расчета использовалось 3 показателя:

$Q_1$  – показатель загрязнения атмосферного воздуха (количество выбросов в атмосферный воздух от стационарных источников, т/г.; количество выбросов в атмосферный воздух от передвижных источников, т/г.);

$Q_2$  – показатель загрязнения водных ресурсов (доля загрязненных сточных вод в общем объеме сточных вод, сброшенных в поверхностные водоемы, %; количество сброшенных в поверхностные водоемы загрязненных сточных вод на 1 км<sup>2</sup> территории региона, т/г.);

$Q_3$  – показатель загрязнения почв (количество ТБО, т/г.).

Для каждого случая показатель загрязнения рассчитывается индивидуально по формуле

$$Q_i = \sum_{k=1}^n a_k,$$

где  $a_k$  – нормированное значение фактора загрязнения. В нашем случае  $k=5$ : два показателя для оценки загрязнения атмосферного воздуха ( $Q_1$ ), два показателя для оценки загрязнения водных ресурсов ( $Q_2$ ), один показатель для оценки загрязнения почв ( $Q_3$ );

$R$  – индекс устойчивости природных сред, который рассчитывается по формуле

$$R = \frac{N_k \sum_{i=1}^n U_i}{r \sum_{i=1}^n (K_i / K_{i_{cp}})},$$

где  $N_k$  – количество показателей загрязнения природных сред для каждого региона. В нашем случае  $N_k=5$ ;

$U_i$  – показатель ассимиляционного потенциала;  $r$  – количество факторов ассимиляционного потенциала для  $U_i$ ,  $r=4$ ;

$K_i$  – коэффициент антропогенной нагрузки отдельной природной среды для каждого муниципального района;

$K_{i_{cp}}$  – среднее значение  $K$  отдельной природной среды для всех муниципальных районов.

Для расчета антропогенной нагрузки ( $K$ ) используются те же показатели, что и при рас-

чете индекса загрязнения природных сред (количество выбросов в атмосферный воздух от стационарных источников, т/г.; количество выбросов в атмосферный воздух от передвижных источников, т/г.; доля загрязненных сточных вод в общем объеме сточных вод, сброшенных в поверхностные водоемы, %; количество сброшенных в поверхностные водоемы загрязненных сточных вод на 1 км<sup>2</sup> территории региона, т/г.; количество ТБО, т/г.). Ассимиляционный потенциал ( $U_i$ ) вычисляется по площади земли лесного фонда; проценту лесистости; лесной площади, пройденной пожарами; доле ООПТ в общей площади района;

$M$  – индекс ответной реакции организма на загрязнение природных сред:

$$M = \sum_{i=1}^n M_i, \quad (5)$$

где  $M_i$  –  $i$ -ый индекс ответной реакции организма взрослых, подростков и детей на внешнее воздействие факторов природной среды. Данный индекс рассчитывается как среднее из трех нормированных значений коэффициентов ответной реакции организма на внешнее воздействие по всем возрастным группам (дети, взрослые, подростки) в зависимости от концентрации ЗВ в природных средах (атмосферном воздухе, воде и почве).

**Результаты.** По результатам расчета индекса загрязнения природных сред выделены следующие муниципальные образования, в которых наблюдается сильное загрязнение природных сред: г. Ульяновск (УГ) – 2,14; г. Димитровград (ДГ) – 7,51; г. Новоульяновск (НУГ) – 14,72; Сенгилеевский район (СенР) – 19,04; Новоспасский район (НСР) – 19,29; Чердаклинский район (ЧР) – 19,75; Мелекесский район (МелР) – 19,76. Чем меньше значение индекса, чем сильнее загрязнение природных сред. Результаты анализ экологического состояния природных сред территорий региона описаны в ряде публикаций [11, 12].

Расчет индекса устойчивости природных сред позволил установить территории с низкой устойчивостью природных сред: ДГ – 7,89; УГ – 12,59; НУГ – 20,45; ЧР – 25,73; НСР – 26,91; МелР – 29,94. Все это территории промышленных городов и урбанизированных зон.

По результатам расчета индекса ответной реакции организма на загрязнение природных сред выделены территории, на которых у населения отмечается высокая экологически обусловленная заболеваемость: ДГ – 25,22; Инзенский район (ИР) – 13,05; Цильнинский район (ЦР) – 26,73.

Расчет индекса комплексной оценки качества ОС и здоровья населения позволил определить диапазон значений, характерный для Ульяновской области. Чем меньше значение индекса, тем ниже качество ОС и хуже здоровье населения. Максимальное значение индекса составляет 113,1 балла и характерно для территорий с низкими показателями загрязнения, высокой устойчивостью природных сред и низкой заболеваемостью. Минимальное значение индекса – 40,6 балла – характерно для территорий с очень сильным загрязнением

природных сред, низкой устойчивостью экосистем и высокой заболеваемостью населения. В качестве среднего значения определено 90 баллов, так как на территориях со значением ниже 90 баллов по одному или двум из трех показателей отмечены критические значения. Следовательно, диапазон значений индекса позволяет определить шкалу качества ОС и здоровья населения. Значения индекса комплексной оценки ОС и здоровья населения ( $I_i$ ) от 40 до 90 баллов характеризуют местность как территорию с низким качеством ОС и здоровья населения, значения индекса от 90 до 113,1 балла – как территорию удовлетворительного качества ОС и здоровья населения. Результаты ранжирования территорий региона по качеству ОС и здоровья населения представлены в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1

**Ранжирование территорий Ульяновской области  
по качеству окружающей среды и здоровья населения**

**Ranking of Ulyanovsk region territories in terms of environmental quality and public health**

Муниципальные образования Municipal district	Индекс комплексной оценки ОС и здоровья населения (Ii) Complex evaluation index between environment and public health (Ii)	Качественная характеристика состояния ОС и здоровья населения Qualitative characteristic of environment and public health
СКР / SKD	113,13	Удовлетворительное / Good
ТР / TD	112,83	Удовлетворительное / Good
УР / UD	112,68	Удовлетворительное / Good
СМР / SMD	111,02	Удовлетворительное / Good
КузР / KuzD	110,68	Удовлетворительное / Good
ПР / PD	110,00	Удовлетворительное / Good
СурР / SurD	109,06	Удовлетворительное / Good
РР / RRD	108,61	Удовлетворительное / Good
ВР / VD	107,05	Удовлетворительное / Good
БСР / BSD	104,29	Удовлетворительное / Good
КарР / KarD	104,02	Удовлетворительное / Good

Муниципальные образования Municipal district	Индекс комплексной оценки ОС и здоровья населения (Ii) Complex evaluation index between environment and public health (Ii)	Качественная характеристика состояния ОС и здоровья населения Qualitative characteristic of environment and public health
НР / ND	102,84	Удовлетворительное / Good
МР / MD	101,35	Удовлетворительное / Good
НМР / NMD	96,04	Удовлетворительное / Good
БР / BD	93,23	Удовлетворительное / Good
СенР / SenD	89,61	Низкое / Low
НСР / NSD	85,94	Низкое / Low
НУГ / NUC	85,57	Низкое / Low
МелР / MelD	84,79	Низкое / Low
ЦР / TsD	81,56	Низкое / Low
ЧР / ChD	80,45	Низкое / Low
ИР / ID	74,73	Низкое / Low
УГ / UC	52,22	Низкое / Low
ДГ / DC	40,62	Низкое / Low

**Примечание.** ДГ – Димитровград, УГ – Ульяновск, НУГ – Новоульяновск, БСР – Базарносызганский, БР – Барышский, ВР – Вешкаймский, ИР – Инзенский, КарР – Карсунский, КузР – Кузоватовский, МР – Майнский, МелР – Мелекесский, НР – Николаевский, НМР – Новомалыклинский, НСР – Новоспасский, ПР – Павловский, РР – Радищевский, СенР – Сенгилеевский, СКР – Старокулаткинский, СМР – Старомайнский, СурР – Сурский, ТР – Тереньгульский, УР – Ульяновский, ЦР – Цильнинский, ЧР – Чердаклинский районы.

**Note.** SKD – Starokulatkinsky, TD – Terengulsky, UD – Ulyanovsky, SMD – Staromainsky, KuzD – Kuzovatovsky, PD – Pavlovsky, SurD – Sursky, RD – Radishchevsky, VD – Veshkaymsky, BSD – Bazarnosyzgansky, KarD – Karsunsky, ND – Nikolaevsky, MD – Mainsky, NMD – Novomalyklinsky, BD – Baryshsky, SenD – Sengileevsky, NSD – Novospassky, NUC – the City of Novoulyanovsk, MelD – Melekessky, TsD – Tsilninsky, CR – Cherdaklinsky, ID – Inzensky, UG – the City of Ulyanovsk, the city of Dimitrovgrad.

В результате ранжирования определены муниципальные районы, в которых наблюдается низкое качество ОС и здоровья населения: ДГ (40,62), УГ (52,22), ИР (74,73), ЧР (80,45), ЦР (81,56), МелР (84,79), НУГ (85,57), НСР (85,94), СенР (89,61).

**Обсуждение.** На территориях, которые определены в результате ранжирования как территории с низким качеством ОС и здоровья населения, отмечено сильное загрязнение природных сред. Так, наиболее высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха, рассчи-

танный как соотношение средней концентрации приоритетных ЗВ к предельно допустимым концентрациям (ПДК), отмечается в ДГ, УГ, НУГ, НСР, ИР, СенР и Ульяновском районе (УР); низкое качество питьевой воды в водопроводных сетях наблюдается в ЧР и СенР; соотношение суммарных значений концентраций тяжелых металлов и ПДК превышает единицу в почвах ЧР, УР, УГ, НУГ, ДГ, СенР, Майнского района (МР), МелР и НСР [13]. Загрязнение атмосферного воздуха приводит к увеличению заболеваний как органов дыхания, так и сердечно-сосудистой системы. Почти 20 % всех болезней органов дыхания и 10 % болезней системы кровообращения связаны с загрязнением атмосферы [14]. Медленное, хроническое воздействие малых концентраций химических компонентов воды, угнетение защитной функции организма в соответствующей степени снижают общую резистентность организма к другим повреждающим факторам и способствуют соразмерному увеличению общей заболеваемости, в т.ч. заболеваемости инфекционными болезнями за счет снижения иммунной реактивности [15–18]. По оценкам специалистов, геохимическое загрязнение почв токсичными металлами (кадмием, свинцом, ртутью, цинком, никелем) по степени опасности для биологических объектов выдвигается на первое место [19, 20].

Низкую природную устойчивость, которая может способствовать усилению экологических проблем, имеют урбанизированные территории – ДГ, НУГ, УГ. Здесь в силу высокой хозяйственной освоенности реализуется промышленный тип природопользования, отмечается почти полная утрата естественной растительности и преобладание искусственных ландшафтов, деградация почв. Низкая природная устойчивость наблюдается в южных районах Предволжья: Николаевский район (НР), НСР, Радищевский район (РР), Старокулаткинский район (СКР), а также районах За-волжья: МелР, Новомалыклинский район (НМР), ЧР. В этих районах, характеризующихся сниженной способностью экосистемы к самоочищению, отмечается высокая степень подверженности почв процессам водной и ветровой эрозии, тяжелый механический состав почв (глинистый и тяжелосуглинистый), сухой или засушливый климат [21].

**Заключение.** Таким образом, разработанная модель комплексной оценки качества ОС и здоровья населения позволила провести ранжирование муниципальных образований региона и выделить территории с низким качеством ОС и здоровья населения, для которых необходима разработка программ по управлению экологическими рисками и рисками для здоровья населения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Ермолаева С.В.

Участие в исследовании, обработка материала: Ермолаева С.В., Хисамутдинов Д.И.

Анализ и интерпретация данных: Ермолаева С.В., Хисамутдинов Д.И.

Написание и редактирование текста: Ермолаева С.В.

#### **Литература**

1. Маклакова О.А., Устинова О.Ю., Алексеева А.В. Возрастная структура и динамика заболеваемости болезнями органов дыхания и вегетативной нервной системы у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия химических факторов техногенного происхождения. Гигиена и санитария. 2017; 96 (1): 75–78.
2. Никифорова В.А., Видищева Е.А., Видищева Д.Д. Окружающая среда и ее влияние на здоровье населения Иркутской области. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2018; 13 (2): 921–927.
3. Куропан С.А., Яковенко Н.В., Федотов В.И., Михно В.Б., Костылева Л.Н. Геоэкологическая диагностика субъектов Центрального Черноземья. Юг России: экология, развитие. 2019; 14 (1): 67–80.
4. Ревич Б.А., Харькова Т.Л., Кваша Е.А. Некоторые показатели здоровья жителей городов федерального проекта «Чистый воздух». Анализ риска здоровью. 2020; 2: 16–27.

5. Дмитриева Т.Е., Фомина В.Ф. Эколого-экономическая оценка здоровья населения Республики Коми. Арктика: экология и экономика. 2021; 11 (3): 436–448.
6. Дмитриев В.В. Определение интегрального показателя состояния природного объекта как сложной системы. Terra Humana. Глобальный экологический кризис: мифы и реальность. 2009; 4: 146–165.
7. Тикунов В.С., Черешня О.Ю. Индекс загрязнения и индекс напряженности экологической ситуации в регионах Российской Федерации. Теоретическая и прикладная экология. 2017; 3: 34–38.
8. Зазнобина Н.И. Интегральные оценки антропогенной нагрузки на городскую среду как гетеротрофную экосистему (на примере городов Нижегородской области): автореф. дис. ... канд. биол. наук. Н. Новгород; 2008.
9. Бакуменко Л.П., Коротков О.Ю. Интегральная оценка качества и степени экологической устойчивости окружающей среды региона (на примере Республики Марий Эл). Прикладная эконометрика. 2008; 1 (9): 73–92.
10. Веремчук Л.В., Минеева Е.Е., Виткина Т.И., Гвозденко Т.А., Ракитский В.Н., Голохваст К.С. Методология интегральной оценки влияния факторов окружающей среды на функциональное состояние органов дыхания здоровых лиц и больных с бронхолегочной патологией. Гигиена и санитария. 2018; 97 (3): 269–273.
11. Маркова А.В., Ермолаева С.В., Гончаренко А.П. Оценка загрязнения почв территории города Ульяновска тяжелыми металлами. Экология урбанизированных территорий. 2019; 2: 75–79.
12. Ермолаева С.В., Иванов Е.О. Анализ цитогенетического статуса детей и подростков, проживающих на территориях с разной экологической обстановкой. Теоретическая и прикладная экология. 2022; 2: 234–240.
13. Ермолаева С.В. Загрязняющие питьевую воду вещества как факторы риска здоровья населения Ульяновской области. Медико-физиологические проблемы экологии человека: материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием. Ульяновск; 2021: 92–94.
14. Мячина О.В. Инвалидность населения в условиях антропогенной нагрузки и научное обоснование технологии мониторинга интегральных и индивидуальных показателей здоровья с целью профилактики заболеваемости: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж; 2018.
15. Белоусова А.П., Руденко Е.Э. Диагностика экологического состояния бассейна реки Волга. Вода и экология: проблемы и решения. 2020; 2 (82): 12–26.
16. Рахматуллина Л.Р., Сулейманов Р.А., Валеев Т.К., Рахматуллин Н.Р., Рафиков С.Ш., Бактыбаева З.Б. Оценка риска здоровью населения, обусловленного качеством вод централизованных систем водоснабжения (на примере частного сектора г. Уфы). Здоровье населения и среда обитания. ЗНиСО. 2021; 29 (12): 56–63.
17. Boose C.P., Lewis A.S., Sax S.N., Beck B.D. Probabilistic Modeling of Dietary Arsenic Exposure. Environmental Health Perspectives. 2010; 118 (8): 330–331.
18. Darrow L.A., Klein M., Strickland M.J., Mulholland J.A., Tolbert P.E. Ambient Air Pollution and Birth Weight in Full-Term Infants in Atlanta, 1994–2004. Environmental Health Perspectives. 2011; 119 (5): 731–737.
19. Сулима А.Ф., Левшаков Л.В. Способ оценки локального загрязнения почв тяжелыми металлами. Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2008; 4 (4): 10–12.
20. Кочетова Ж.Ю., Лазарев И.С. Методика оценки интегрального загрязнения почв (на примере приаэродромной территории). Географический вестник. 2022; 3 (62): 126–136.
21. Антонова Ж.А. Почвенно-экологические округа и районы Ульяновской области. Ульяновск: УлГУ; 2015. 45.

Поступила в редакцию 06.02.2023; принята 22.03.2023.

#### Авторский коллектив

**Ермолаева Светлана Вячеславовна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии, экологии и природопользования, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: erm\_iv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-5001>.

**Хисамутдинов Данила Игоревич** – аспирант кафедры прикладной математики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: d.hisa@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9898-7269>.

**Образец цитирования**

Ермолаева С.В., Хисамутдинов Д.И. Оценка качества окружающей среды и здоровья населения антропогенно нарушенных территорий. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 145–154. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-145-154.

**EVALUATION OF ENVIRONMENTAL AND PUBLIC HEALTH STATUS UNDER ANTHROPOGENIC DISTURBANCE****S.V. Ermolaeva, D.I. Khisamutdinov**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Anthropogenic impact on the environment increases public health risks and requires improved approaches to evaluate complex bio-ecological interactions. The purpose of the study is to develop a methodology for a comprehensive evaluation of the environmental quality and its impact on public health, taking into account natural environment, ecosystem and biological effects from anthropogenic pollution.*

*Materials and Methods. The authors developed a model for comprehensive evaluation of environment and its impact on public health, in terms of natural environment, ecosystem stability, and response to external influences.*

*Results. The authors calculated the environmental pollution indices in 24 municipal districts of the Ulyanovsk region and distributed them in terms of anthropogenic impact. The authors also identified districts with low/high ecosystem stability, and indicated zones with severe environmental pathologies.*

*Conclusion. The developed model makes it possible to identify territories with poor environmental quality and poor public health. Such territories need special programs to manage environmental and public health risks.*

**Key words:** environment, ecosystem stability, anthropogenic pressure, public health.

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

**Author contributions**

Research concept and design: Ermolaeva S.V.

Participation in the research study, data processing: Ermolaeva S.V., Khisamutdinov D.I.

Data analysis and interpretation: Ermolaeva S.V., Khisamutdinov D.I.

Text writing and editing: Ermolaeva S.V.

**References**

1. Maklakova O.A., Ustinova O.Yu., Alekseeva A.V. Vozrastnaya struktura i dinamika zaboлеваemosti boleznyami organov dykhaniya i vegetativnoy nervnoy sistemy u detey, prozhivayushchikh v usloviyakh kombinirovannogo aerogennogo vozdeystviya khimicheskikh faktorov tekhnogennogo proiskhozhdeniya [Age structure and dynamics of respiratory and autonomic nervous system disease prevalence in children under combined aerogenic exposure to chemical-technogenic factors]. *Gigiena i sanitariya*. 2017; 96 (1): 75–78 (in Russian).
2. Nikiforova V.A., Vidishcheva E.A., Vidishcheva D.D. Okruzhayushchaya sreda i ee vliyaniye na zdorov'e naseleniya Irkutskoy oblasti [Environment and its impact on public health in Irkutsk region]. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2018; 13 (2): 921–927 (in Russian).
3. Kurolap S.A., Yakovenko N.V., Fedotov V.I., Mikhno V.B., Kostyleva L.N. Geoekologicheskaya diagnostika sub"ektov Tsentral'nogo Chernozem'ya [Geoecological diagnostics of municipal units in the Central Black Soil region]. *Yug Rossii: ekologiya, razvitiye*. 2019; 14 (1): 67–80 (in Russian).
4. Revich B.A., Khar'kova T.L., Kvasha E.A. Nekotorye pokazateli zdorov'ya zhiteley gorodov federal'nogo proekta «Chisty y vozdukh» [Selected health parameters of people living in cities included into “Clean Air” federal project]. *Analiz riska zdorov'yu*. 2020; 2: 16–27 (in Russian).
5. Dmitrieva T.E., Fomina V.F. Ekologo-ekonomicheskaya otsenka zdorov'ya naseleniya Respubliki Komi [Ecological and economic assessment of public health in the Komi Republic]. *Arktika: ekologiya i ekonomika*. 2021; 11 (3): 436–448 (in Russian).

6. Dmitriev V.V. Opredelenie integral'nogo pokazatelya sostoyaniya prirodnogo ob"ekta kak slozhnoy sistemy [Determination of an integral indicator of a natural object status as a complex system]. *Terra Humana. Global'nyy ekologicheskiy krizis: mify i real'nost'*. 2009; 4: 146–165 (in Russian).
7. Tikunov V.S., Chereshnya O.Yu. Indeks zagryazneniya i indeks napryazhennosti ekologicheskoy situatsii v regionakh Rossiyskoy Federatsii [Pollution and environmental stress indices in RF regions]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. 2017; 3: 34–38 (in Russian).
8. Zaznobina N.I. *Integral'nye otsenki antropogennoy nagruzki na gorodskuyu sredu kak geterotrofnuyu ekosistemu (na primere gorodov Nizhegorodskoy oblasti)* [Integral estimates of anthropogenic impact on urban environment as a heterotrophic ecosystem (cities of the Nizhny Novgorod region)]: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. N. Novgorod; 2008 (in Russian).
9. Bakumenko L.P., Korotkov O.Yu. Integral'naya otsenka kachestva i stepeni ekologicheskoy ustoychivosti okruzhayushchey sredy regiona (na primere Respubliki Mariy El) [Integral assessment of the quality and degree of regional environmental sustainability (the Republic of Mari El)]. *Prikladnaya ekonometrika*. 2008; 1 (9): 73–92 (in Russian).
10. Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Rakitskiy V.N., Golokhvast K.S. Metodologiya integral'noy otsenki vliyaniya faktorov okruzhayushchey sredy na funktsional'noe sostoyanie organov dykhaniya zdorovykh lits i bol'nykh s bronkholegicheskoy patologiyey [Methodology of integral evaluation of the influence of environmental factors on the functional state of the respiratory system of healthy individuals and patients with bronchopulmonary pathology]. *Gigiena i sanitariya*. 2018; 97 (3): 269–273 (in Russian).
11. Markova A.V., Ermolaeva S.V., Goncharenko A.P. Otsenka zagryazneniya pochv territorii goroda Ul'yanovska tyazhelymi metallami [Estimation of soil pollution in the city of Ulyanovsk with heavy metals]. *Ekologiya urbanizirovannykh territoriy*. 2019; 2: 75–79 (in Russian).
12. Ermolaeva S.V., Ivanov E.O. Analiz tsitogeneticheskogo statusa detey i podrostkov, prozhivayushchikh na territoriyakh s raznoy ekologicheskoy obstanovkoy [Analysis of the cytogenetic status of children and adolescents living in areas with different environmental conditions]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. 2022; 2: 234–240 (in Russian).
13. Ermolaeva S.V. Zagryaznyayushchie pit'evuyu vodu veshchestva kak faktory riska zdorov'ya naseleniya Ul'yanovskoy oblasti [Substances polluting drinking water as public health risk factors in Ulyanovsk region]. *Mediko-fiziologicheskie problemy ekologii cheloveka: materialy VIII Vserossiiskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Medical and physiological problems of human ecology: Proceedings of the 8<sup>th</sup> All-Russian conference with international participation]. Ul'yanovsk; 2021: 92–94 (in Russian).
14. Myachina O.V. *Invalidnost' naseleniya v usloviyakh antropotekhnogennoy nagruzki i nauchnoe obosnovanie tekhnologii monitoringa integral'nykh i individual'nykh pokazateley zdorov'ya s tsel'yu profilaktiki zaboлеваemosti* [Public disability under anthropogenic impact and scientific substantiation for integral and individual health monitoring to prevent morbidity]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Voronezh; 2018 (in Russian).
15. Belousova A.P., Rudenko E.E. Diagnostika ekologicheskogo sostoyaniya basseyna reki Volga [Analysis of the environmental state of the Volga river basin]. *Voda i ekologiya: problemy i resheniya*. 2020; 2 (82): 12–26 (in Russian).
16. Rakhmatullina L.R., Suleymanov R.A., Valeev T.K., Rakhmatullin N.R., Rafikov S.Sh., Baktybaeva Z.B. Otsenka riska zdorov'yu naseleniya, obuslovlennogo kachestvom vod tsentralizovannykh sistem vodosnabzheniya (na primere chastnogo sektora g. Ufy) [Assessment of health risk caused by water quality in the centralized supply network of private sector housing in Ufa]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. ZNiSO*. 2021; 29 (12): 56–63 (in Russian).
17. Boyce C.P., Lewis A.S., Sax S.N., Beck B.D. Probabilistic Modeling of Dietary Arsenic Exposure. *Environmental Health Perspectives*. 2010; 118 (8): 330–331.
18. Darrow L.A., Klein M., Strickland M.J., Mulholland J.A., Tolbert P.E. Ambient Air Pollution and Birth Weight in Full-Term Infants in Atlanta, 1994–2004. *Environmental Health Perspectives*. 2011; 119 (5): 731–737.
19. Sulima A.F., Levshakov L.V. Sposob otsenki lokal'nogo zagryazneniya pochv tyazhelymi metallami [Method for assessing local soil contamination with heavy metals]. *Vestnik Kurskoy gosudarstvennoy sel'skokhozyaystvennoy akademii*. 2008; 4 (4): 10–12 (in Russian).

20. Kochetova Zh.Yu., Lazarev I.S. Metodika otsenki integral'nogo zagryazneniya pochv (na primere priaerodromnoy territorii) [Methodology for assessing integral soil pollution on the airfield territory]. *Geograficheskiy vestnik*. 2022; 3 (62): 126–136 (in Russian).
21. Antonova Zh.A. *Pochvenno-ekologicheskie okruga i rayony Ulyanovskoy oblasti* [Soil and ecological districts in the Ulyanovsk region]. Ulyanovsk: UIGU; 2015. 45 (in Russian).

*Received February 06, 2023; accepted March 22, 2023.*

#### **Information about the authors**

**Ermolaeva Svetlana Vyacheslavovna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biology, Ecology and Nature Management, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: erm\_iv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-5001>.

**Khisamutdinov Danila Igorevich**, Post-graduate Student, Chair of Applied Mathematics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: d.hisa@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9898-7269>.

#### **For citation**

Ermolaeva S.V., Khisamutdinov D.I. Otsenka kachestva okruzhayushchey sredy i zdorov'ya naseleniya antropogenno narushennykh territoriy [Evaluation of environmental and public health status under anthropogenic disturbance]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 2: 145–154. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-145-154 (in Russian).

УДК 574.24: 615.322

DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-155-165

## ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕНОСА ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И МЫШЬЯКА ИЗ ПОЧВ В ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ СИНАНТРОПНОЙ ФЛОРЫ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.А. Дьякова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Россия

*Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей накопления наиболее опасных тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье синантропной флоры Воронежской области.*

*Материалы и методы.* Исследование проводилось методом атомно-абсорбционной спектрометрии. Изучалось накопление тяжелых металлов (свинца, ртути, кадмия, никеля, меди, цинка, кобальта, хрома) и мышьяка в 10 видах лекарственного растительного сырья, заготовленного в 51 разнообразной с точки зрения антропогенного воздействия точке исследуемого региона.

*Результаты.* Наиболее высокий уровень накопления свинца отмечен в корнях одуванчика лекарственного и лопуха обыкновенного, траве горца птичьего, листьях подорожника. Накопление ртути во всех изучаемых образцах в целом было низким, но более высокий уровень ее аккумуляции отмечался в листьях подорожника большого и крапивы двудомной, траве полыни горькой. Высокие коэффициенты накопления кадмия выявлены в травах полыни горькой и пустырника пятилопастного, корнях лопуха обыкновенного и одуванчика лекарственного, листьях подорожника большого. Мышьяк наиболее интенсивно аккумулируется в травах полыни горькой и тысячелистника обыкновенного, листьях подорожника большого, корнях лопуха обыкновенного. Никель интенсивно накапливается листьями подорожника большого и крапивы двудомной, травами пустырника пятилопастного и горца птичьего. Хром и кобальт активно накапливают корни изучаемых растений. Цинк в наибольшей степени аккумулируется в исследуемых корнях и травах растений.

*Анализ средних значений коэффициентов накопления тяжелых металлов и мышьяка всеми изучаемыми видами лекарственного растительного сырья позволил построить ряд убывания общей средней эффективности аккумуляции определяемых элементов в синантропной флоре Воронежской области, который выглядит следующим образом: цинк > медь > кадмий > кобальт > никель > мышьяк > хром > свинец > ртуть.*

**Ключевые слова:** Воронежская область, лекарственное растительное сырье, тяжелые металлы, мышьяк.

**Введение.** В последние годы как в нашей стране, так и за рубежом наблюдается устойчивая тенденция к росту использования лекарственных препаратов и биологически активных добавок природного происхождения, особенно растительного. Так, в настоящее время фармацевтический рынок РФ насчитывает около 20 тыс. только лекарственных средств, из которых 30 % – препараты растительного происхождения, и почти 8 тыс. БАД на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) [1, 2].

С учетом высокой стоимости большинства зарубежных лекарственных средств в РФ наблюдается рост спроса на отечественные препараты, в числе которых ведущее место по

объемам продаж в количественном выражении занимают препараты растительного происхождения. Такой высокий интерес к препаратам из лекарственного растительного сырья связан прежде всего с мягкостью и широтой терапевтического действия, возможностью минимизации побочных действий и аллергии, возможностью длительного приема фитопрепаратов, что особенно актуально при хронических заболеваниях, а также значительной эффективностью и относительной безопасностью. С началом рыночных реформ в РФ произошло резкое изменение товарной структуры в пользу дикорастущего лекарственного сырья, удельный вес которого уве-

личился с 51,8 % в советское время до 83,2 % в наши дни [2].

При этом большинство эксплуатируемых ресурсов дикорастущих лекарственных растений расположено в зоне активной хозяйственной деятельности человека, на доступных в транспортном отношении территориях. К ним относятся зоны, прилегающие к населенным пунктам, автомобильным и железным дорогам, сельскохозяйственным полям и фермам, промышленным предприятиям. Экотопы этих территорий подвержены активному воздействию загрязняющих веществ. Произрастая в неблагоприятных экологических условиях, растения накапливают несвойственные для них химические вещества либо вещества в несвойственных растениям концентрациях. Загрязненное лекарственное растительное сырье и фитопрепараты, полученные из такого сырья, являются одним из источников поступления экотоксикантов в организм человека [3–5].

Классификация элементов на биогенные и токсичные весьма условна и часто определяется их концентрацией. Показатели нормальных концентраций элементов в ЛРС значительно варьируют в зависимости от вида растения, его фенологической фазы, адаптации к геохимическим условиям, анализируемых органов, типа почвы, содержания элемента в почве и др.

Термин «тяжелые металлы» в научной литературе определяется по разным критериям: плотность, атомная масса, токсичность, распространенность в окружающей среде, вовлеченность в трофические цепи и т.д. Таким образом, к тяжелым металлам причисляют порядка 40 элементов, которые можно отнести к потенциальным загрязнителям ЛРС, среди которых наиболее опасными являются свинец, ртуть, кадмий, никель, хром, кобальт, медь, цинк [6].

Многочисленные экологические исследования токсичных элементов, содержащихся в ЛРС из различных регионов РФ, стран СНГ и ближнего зарубежья, выявили значительное варьирование их концентраций в сырье и фитопрепаратах. Зачастую такие элементы являются важными компонентами нормальных биохимических и физиологических процессов

в растительных организмах, но при увеличении их концентраций становятся токсичными и приводят к нарушению обмена веществ. При этом в исследованиях показана физиологическая и биохимическая возможность ряда высших растений избирательно накапливать биогенные элементы в необходимых концентрациях и тормозить избыточную аккумуляцию фитотоксичных веществ [7, 8].

Центральное Черноземье – один из важнейших районов растениеводства и земледелия. Широкое освоение минеральных ресурсов, активная химизация сельского хозяйства, расширение производственных площадей и транспортной инфраструктуры, последствия чернобыльской аварии актуализировали вопрос снабжения различных отраслей промышленности безопасным и эффективным растительным сырьем. Таким образом, значительное, ежегодно возрастающее влияние токсичных химических элементов на растительные организмы обуславливает необходимость комплексной оценки эколого-гигиенического состояния ЛРС Воронежской области с учетом влияния хозяйственной деятельности человека [9, 10].

**Цель исследования.** Изучение особенностей накопления наиболее опасных тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС, произрастающем как в традиционных местах заготовки, так и в антропогенно нарушенных экотопах Воронежской области.

**Материалы и методы.** В качестве объектов исследования использовали фармакопейные виды ЛРС, широко распространенные в средней полосе России, являющиеся характерными представителями как естественных растительных сообществ, так и синантропной растительности: листья крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), листья подорожника большого (*Plantago major* L.), цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), цветки липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.), траву пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.), траву полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), траву тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), траву горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), корни лопуха обыкновенного (*Arctium lappa* L.), кор-

ни одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H. Wigg.) [2, 11]. Также отбирали пробы верхних слоев почв (ВСП) (0–10 см от поверхности).

Выбор территорий для сбора образцов обусловлен особенностями воздействия человека (рис. 1): химические промышленные предприятия (рис. 1: 23, 24, 28); теплоэлектроцентраль (ТЭЦ) (рис. 1: 27); атомная электростанция (АЭС) в г. Нововоронеж (рис. 1: 8); Международный аэропорт Воронежа им. Петра I (рис. 1: 30); улица г. Воронежа (ул. Дмитрова) (рис. 1: 31); высоковольтные линии электропередач (ВЛЭ) (рис. 1: 9); Воронежское водохранилище (рис. 1: 29); малые го-

рода (г. Борисоглебск (рис. 1: 25), г. Калач (рис. 1: 26)); зона значительного месторождения никелевых руд (рис. 1: 4); районы, находящиеся в зоне радиоактивного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС (рис. 1: 5–7); районы активного ведения сельского хозяйства (рис. 1: 10–22); фон (для сравнения) – заповедные территории (рис. 1: 1–3). Также проводили отбор проб вдоль дорог разной степени загруженности: лесная зона (рис. 1: 32) – трасса М4 «Дон», лесостепная зона (рис. 1: 33) – трасса А144 «Курск – Саратов», степная зона (рис. 1: 34) – трасса М4 «Дон», проселочная автомобильная дорога малой загруженности (рис. 1: 35) и железная дорога (рис. 1: 36).

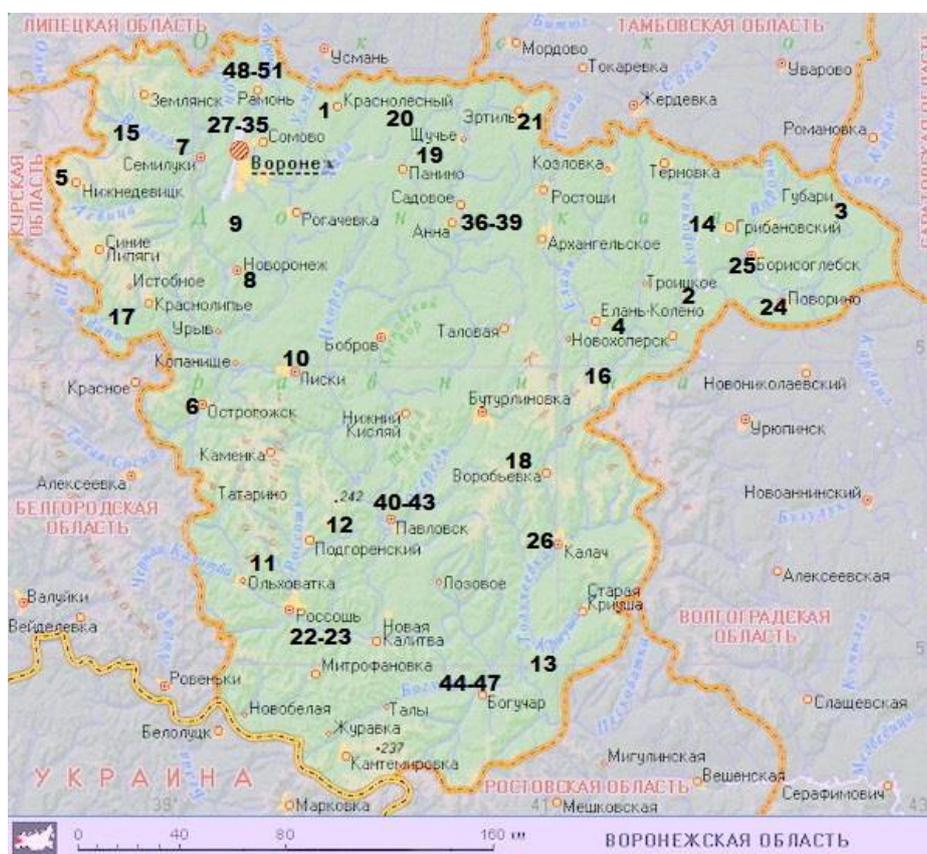


Рис. 1. Карта отбора образцов (цифровые обозначения расшифрованы выше)

Fig. 1. Sample collection

Анализ образцов ЛРС и почв производили на базе атомно-абсорбционного спектрометра МГА-915МД по фармакопейным методикам [12]. Каждое определение проводили троекратно. Данные, полученные в ходе исследо-

ваний, статистически обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel. В образцах определяли концентрацию наиболее токсичных элементов: свинца, мышьяка, ртути, кадмия, никеля, цинка, кобальта, хрома и меди.

Интенсивность переноса тяжелых металлов и мышьяка из почв в ЛРС оценивали с помощью коэффициентов накопления (КН):

$$КН = \frac{C_{ЛРС} \cdot 100}{C_{ВСП}},$$

где  $C_{ЛРС}$  – содержание элемента в ЛРС, мг/кг;  $C_{ВСП}$  – содержание элемента в ВСП, мг/кг [7–9].

**Результаты и обсуждение.** Валовое содержание всех определяемых тяжелых металлов и мышьяка, кроме никеля (в образце, отобранном вблизи ООО «Бормащ»), в ВСП не превышало ориентировочную допустимую концентрацию, что, вероятно, связано с относительно невысокими требованиями, предъявляемыми к распространенным на территории региона черноземам [13].

Все заготовленные образцы ЛРС соответствовали действующим нормативам по содержанию свинца, ртути и кадмия. По содержанию мышьяка не соответствовали фармакопейным требованиям 12 образцов травы полыни горькой, по 3 образца травы тысячелистника обыкновенного и листьев подорожника большого, 4 образца корней лопуха обыкновенного, 1 образец травы пустырника пятилопастного. Все они были заготовлены вблизи промышленных предприятий, транспортных магистралей и на улицах городов [14–23].

Результаты исследования особенностей накопления наиболее опасных тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС, произрастающем в различных экотопах Воронежской области, приведены в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1

**Коэффициенты накопления тяжелых металлов и мышьяка  
в ЛРС синантропной флоры Воронежской области**  
**Heavy metal and arsenic accumulation in medicinal plant raw materials,  
synanthropic flora of Voronezh region**

ЛРС Medicinal plant raw materials	Коэффициенты накопления Accumulation ratio								
	Pb	Hg	Cd	As	Ni	Cr	Co	Cu	Zn
Трава горца птичьего <i>Polygonum aviculare</i> L.	0,06–0,42 0,14	0,01–0,40 0,05	0,00–0,75 0,11	0,06–0,83 0,09	0,08–1,16 0,27	0,07–0,62 0,16	0,06–0,49 0,12	0,29–1,37 0,51	0,44–2,69 0,82
Трава полыни горькой <i>Artemisia absinthium</i> L.	0,03–0,22 0,07	0,04–0,80 0,12	0,06–6,22 0,74	0,24–3,25 0,41	0,05–0,67 0,18	0,03–0,55 0,07	0,02–0,14 0,05	0,38–3,85 0,83	0,62–2,23 0,83
Трава тысячелистника обыкновенного <i>Achillea millefolium</i> L.	0,02–0,16 0,07	0,01–0,40 0,06	0,04–1,00 0,17	0,17–2,92 0,27	0,05–0,68 0,16	0,02–0,12 0,05	0,03–0,13 0,06	0,38–2,03 0,61	0,24–2,36 0,53
Трава пустырника пятилопастного <i>Leonurus quinquelobatus</i> Gilib.	0,02–0,17 0,07	0,02–0,50 0,07	0,08–1,89 0,47	0,13–1,58 0,19	0,09–1,23 0,27	0,03–0,14 0,07	0,06–0,30 0,10	0,29–1,89 0,54	0,47–2,29 0,76
Листья подорожника большого <i>Plantago major</i> L.	0,04–0,46 0,11	0,04–0,70 0,12	0,04–1,89 0,48	0,17–3,00 0,33	0,05–1,37 0,29	0,13–1,16 0,27	0,05–0,29 0,12	0,12–1,29 0,24	0,28–1,61 0,56

ЛРС Medicinal plant raw materials	Коэффициенты накопления Accumulation ratio								
	Pb	Hg	Cd	As	Ni	Cr	Co	Cu	Zn
Листья крапивы двудомной <i>Urtica dioica</i> L.	0,03–0,23 0,07	0,04–0,90 0,13	0,00–1,00 0,05	0,03–0,83 0,10	0,09–1,16 0,28	0,07–0,65 0,23	0,01–0,24 0,09	0,18–1,78 0,33	0,38–1,99 0,60
Цветки липы сердцевидной <i>Tilia cordata</i> Mill.	0,01–0,08 0,01	0,00–0,20 0,02	0,00–0,50 0,08	0,01–0,08 0,01	0,01–0,78 0,06	0,00–0,07 0,02	0,01–0,10 0,05	0,05–0,75 0,15	0,30–1,95 0,60
Цветки пижмы обыкновенной <i>Tanacetum vulgare</i> L.	0,01–0,07 0,02	0,00–0,30 0,03	0,04–1,00 0,16	0,01–0,33 0,05	0,04–1,57 0,16	0,00–0,10 0,03	0,01–0,15 0,04	0,15–1,13 0,31	0,32–1,92 0,49
Корни одуванчика лекарственного <i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg	0,09–0,59 0,21	0,02–0,50 0,07	0,11–6,00 0,44	0,12–1,67 0,18	0,04–1,35 0,15	0,20–1,49 0,36	0,52–2,66 0,84	0,14–1,48 0,30	0,58–2,49 0,84
Корни лопуха обыкновенного <i>Arctium lappa</i> L.	0,11–0,90 0,20	0,02–0,50 0,07	0,28–2,14 0,55	0,18–2,58 0,27	0,06–1,16 0,22	0,16–1,14 0,30	0,33–1,90 0,66	0,20–2,38 0,37	0,42–2,87 0,72

**Примечание.** В числителе – диапазон варьирования, в знаменателе – среднее значение.

**Note.** In the numerator – range of variation, in the denominator – mean value.

Рассчитанные средние коэффициенты накопления тяжелых металлов и мышьяка лекарственными растениями, а также ряд ранее проведенных исследований [14–23] позволяют судить о тропности в накоплении токсичных элементов некоторыми видами сырья. Так, свинец больше всего концентрируется в корнях одуванчика лекарственного и корнях лопуха обыкновенного, относительно высоки коэффициенты его накопления также в траве горца птичьего и листьях подорожника большого. Общий ряд убывания способности анализируемых видов ЛРС концентрировать свинец из почв выглядит следующим образом: корни одуванчика лекарственного → корни лопуха обыкновенного → трава горца птичьего → листья подорожника большого → трава полыни горькой, трава тысячелистника обыкновенного, трава пустырника пятилопастного, листья крапивы двудомной → цветки пижмы обыкновенной → цветки липы сердцевидной.

Концентрация ртути во всех видах сырья невысока, но тем не менее выявить особенности ее накопления также возможно. Наибольшей концентрирующей способностью к накоплению данного металла обладают листья крапивы двудомной, трава полыни горькой, листья подорожника большого. Ряд убывания способности анализируемых видов лекарственного растительного сырья аккумулировать ртуть из почв выглядит следующим образом: листья крапивы двудомной → трава полыни горькой → листья подорожника большого → трава пустырника пятилопастного, корни одуванчика лекарственного, корни лопуха обыкновенного → трава тысячелистника обыкновенного → трава горца птичьего → цветки пижмы обыкновенной → цветки липы сердцевидной.

Кадмий эффективнее всего накапливается в траве полыни горькой, корнях лопуха обыкновенного, листьях подорожника большого,

траве пустырника пятилопастного и корнях одуванчика лекарственного. Общий ряд убывания способности анализируемых видов ЛРС концентрировать кадмий из почв выглядит следующим образом: трава полыни горькой → корни лопуха обыкновенного → листья подорожника большого → трава пустырника пятилопастного → корни одуванчика лекарственного → трава тысячелистника обыкновенного → цветки пижмы обыкновенной → трава горца птичьего → цветки липы сердцевидной → листья крапивы двудомной.

Лидерами по накоплению мышьяка являются трава полыни горькой, листья подорожника большого, трава тысячелистника обыкновенного и корни лопуха большого. Ряд убывания способности анализируемых видов ЛРС аккумулировать мышьяк из почв выглядит следующим образом: трава полыни горькой → листья подорожника большого → трава тысячелистника обыкновенного → корни лопуха большого → трава пустырника пятилопастного → корни одуванчика лекарственного → листья крапивы двудомной → трава горца птичьего → цветки пижмы обыкновенной → цветки липы сердцевидной.

Согласно проведенным исследованиям никель также активно накапливается в растениях. Наибольшую концентрирующую способность в отношении никеля проявили листья подорожника большого, листья крапивы двудомной, трава полыни горькой, трава горца птичьего, трава пустырника пятилопастного, корни лопуха обыкновенного. Общий ряд убывания способности анализируемых видов ЛРС концентрировать никель из почв выглядит следующим образом: листья подорожника большого → листья крапивы двудомной → трава полыни горькой → трава горца птичьего, трава пустырника пятилопастного → корни лопуха обыкновенного → трава полыни горькой → трава тысячелистника обыкновенного, цветки пижмы обыкновенной → корни одуванчика лекарственного → цветки липы сердцевидной.

Хром наиболее активно накапливается в корнях и листьях высших растений. Так, наибольшую аккумулирующую способность проявили корни одуванчика лекарственного,

корни лопуха обыкновенного, листья подорожника большого, листья крапивы двудомной. Ряд убывания можно построить следующим образом: корни одуванчика лекарственного → корни лопуха обыкновенного → листья подорожника большого → листья крапивы двудомной → трава горца птичьего → трава полыни горькой, трава пустырника пятилопастного → трава тысячелистника обыкновенного → цветки пижмы обыкновенной → цветки липы сердцевидной.

Кобальт накапливается преимущественно в корнях растения. Так, корнями одуванчика лекарственного и корнями лопуха обыкновенного кобальт аккумулировался из почв в 8–10 раз активнее, чем другими анализируемыми видами ЛРС. Общий ряд убывания концентрирующей способности анализируемых видов лекарственного растительного сырья в отношении никеля можно построить следующим образом: корни одуванчика лекарственного → корни лопуха обыкновенного → листья подорожника большого, трава горца птичьего → трава пустырника пятилопастного → листья крапивы двудомной → трава тысячелистника обыкновенного → трава полыни горькой, цветки липы сердцевидной → цветки пижмы обыкновенной.

Медь значительно больше всего накапливается в травах: траве полыни горькой, траве тысячелистника обыкновенного, траве пустырника пятилопастного, траве горца птичьего. Ряд убывания аккумулирующей способности анализируемых видов лекарственного растительного сырья в отношении меди выглядит следующим образом: трава полыни горькой → трава тысячелистника обыкновенного → трава пустырника пятилопастного → трава горца птичьего → корни лопуха обыкновенного → листья крапивы двудомной → цветки пижмы обыкновенной → корни одуванчика лекарственного → листья подорожника большого → цветки липы сердцевидной.

Цинк хорошо аккумулируется из почв почти всеми изучаемыми видами ЛРС, но лидерами по накоплению цинка можно назвать корни одуванчика лекарственного, траву полыни горькой, траву горца птичьего, траву пустырника пятилопастного, корни лопуха обыкновенного.

новенного. Общий ряд убывания концентрирующей способности анализируемых видов лекарственного растительного сырья в отношении цинка можно построить следующим образом: корни одуванчика лекарственного → трава полыни горькой → трава горца птичьего → трава пустырника пятилопастного → корни лопуха обыкновенного → листья крапивы двудомной, цветки липы сердцевидной → листья подорожника большого → трава тысячелистника обыкновенного → цветки пижмы обыкновенной.

При анализе средних значений коэффициентов накопления тяжелых металлов и мышьяка всеми изучаемыми видами ЛРС можно построить общий ряд убывания аккумуляции определяемых элементов данными растениями: цинк → медь → кадмий → кобальт → никель → мышьяк → хром → свинец → ртуть.

**Заключение.** Проведены фундаментальные региональные эколого-фармакогностические исследования качества ЛРС на примере Воронежской области, изучены особенности накопления наиболее опасных тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС синантропной флоры. Наиболее высокий уровень накопления свинца отмечен в корнях одуванчика лекарственного и лопуха обыкновенного, траве горца птичьего, листьях подорожника. Накопление ртути во всех изучаемых образцах в целом низкое, но более высокий уровень ее аккумуляции отмечается в листьях подорожника большого и крапивы двудомной, траве

полыни горькой. Высокие коэффициенты накопления кадмия выявлены в травах полыни горькой и пустырника пятилопастного, корнях лопуха обыкновенного и одуванчика лекарственного, листьях подорожника большого. Мышьяк наиболее интенсивно аккумулируется в травах полыни горькой и тысячелистника обыкновенного, листьях подорожника большого, корнях лопуха обыкновенного. Никель интенсивно накапливается листьями подорожника большого и крапивы двудомной, травами пустырника пятилопастного и горца птичьего. Наиболее активными концентратами хрома и кобальта являются корни; хром также активно накапливается в листьях изучаемых растений. Высоким накоплением меди отличаются травы. Цинк в наибольшей степени аккумулируется в исследуемых корнях и травах растений.

На основе анализа средних значений коэффициентов накопления тяжелых металлов и мышьяка всеми изучаемыми видами лекарственного растительного сырья построен общий ряд убывания аккумуляции определяемых элементов в синантропной флоре Воронежской области, который выглядит следующим образом: цинк → медь → кадмий → кобальт → никель → мышьяк → хром → свинец → ртуть.

Результаты исследования могут быть использованы при заготовке ЛРС для производства препаратов растительного происхождения.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Куркин В.А. Фармакогнозия. Самара: Офорт; 2004. 1180.
2. Дьякова Н.А. Экологическая оценка сырьевых ресурсов лекарственных растений Воронежской области. Воронеж: Цифровая полиграфия; 2022. 264.
3. Егорова И.Н., Колмогорова Е.Ю. Оценка качества и безопасности листьев *Betula pendula* Roth., заготовленных в условиях породного отвала угольного разреза «Кедровский» в Кузбассе. Современные проблемы науки и образования. 2015; 2: 550.
4. Егорова И.Н., Неверова О.А., Григорьева Т.И. Оценка содержания тяжелых металлов в почках *Pinus sylvestris* L., произрастающей на породном отвале угольного разреза. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6: 598.
5. Егорова И.Н., Неверова О.А. Оценка содержания тяжелых металлов в *Sanguisorba officinalis* L., произрастающей на нарушенных угледобычей землях. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6: 1373.
6. Арзамасцев А.П., Коваленко Л.И., Родионова Г.М., Чумакова З.В., Зрелова Л.В. Основы экологии и охраны природы. Москва: Медицина; 2008. 416.

7. Попов А.И., Егорова И.Н. Состояние ресурсной базы дикорастущих лекарственных растений Мариинского, Тяжинского и Чебулинского районов Кемеровской области. Химико-фармацевтический журнал. 1992; 3: 71–73.
8. Нечаева Е.Г., Белозерцева И.А., Напрасникова Е.В. Мониторинг и прогнозирование вещественно-динамического состояния геосистем сибирских регионов. Новосибирск: Наука; 2010. 315.
9. Дьякова Н.А., Самылина И.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П., Мындра А.А. Оценка содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье Воронежской области. Химико-фармацевтический журнал. 2018; 3: 32–35.
10. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Сравнение особенностей накопления основных токсических элементов цветками липы сердцевидной и пижмы обыкновенной. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017; 1: 148–154.
11. Путьрский И.Н., Прохоров В.Н. Универсальная энциклопедия лекарственных растений. Москва: Махаон; 2000. 656.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Т. 2. Москва: ФЭМБ; 2018. 1423.
13. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Эколого-гигиеническая оценка состояния почв антропогенных экосистем Воронежской области. Известия Калининградского государственного технического университета. 2020; 59: 61–72.
14. Дьякова Н.А. Накопление тяжелых металлов цветками липы сердцевидной, произрастающей в агро- и урбоэкосистемах Воронежской области. Труды Карельского научного центра Российской академии наук. 2020; 5: 70–79.
15. Дьякова Н.А. Экологическая оценка лекарственного растительного сырья Воронежской области на примере цветков пижмы обыкновенной. Вестник Нижневартковского государственного университета. 2020; 1: 19–26.
16. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Изучение накопления тяжелых металлов и мышьяка и оценка влияния поллютантов на содержание флавоноидов у *Polygonum aviculare* (Caryophyllales, Polygonaceae). Вестник Камчатского технического государственного университета. 2019; 48: 71–77.
17. Дьякова Н.А. Накопление тяжелых металлов и мышьяка лекарственным растительным сырьем лопуха обыкновенного. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021; 4: 478–487.
18. Дьякова Н.А. Анализ накопления тяжелых металлов и мышьяка травой *Leonurus quinquelobatus Gilib.* Вестник Нижневартковского государственного университета. 2021; 2 (54): 48–56.
19. Дьякова Н.А. Накопление тяжелых металлов и мышьяка травой полыни. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2020; 4: 445–453.
20. Дьякова Н.А. Особенности накопления тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье тысячелистника обыкновенного, собранного в урбо- и агробиоценозах Воронежской области. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2020; 3: 213–224.
21. Дьякова Н.А. Особенности накопления тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье одуванчика лекарственного, собранного в урбо- и агробиоценозах Воронежской области. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021; 3: 49–55.
22. Дьякова Н.А. Накопление тяжелых металлов и мышьяка листьями крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.). Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 145–156.
23. Дьякова Н.А. Накопление тяжелых металлов и мышьяка листьями подорожника большого. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2020; 2: 232–239.

Поступила в редакцию 22.07.2022; принята 16.11.2022.

#### Автор

**Дьякова Нина Алексеевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394007, Россия, г. Воронеж, Университетская пл., 1; e-mail: Ninochka\_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-388>.

**Образец цитирования**

Дьякова Н.А. Интенсивность переноса тяжелых металлов и мышьяка из почв в лекарственные растения синантропной флоры Воронежской области. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 155–165. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-155-165.

**INTENSITY OF HEAVY METAL AND ARSENIC ACCUMULATION  
IN MEDICINAL PLANTS OF SYNANTHROPIC FLORA  
IN VORONEZH REGION****N.A. D'yakova**

Voronezh State University, Voronezh, Russia

*The aim of this study is to examine the peculiarities of the accumulation of the most dangerous heavy metals and arsenic in medicinal plant raw material of the synanthropic flora in the Voronezh region.*

*Materials and Methods. The study was carried out by atomic absorption spectrometry. The author studied the accumulation of heavy metals (lead, mercury, cadmium, nickel, copper, zinc, cobalt, chromium) and arsenic in 10 types of medicinal plant raw materials harvested in 51 locations (Voronezh region), which differ in terms of anthropogenic impact.*

*Results. The highest level of lead concentration was noted in Taraxacum officinale F.H. Wigg, and Arctium lappa L. roots, Polygonum aviculare L. and Plantago major L. leaves. Mercury concentration in all studied samples was rather low. A bit higher mercury concentration was noted in Plantago major L and Urtica dioica L. leaves, and Artemisia absinthium L. High cadmium concentration was found in Taraxacum officinale F.H. Wigg and Arctium lappa L. roots, Plantago major L. leaves, Artemisia absinthium L. and Leonurus quinquelobatus Gilib. Arsenic accumulated intensively in Plantago major L. leaves, Arctium lappa L. roots, Artemisia absinthium L. and Achillea millefolium L. Nickel accumulated intensively in Plantago major L. and Urtica dioica L. leaves, Polygonum aviculare L. and Leonurus quinquelobatus Gilib. Zinc accumulated mainly in the roots and herbs themselves. Having analyzed the accumulation coefficients of heavy metals and arsenic for all studied medicinal plant raw materials, we organized the heavy metals and arsenic in the decreasing order: zinc > copper > cadmium > cobalt > nickel > arsenic > chromium > lead > mercury.*

**Key words:** Voronezh region, medicinal plant materials, heavy metals, arsenic.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**References**

1. Kurkin V.A. *Farmakognoziya* [Pharmacognosy]. Samara: Ofort; 2004. 1180 (in Russian).
2. D'yakova N.A. *Ekologicheskaya otsenka syr'evykh resursov lekarstvennykh rasteniy Voronezhskoy oblasti* [Ecological assessment of medicinal plant raw materials in Voronezh region]. Voronezh: Tsifrovaya poligrafiya; 2022. 264 (in Russian).
3. Egorova I.N., Kolmogorova E.Yu. Otsenka kachestva i bezopasnosti list'ev Betula pendula Roth., zagotovlennykh v usloviyakh porodnogo otvala ugol'nogo razreza «Kedrovskiy» v Kuzbasse [Assessment of the quality and safety of Betula pendula Roth. leaves harvested on a dump coal mine Kedrovskiy in Kuzbass]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 2: 550 (in Russian).
4. Egorova I.N., Neverova O.A., Grigor'eva T.I. Otsenka sodержaniya tyazhelykh metallov v pochках Pinus sylvestris L., proizrastayushchey na porodnom otvale ugol'nogo razreza [Assessment of heavy metals in the buds of Pinus sylvestris L., growing on a coal mine]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6: 598 (in Russian).
5. Egorova I.N., Neverova O.A. Otsenka sodержaniya tyazhelykh metallov v Sanguisorba officinalis L., proizrastayushchey na narushennykh ugledobychey zemlyakh [Assessment of heavy metals in Sanguisorba officinalis L. growing on Kuzbass lands disturbed mining]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 6: 1373 (in Russian).
6. Arzamastsev A.P., Kovalenko L.I., Rodionova G.M., Chumakova Z.V., Zrelova L.V. *Osnovy ekologii i okhrany prirody* [Fundamentals of ecology and nature conservation]. Moscow: Meditsina; 2008. 416 (in Russian).

7. Popov A.I., Egorova I.N. Sostoyanie resursnoy bazy dikorastushchikh lekarstvennykh rasteniy Mariinskogo, Tyazhinskogo i Chebulinskogo rayonov Kemerovskoy oblasti [Resource base of wild medicinal plants in the Mariinsky, Tyazhinsky and Chebulinsky districts, Kemerovo region]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 1992; 3: 71–73 (in Russian).
8. Nechaeva E.G., Belozertseva I.A., Naprasnikova E.V. *Monitoring i prognozirovaniye veshchestvenno-dinamicheskogo sostoyaniya geosistem sibirskikh regionov* [Monitoring and forecasting of the material-dynamic geosystems state in Siberian regions]. Novosibirsk: Nauka; 2010. 315 (in Russian).
9. D'yakova N.A., Samylina I.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P., Myndra A.A. Otsenka sodержaniya tyazhelykh metallov i mysh'yaka v lekarstvennom rastitel'nom syr'e Voronezhskoy oblasti [Assessment of heavy metals and arsenic concentration in medicinal plant raw materials in Voronezh region]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2018; 3: 32–35 (in Russian).
10. D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. Sravnenie osobennostey nakopleniya osnovnykh toksicheskikh elementov tsvetkami lipy serdtsevidnoy i pizhmy obyknovennoy [Comparison of features of accumulation of basic toxic elements in flowers of Tilda Cordata and Tanacetum Vulgare]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2017; 1: 148–154 (in Russian).
11. Putyrskiy I.N., Prokhorov V.N. *Universal'naya entsiklopediya lekarstvennykh rasteniy*. Moscow: Makhaon; 2000. 656 (in Russian).
12. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii* [Universal encyclopedia of medicinal plants]. Izdanie XIV. T. 2. Moscow: FEMB; 2018. 1423 (in Russian).
13. D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. Ekologo-gigienicheskaya otsenka sostoyaniya pochv antropogennykh ekosistem Voronezhskoy oblasti [Ecological and hygienic assessment of anthropogenic ecosystem soils in Voronezh region]. *Izvestiya Kaliningradskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2020; 59: 61–72 (in Russian).
14. D'yakova N.A. Nakoplenie tyazhelykh metallov tsvetkami lipy serdtsevidnoy, proizrastayushchey v agri i urboekosistemakh Voronezhskoy oblasti [Accumulation of heavy metals and arsenic in flowers of small-leaved lime growing in agro-cultural and urban ecosystems of the Voronezh region]. *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2020; 5: 70–79 (in Russian).
15. D'yakova N.A. Ekologicheskaya otsenka lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya Voronezhskoy oblasti na primere tsvetkov pizhmy obyknovennoy [Ecological assessment of medicinal plant raw materials of the Voronezh region on the example of tansy flowers]. *Vestnik Nizhneartovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2020; 1: 19–26 (in Russian).
16. D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. Izuchenie nakopleniya tyazhelykh metallov i mysh'yaka i otsenka vliyaniya pollyutantov na sodержanie flavonoidov u Polygonum aviculare (Caryophyllales, Polygonaceae) [Accumulation of heavy metals and arsenic and effect of polluting substances on flavonoid content in Polygonum aviculare (Caryophyllales, Polygonaceae)]. *Vestnik Kamchatskogo tekhnicheskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2019; 48: 71–77 (in Russian).
17. D'yakova N.A. Nakoplenie tyazhelykh metallov i mysh'yaka lekarstvennym rastitel'nym syr'em lopukha obyknovennogo [Accumulation of heavy metals and arsenic by medicinal plant raw materials of burdock]. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Khimiya. Biologiya. Ekologiya*. 2021; 4: 478–487 (in Russian).
18. D'yakova N.A. Analiz nakopleniya tyazhelykh metallov i mysh'yaka travoy Leonurus quinquelobatus Gilib [Accumulation of heavy metals and arsenic in Leonurus quinquelobatus Gilib]. *Vestnik Nizhneartovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2021; 2 (54): 48–56 (in Russian).
19. D'yakova N.A. Nakoplenie tyazhelykh metallov i mysh'yaka travoy polyni [Accumulation of heavy metals and arsenic in wormwood grass]. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Khimiya. Biologiya. Ekologiya*. 2020; 4: 445–453 (in Russian).
20. D'yakova N.A. Osobennosti nakopleniya tyazhelykh metallov i mysh'yaka v lekarstvennom rastitel'nom syr'e tsysyachelistnika obyknovennogo, sobrannogo v urbo- i agrobiotsenozakh Voronezhskoy oblasti [Peculiarities of accumulation of heavy metals and arsenic in medicinal plant raw material in common yarrow, collected in urban- and agrobiocenoses of the Voronezh region]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*. 2020; 3: 213–224 (in Russian).
21. D'yakova N.A. Osobennosti nakopleniya tyazhelykh metallov i mysh'yaka v lekarstvennom rastitel'nom syr'e oduvanchika lekarstvennogo, sobrannogo v urbo- i agrobiotsenozakh Voronezhskoy oblasti [Peculiarities of accumulation of heavy metals and arsenic in medicinal plant raw material in common yarrow, collected in urban- and agrobiocenoses of the Voronezh region]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*. 2020; 3: 213–224 (in Russian).

- liarities of accumulation of heavy metals and arsenic in medicinal plant raw materials in dandelion officinalis, collected in urban- and agrobiocenoses of the Voronezh region]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2021; 3: 49–55 (in Russian).
22. D'yakova N.A. Nakoplenie tyazhelykh metallov i mysh'yaka list'yami krapivy dvudomnoy (*Urtica dioica* L.) [Accumulation of heavy metals and arsenic in great nettle (*Urtica dioica* L.) leaf tissue]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2020; 2: 145–156 (in Russian).
23. D'yakova N.A. Nakoplenie tyazhelykh metallov i mysh'yaka list'yami podorozhnika bol'shogo [Accumulation of heavy metals and arsenic in the leaves of *Plantago Major*]. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Khimiya. Biologiya. Ekologiya*. 2020; 2: 232–239 (in Russian).

*Received July 22, 2022; accepted November 16, 2022.*

#### Information about the author

**D'yakova Nina Alekseevna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Pharmaceutical Department, Voronezh State University. 394007, Russia, Voronezh, Universitetskaya Sq., 1; e-mail: Ninochka\_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-388>.

#### For citation

D'yakova N.A. Intensivnost' perenosa tyazhelykh metallov i mysh'yaka iz pochv v lekarstvennye rasteniya sinantropnoy flory Voronezhskoy oblasti [Intensity of heavy metal and arsenic accumulation in medicinal plants of synanthropic flora in Voronezh region]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 1: 155–165. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-155-165 (in Russian).

УДК 639.51

DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-166-180

## ВЛИЯНИЕ СВЕТА РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ НА РОСТ И РАЗВИТИЕ АРТЕМИИ (*ARTEMIA SALINA*) В ИСКУССТВЕННОЙ ЭКОСИСТЕМЕ

Т.М. Шленкина, Е.М. Романова, В.В. Романов, Э.Б.У. Фазилов,  
В.Н. Любомирова, Е.В. Свешникова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина»,  
г. Ульяновск, Россия

*Науплии артемии являются лучшим стартовым кормом для большинства объектов современной аквакультуры. Живые стартовые корма – науплии артемии – содержат ингредиенты, необходимые для выживаемости гидробионтов в критические периоды раннего постэмбрионального онтогенеза. В связи с этим актуальным является совершенствование биотехнологии культивирования артемии в искусственной экосистеме.*

*Цель работы – исследование влияния режимов освещенности на морфологические особенности артемии на разных стадиях ее жизненного цикла.*

*Материалы и методы. В ходе исследования были использованы различные режимы освещенности: 1,5; 2,5 и 4 клк, чтобы определить наиболее эффективный.*

*Результаты. Используемые режимы освещенности по-разному влияют на развитие артемии. Наиболее эффективной на этапе эмбрионального развития и начальных стадиях постэмбрионального онтогенеза была освещенность, равная 4 клк.*

**Ключевые слова:** искусственно созданная экосистема, аквакультура, артемия, условия культивирования, режимы освещенности.

**Введение.** Артемии – жаброногие ракообразные, населяющие морские мелководья и гипергалинные озера. Это планктонные организмы, которые питаются фитопланктоном, фильтруя воду с помощью грудных конечностей. Наиболее известный вид – *Artemia salina*.

Артемия имеет большое значение для развития мировой аквакультуры. Представители этого рода являются общепризнанным кормовым объектом, который используется в качестве живых стартовых кормов для рыб, ракообразных, моллюсков и других гидробионтов в аквакультуре [1].

Науплии жаброногого рачка рода *Artemia* содержат уникальные биологически активные вещества, обеспечивающие выживаемость, рост и развитие рыб и других гидробионтов на критических стадиях развития, когда предличинки переходят на экзогенное питание после истощения запасов желтка.

Однако мировая добыча цист артемии в естественных природных экосистемах удовле-

творяет мировой спрос всего на 40 %. Спрос настолько высок, что 95 % добываемой в России артемии экспортируется в Европу и страны Азии, прежде всего в Китай. Цены на цисты артемии в России находятся на уровне мировых, и этот природный продукт мало доступен для отечественных рыбоводных предприятий, в первую очередь для фермерских хозяйств [2]. Поэтому, учитывая высокий спрос на жаброногих рачков, культивирование артемии в искусственной экосистеме актуально для развития аквакультуры в целом, имеет большую практическую значимость и является важным звеном в системе искусственного воспроизводства и выращивания гидробионтов.

На цикл развития артемии и ее морфологические параметры в естественной и искусственной экосистеме оказывает влияние комплекс абиотических факторов среды.

Рачки рода *Artemia* проявляют высокую адаптационную пластичность, имеют широ-

кую экологическую валентность. Они обладают способностью противостоять неблагоприятным факторам среды, однако это противостояние не проходит бесследно. В неблагоприятных условиях артемии снижают свою плодовитость, количество циклов воспроизводства и продолжительность жизни [3, 4].

При культивировании артемии есть все возможности создать максимально благоприятную среду для наиболее полной реализации ее генетического потенциала продуктивности.

В России ареал артемии ограничен гипергалинными водоемами Алтая, Сибири, Крыма, заливами и лиманами Каспийского, Азовского и Черного морей. Все эти районы – места промысла цист артемии.

Однако видовой состав артемии на территории России до сих пор не изучен, принято условно выделять *Artemia salina* и ее расы (экоморфы) в зависимости от особенностей абиотических факторов места их обитания [5].

К числу основных абиотических факторов, оказывающих влияние на цикл развития и репродуктивный потенциал артемии, можно отнести температуру, pH, соленость и освещенность среды обитания.

В природных экосистемах артемии обладают высокой устойчивостью к химическому загрязнению, в частности к высоким концентрациям сероводорода. Известно, что сероводород для остальных гидробионтов смертелен даже в незначительных количествах. Поэтому артемии являются единственными обитателями (кроме микроорганизмов) богатых сероводородными илами озер [6].

В каждом из мест обитания артемии существует единый устоявшийся комплекс абиотических факторов, обусловленных климатическими условиями и сезонностью, вызывающей их циклические колебания.

В искусственной экосистеме имеются необходимые условия, чтобы избежать колебаний абиотических факторов среды и оптимизировать их, устранить сезонность, повысить возможность наиболее полной реализации генетического потенциала организма артемии. Это позволяет получать науплии и цисты артемии круглогодично, а не только в летний период.

Артемии теплолюбивы, оптимальная для разных рас температура лежит в пределах 20–30 °С [7], но рачки могут существовать и при температуре от 2 до 35–37 °С. Однако некоторые тайландские и вьетнамские расы артемии адаптированы и к более высокой температуре, близкой к 40 °С [8]. При температуре ниже 5 °С движение рачков замедляется и прекращается их рост.

Артемия считается достаточно хорошо изученным природным объектом. Но это касается артемии из естественных природных гипергалинных водных экосистем. По отношению к артемии, выращиваемой в искусственной экосистеме, этого утверждать нельзя. Культивируемая артемия используется преимущественно в качестве живых стартовых кормов на личиночных стадиях онтогенеза рыб и других гидробионтов. При этом и, как правило, *in situ* используется методология культивирования, максимально приближенная к усредненным условиям внешней среды естественных экосистем без учета сезонных особенностей. На практике условия искусственного круглогодичного разведения артемии в аквакультуре, как показали исследования, по большинству абиотических факторов не оптимизированы [9]. Особенно отчетливо это проявляется при разведении артемии по замкнутому циклу [10]. Как оказалось, факторы среды, обеспечивающие размножение артемии по типу живорождения в аквакультуре, отличаются от условий, необходимых и достаточных для продуцирования цист [11]. Поэтому процесс культивирования артемии нуждается в оптимизации абиотических факторов, что сделало бы его максимально эффективным. Световой фактор в этом процессе играет ведущую роль.

Анализ современных литературных источников показывает, что искусственное воспроизводство артемии по замкнутому циклу находится на недостаточно высоком уровне [12]. Пока продуктивность артемии в условиях аквакультуры остается низкой.

Культивирование и воспроизводство артемии по замкнутому циклу, по сравнению с традиционным получением науплий артемии, – не до конца изученный процесс. По-

этому оптимизация абиотических факторов среды в условиях искусственного разведения артемии относится к числу актуальных проблем, требующих решения [13, 14].

Наша работа посвящена исследованию влияния одного из абиотических факторов среды – света разной интенсивности – на этапы метаморфоза определенной расы (экоморфы) артемии – *A. var. Principalis* – в искусственно созданной экосистеме.

**Цель исследования.** Оценить влияние режимов освещенности на особенности метаморфоза *A. var. Principalis* в искусственной экосистеме.

**Материалы и методы.** Для исследования использовалась артемия расы *A. var. Principalis* из Алтайских гипергалинных озер, поставщиком цист являлось предприятие «Барром». Цвет цист был бежево-коричневым с преобладанием коричневого.

Для получения науплий цисты артемии культивировались в аппарате Вейса в искусственно созданной экосистеме со следующими параметрами: соленость воды – 30 г/л (NaCl), температура воды – 26–28 °С, pH – 8,2, плотность посадки цист – 2,5 г/л, насыщение воды кислородом – 80–90 %. Применялись разные режимы освещенности.

Для изучения влияния света на онтогенез и продуктивность артемии в аквакультуре были заложены три серии опытов. Освещение в 1-м и 2-м опытах обеспечивалось блоками с лампами дневного света OSRAM L 18w/765, световой поток и цветовая температура каждой из которых составляли 1050 Лм и 5000 К соответственно. Для освещения в третьем опыте использовался светодиодный источник света IEK CDO 06-100 6500K со световым потоком 8000 Лм. Измерение освещенности выполнялось фотометром/люксометром MASTECH MS6610 с выносным датчиком измерения освещенности.

В первом опыте, который служил контролем, освещенность (Е) культивируемой артемии составляла 1,5 клк, во втором опыте – 2,5 клк, в третьем – 4 клк.

Морфометрические показатели изучались по стандартным методикам. Для исследования рачки фиксировались в 4 % растворе форма-

лина. Измерение проводилось с помощью микроскопа МБС-10, оборудованного окулярным микрометром.

При работе использовались также микроскоп «Микромед 2» (вар. 3-20), аналитические весы ViBRA HT-224RCE с точностью до 0,0001 г, чашки Петри, бинокляр Levenhuk 3ST, компрессор Resum AIR-3000, препаративные иглы.

Достоверность различий выборок оценивалась по критерию Стьюдента. Проводилась традиционная биометрическая обработка данных.

**Результаты и обсуждение.** На первом этапе работы исследовалось влияние разных режимов освещенности на развитие эмбриона и ранних личинок артемии – науплий; изучались морфометрические параметры артемии в раннем онтогенезе.

Перед загрузкой цист (рис. 1) артемии в аппарат Вейса определялось их качество. При микроскопии было установлено, что доля цист с вмятинами в исследованных образцах достигала 20–30 %.

Исследование размеров сухих цист артемии показало, что средний диаметр цист составил  $0,227 \pm 0,016$  мм. Полученные результаты достаточно хорошо согласуются с данными других исследований, по результатам которых диаметр сухих цист колеблется от 230 до 400 мкм [15–17]. Разброс размеров цист был достаточно высоким. Неоднородность цист артемии обусловлена колебаниями факторов среды естественных экосистем в местах их добычи.

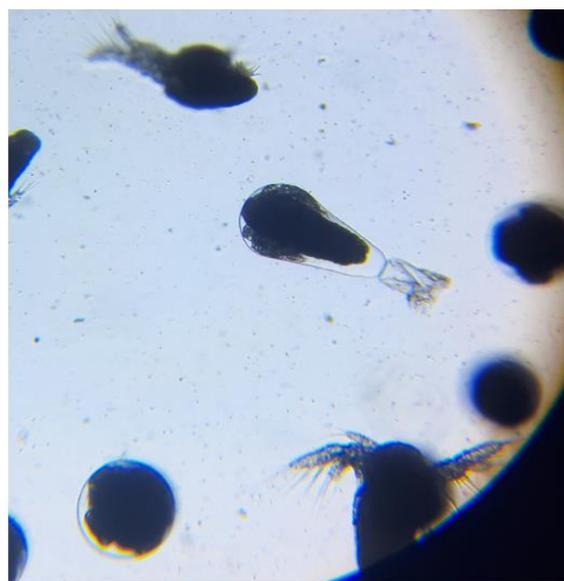
*Artemia salina* в зависимости от факторов среды обитания формирует определенные расы (экоморфы), характеризующиеся морфологическими различиями.

Известно, что эмбрион в цисте находится в стадии недифференцированной гастрюлы и полностью неметаболичен при влажности ниже 10 %.

Если же влажность превышает 10 % и кислород присутствует в достаточном количестве, то к эмбриону возвращается жизнеспособность [18]. Вылупившиеся эмбрионы артемии и их метаморфоз в науплии изображены на рис. 2.



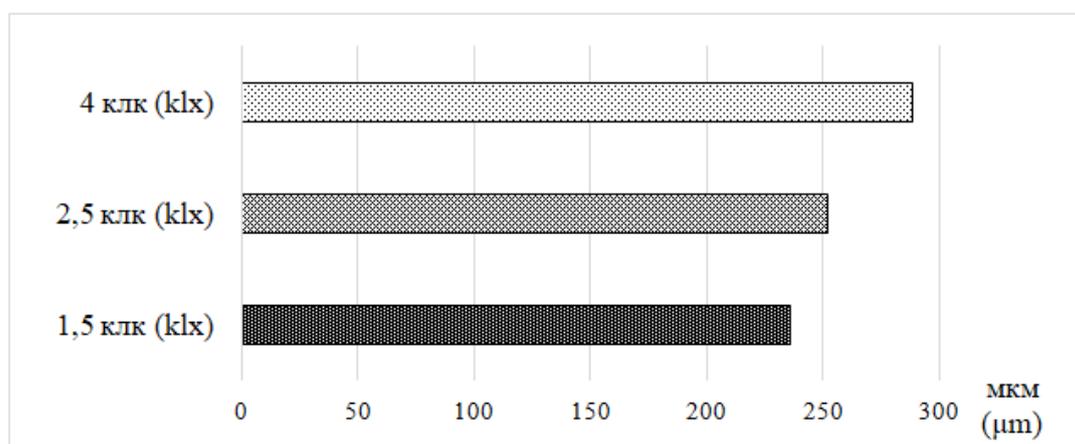
*Рис. 1.* Сухие цисты артемии  
*Fig. 1.* Dry artemia cysts



*Рис. 2.* Свободные эмбрионы и появление науплий  
*Fig. 2.* Free embryos and nauplii formation

Морфометрия вылупившихся эмбрионов показала, что абсолютные значения их размеров в контрольной (освещенность 1,5 клк) и экспериментальных группах (2-я группа – ос-

вещенность 2,5 клк; 3-я группа – освещенность 4 клк) находились в пределах 236–288 мкм (рис. 3).



*Рис. 3.* Усредненный размер свободного эмбриона, мкм  
*Fig. 3.* Average size of a free embryo, microns

При сравнительном анализе размеров эмбриона было установлено, что во второй экспериментальной группе они на 6,3 %, а в третьей на 11,03 % превышали показатели контроля.

Таким образом, увеличение уровня освещенности оказало положительное влияние на размер эмбриона.

На начальных этапах развития, на стадии ортонауплий, артемии быстро растут за счет резервов желтка. Науплии I личиночной стадии находятся на эндогенном питании и не способны потреблять корма, их пищеварительная система не функционирует, так как рот и анус еще закрыты.

Спустя 8–12 ч после первой линьки завершается науплиальный период и личинки артемий переходят в метанауплиальную стадию. У личинок I метанауплиальной стадии начинает функционировать пищеварительный тракт и появляется возможность отфильтровывать частицы размером 1–40 мкм.

В течение последующих 8–10 дней рачки проходят три следующие метанауплиальные стадии, характеризующиеся различной степенью сегментации тела. После пятой линьки метанауплиальный период заканчивается и начинается ювенальный с семью стадиями развития, сопровождающийся преобразованием антенн и развитием торакопод (грудных ножек).

После тринадцатой линьки начинается предвзрослый период, состоящий из пяти стадий развития. Этот период характеризуется формированием генитальных структур: вторая пара антенн претерпевает половую диффе-

ренциацию. У самцов развиваются крючковые хвататели, в то время как у самок антенны редуцируются в сенсорные придатки.

При длине рачка 6 мм и более уже можно различить будущих самцов и самок. После семнадцатой линьки завершается постэмбриональное развитие, рачки имеют все половые признаки.

Наблюдения за динамикой выклева науплий в искусственной среде в зависимости от освещенности приведены в табл. 1.

Из культивируемой артемии из групп с разным освещением через 8, 12, 18, 25, 30, 34, 38, 42, 48 ч отбирались образцы, которые фиксировались формалином и исследовались под микроскопом.

Индивидуальная масса только что вылупившихся науплий колебалась в пределах 0,01–0,023 мг (рис. 4), что согласуется с литературными данными [19].

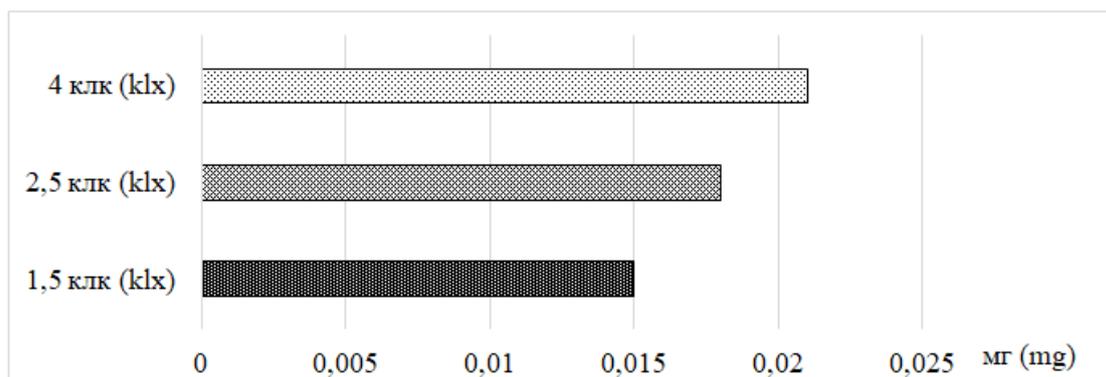


Рис. 4. Индивидуальная масса только что вылупившихся науплий в зависимости от освещенности

Fig. 4. Individual weight of newly hatched nauplii depending on illumination

Таблица 1

Table 1

Динамика выклева науплиусов в зависимости от уровня освещенности

Dynamics of nauplii hatching, depending on illumination level

Период наблюдения Observation period	I группа (контрольная) (освещенность 1,5 клк) Group I (control) Illumination 1,5 klx	II группа (экспериментальная) (освещенность 2,5 клк) Group II (experimental) Illumination 2,5 klx	III группа (экспериментальная) (освещенность 4 клк) Group III (experimental) Illumination 4 klx
Через 8 ч 8 hours later	Изменений не происходит No changes	Циста начинает трескаться. Доля таких цист 0,18–0,24 % The cyst begins cracking. The proportion of such cysts is 0.18–0.24 %	Цисты напитываются водой и раздуваются, активируется развитие эмбриона. Хорион у 0,24–0,28 % цист начинает трескаться

Период наблюдения Observation period	I группа (контрольная) (освещенность 1,5 клк) Group I (control) Illumination 1,5 klx	II группа (экспериментальная) (освещенность 2,5 клк) Group II (experimental) Illumination 2,5 klx	III группа (экспериментальная) (освещенность 4 клк) Group III (experimental) Illumination 4 klx
			Cysts are saturated with water and inflate; embryo development is activated. Chorion in 0.24–0.28 % of cysts begins to crack.
Через 12 ч 12 hours later	Изменений не происходит No changes	Хорион разрывается, появляются эмбрионы, которые все еще завернуты в инкубационную мембрану. В течение нескольких часов эмбрионы остаются сцепленными с оболочкой цисты. Доля таких форм составляет 12,7 % The chorion ruptures, leaving the embryos still wrapped in the incubation membrane. For several hours, the embryos remain linked to the cyst membrane. The proportion of such forms is 12.7 %	Оболочки цист продолжают растрескиваться, и эмбрион выходит из хориона. В течение определенного времени эмбрионы остаются сцепленными с оболочкой. Доля таких форм достигает 16,6 % Cysts continue to crack; the embryo leaves the chorion. For some time, the embryos are still linked to the shell. The proportion of such forms is 16.6 %
Через 18 ч 18 hours later	Хорион лопается Chorion ruptures	Часть особей (21,9 %) находятся на стадии «парашютика» Hatchling (21.9 %) is at a “parachute” stage	Часть особей (28,7 %) находятся на стадии «парашютика» Hatchling (28.7 %) is at a “parachute” stage
Через 25 ч 25 hours later	Хорионы лопаются, эмбрионы выходят из цисты, их доля составляет 1,8 % Chorions rupture, embryos leave the cyst. The proportion of such cysts is 1.8 %	Выклюнувшиеся из хориона личинки I стадии развития (прозрачные ортонауплии) составляют 33,1 %, в длину достигают 0,5 мм. Доля более развитых, свободно плавающих науплий составляет 7,6 % The larvae hatched from the chorion, 1 <sup>st</sup> stage of development (transparent orthonauplii), make up 33.1 %. Their length is up to 0.5 mm. The proportion of more developed, free-swimming nauplii is 7.6 %	Вылупившиеся из хориона личинки, завершившие эмбриональную стадию, составляют 38,1 %. Они прозрачные, их длина 0,5 мм. Более развитые, свободно плавающие науплии составляют 9,1 % The larvae hatched from the chorion, which completed the embryonic stage, account for 38.1 %. They are transparent, their length is 0.5 mm. More developed, free-swimming nauplii account for 9.1 %

Период наблюдения Observation period	I группа (контрольная) (освещенность 1,5 клк) Group I (control) Illumination 1,5 klx	II группа (экспериментальная) (освещенность 2,5 клк) Group II (experimental) Illumination 2,5 klx	III группа (экспериментальная) (освещенность 4 клк) Group III (experimental) Illumination 4 klx
Через 30 ч 30 hours later	Появились выклюнувшиеся науплии. На их долю приходится 24,8 % The proportion of hatched nauplii is 24.8 %	Доля выклюнувшихся науплий возросла до 52,7 %. Науплии имеют прозрачное тело, две антенны, усики по бокам головы. На голове расположен примитивный глаз, различающий свет от тени. Проявляется положительный фототаксис The proportion of hatched nauplii is 52.7 %. Their bodies are transparent; they have two antennae and antennules. On the head there is a primitive eye that distinguishes light from shadow. Positive phototaxis is observed	Доля вылупившихся науплий составляет 59,3 %. Они имеют небольшое продолговатое тело и две антенны, на голове расположен примитивный глаз. Проявляют положительный фототаксис The proportion of hatched nauplii is 59.3 %. They have a small elongated body and two antennae, there is a primitive eye on the head. Positive phototaxis is observed
Через 34 ч 34 hours later	Доля выклюнувшихся науплий составляет 36,2 % The proportion of hatched nauplii is 36.2 %	Доля выклюнувшихся науплий составляет 61,1 % The proportion of hatched nauplii is 61.1 %	Доля выклюнувшихся науплий составляет 69,4 % The proportion of hatched nauplii is 69.4 %
Через 38 ч 38 hours later	Доля выклюнувшихся науплий составляет 53,7 % The proportion of hatched nauplii is 53.7 %	Доля выклюнувшихся науплий составляет 68,5 % The proportion of hatched nauplii is 68.5 %	Доля выклюнувшихся науплий составляет 77,8 % The proportion of hatched nauplii is 77.8 %
Через 42 ч 42 hours later	Доля выклюнувшихся науплий составляет 68,2 % The proportion of hatched nauplii is 68.2 %	Доля выклюнувшихся науплий составляет 79,6 % The proportion of hatched nauplii is 79.6 %	Доля выклюнувшихся науплий составляет 82,4 % The proportion of hatched nauplii is 82.4 %
Через 48 ч 48 hours later	Итоговый выклев – 70,3 % Final hatch is 70.3 %	Итоговый выклев – 81,9 % Final hatch is 81.9 %	Итоговый выклев – 84,5 % Final hatch is 84.5 %

Необходимо отметить, что спустя 8 ч после начала инкубации в контрольной группе изменений не произошло. Во второй группе на яйцах начали появляться трещины. Количество треснувших яиц в пробах составило от 0,18 % до 0,24 %. В третьей группе отмечены первые цисты с треснувшим хорионом (рис. 5). Их количество составило 0,24–0,28 %. Раз-

ница между экспериментальными группами по количеству цист с треснувшим хорионом составила 33,3 %. Это говорит о том, что в небольшом количестве цист эмбриогенез завершился и начался процесс выхода науплий из хориона.

Через 12 ч после начала инкубации в контрольной группе изменений также не произо-

шло. В экспериментальных группах количество цист с треснувшим хорионом увеличилось и составило во второй группе 12,7 %, в третьей – 16,6 %.

Через 18 ч в контрольной группе цисты начинали лопаться. В экспериментальных группах процесс усилил свою интенсивность: доля особей на стадии «парашютика» во второй группе составила 21,7 %, в третьей – 28,7 % (рис. 6). Таким образом, количество цист с треснувшим хорионом в третьей группе было больше, чем во второй, на 32,3 %.

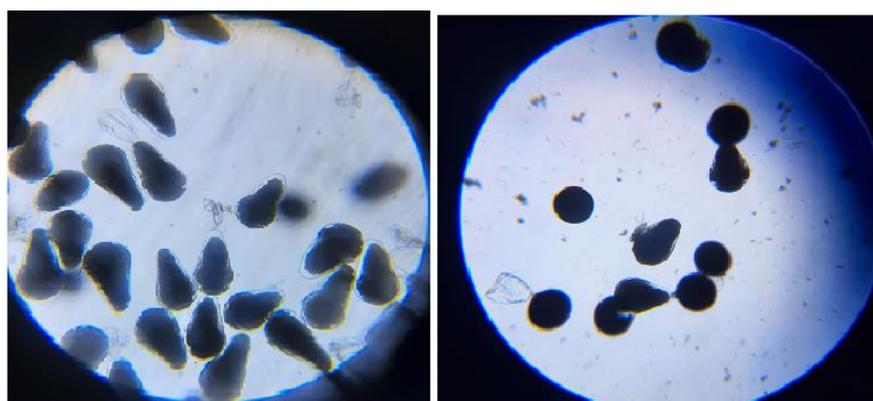
Через 25 ч после начала инкубации в кон-

трольной группе наблюдался процесс растрескивания хорионов (рис. 7), эмбрион появлялся из скорлупы в 1,8 % случаев. Во второй группе на долю выклюнувшихся науплий приходилось 33,1 %. Отмечены первые свободно плавающие науплии (7,6 %) (рис. 7, 8). В третьей группе эти показатели составили соответственно 38,1 % и 9,1 %. Таким образом, в обеих экспериментальных группах встречались вылупившиеся науплии, однако их количество было разным, что свидетельствует о влиянии интенсивности освещенности на скорость выклева науплий.



*Рис. 5.* Цисты с треснувшим хорионом и свободные эмбрионы

*Fig. 5.* Cysts with a cracked chorion and free embryos



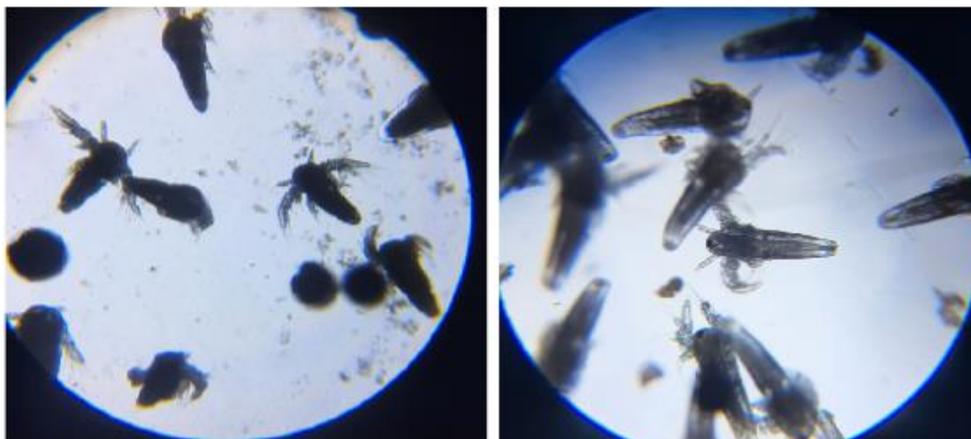
*Рис. 6.* Интактные и треснувшие цисты, стадия «парашютика»

*Fig. 6.* Intact and cracked cysts, “parachute” stage

Спустя 30 ч количество выклюнувшихся науплий в контрольной группе достигло 24,8 %, во второй группе – 52,7 % (в 2,7 раза больше, чем в контроле), в третьей – 59,3 % (почти в 3 раза больше, чем в контроле). Таким образом, через 30 ч после начала инкуба-

ции в экспериментальных группах отмечался массовый выход эмбрионов (рис. 7), при этом разница между второй и третьей группами составила 12,5 %.

Итоговый выклев науплий в зависимости от освещенности представлен на рис. 9.



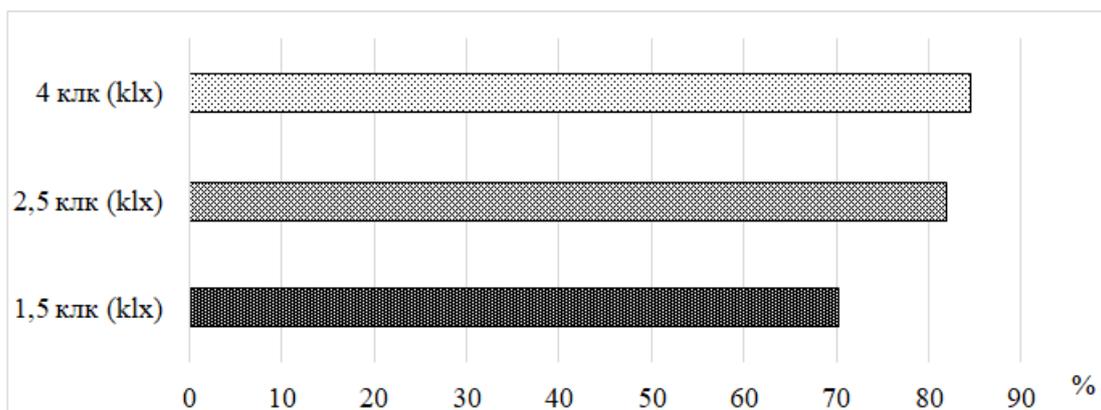
*Рис. 7.* Треснувшие хорионы и свободно плавающие науплии, массовый выклев науплий

*Fig. 7.* Cracked chorions and free-floating nauplii, mass nauplii hatch



*Рис. 8.* Науплии

*Fig. 8.* Nauplii



*Рис. 9.* Итоговый выклев науплий в зависимости от освещенности

*Fig. 9.* Final nauplii hatch depending on the illumination

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют об активирующем влиянии освещенности на динамику и интенсивность выклева, а также развитие артемии на начальных этапах. Наиболее выраженный эффект отмечался при освещенности 4 клк.

Наблюдение за артемиями в процессе их метаморфоза показало, что варьирование условий культивирования цист позволяет добиться различных результатов: от ускорения вылупления науплий до получения более развитых и крепких рачков.

Как показали результаты исследований, высокая интенсивность освещения не только повышает скорость выклева, но и достоверно увеличивает выход личинок, а также влияет на скорость метаморфоза в личиночном периоде.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что освещение является активирующим фактором для инкубации цист артемии и ее последующего культивирования. Установлено, что уровень освещенности приобретает наибольшее значение на заключительных стадиях эмбриогенеза и начальных этапах постэмбрионального развития. В эти периоды артемия наиболее чувствительна к световому воздействию.

Для получения максимального выхода науплий повышенную освещенность необходимо поддерживать на протяжении всего периода инкубации.

**Заключение.** В перечне стратегических направлений развития РФ отдельно отмечен переход к развитию экологически чистой аквакультуры. Развитие и совершенствование

биотехнологий культивирования гидробионтов в искусственно созданной экосистеме – это основное направление развития современной аквакультуры.

Важность выбранного нами направления исследований обусловлена тем, что артемия, в частности живые науплии, является признанным лидером в числе стартовых кормов для рыб и других гидробионтов в мировом рыбодовстве. Живые науплии – короткоживущий объект, поэтому их необходимо получать *in situ* в каждом из предприятий аквакультуры, занимающихся разведением и выращиванием рыбы, ракообразных или моллюсков. Поэтому технология культивирования артемии должна быть оптимизирована по всему спектру абиотических факторов, необходимых и достаточных для ее выращивания в искусственно созданной среде.

Наше внимание было сосредоточено на таком абиотическом факторе, как интенсивность освещения, который мы варьировали, стабилизируя при этом соленость, рН и температуру среды.

Результаты наших исследований показали, что интенсивность освещения оказывала влияние на эмбриогенез, стадии метаморфоза личинок и рост науплий артемии. В частности, было установлено, что для максимального проявления генетического потенциала продуктивности, реализующегося в количестве выклюнувшихся науплий, при культивировании артемии в аквакультуре важно на начальных этапах ее онтогенеза использовать режим освещенности 4 клк.

*Исследование выполнено при поддержке программы развития Саратовского государственного университета генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова «Приоритет – 2030».*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Романов В.В.

Сбор, планирование эксперимента, обработка материала: Шленкина Т.М., Фазилов Э.Б.У.

Статистическая обработка данных: Свешникова Е.В., Любомирова В.Н.

Анализ и интерпретация данных: Романова Е.М., Шленкина Т.М.

Написание и редактирование текста: Романова Е.М., Шленкина Т.М.

## Литература

1. Мухитова М.Э., Романова Е.М., Любомирова В.Н., Романов В.В., Шленкина Т.М., Шадыева Л.А. Проблемы культивирования стартовых живых кормов для аквакультуры. Международный научно-исследовательский журнал. 2017; 1 (55): 13–15.
2. Костромин Е.А. Влияние факторов среды (соленость, температура, освещение) на инкубацию *Artemia salina* в эксперименте. Известия Санкт-Петербургского государственного аграрного университета. Санкт-Петербург; 2016: 164–168.
3. Litvinenko L.I., Litvinenko A.I., Boyko E.G. Brine shrimp *Artemia* in Western Siberia lakes. Novosibirsk; 2016. 295.
4. Рожков А.Г. Артемия салина (*Artemia salina*), особенности и применение. Современные технологии в деятельности особо охраняемых природных территорий: материалы II Международной молодежной научно-практической конференции. Омск; 2020: 44–45.
5. Старовойтова Д.А., Бурмистрова О.С. Размеры цист популяций артемии разнотипных озер Кулундинской низменности. Известия АО РГО. 2017; 4 (47): 84–92.
6. Литвиненко Л.И. Жаброногие рачки рода *Artemia* Leach, 1819 в гипергалинных водоемах Западной Сибири (география, биоразнообразие, экология, биология и практическое использование): автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Пермь; 2009. 46.
7. Asem A., Rastegar-Pouyani N. Sexual dimorphism in *Artemia urmiana* Günther, 1899 (Anostraca: Artemiidae) from the Urmia Lake (West Azerbaijan, Iran). Journal of Animal and Veterinary Advances. 2007; 6 (12): 1409–1415.
8. Разова Л.Ф. Оценка биологических и репродуктивных особенностей артемии сибирских популяций: дис. ... канд. биол. наук. Тюмень; 2022. 172.
9. Романова Е.М., Романов В.В., Любомирова В.Н., Фазилев Э.Б. Факторы, регулирующие онтогенез *A. salina* и ее продуктивность при культивировании IN VITRO. Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2022; 3 (59): 148–153.
10. Романова Е.М., Романов В.В., Любомирова В.Н., Фазилев Э.Б.В. Технология обогащения ранних науплий *Артемии* и результативность их использования в качестве стартовых кормов. Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2022; 4 (60): 150–155.
11. Макаров А.В., Мишвелов А.В. Сведения о перспективах хозяйственного применения *Artemia salina* и продуктов ее жизнедеятельности. 2021; 19-2 (195): 85–86.
12. Mazhibaeva Zh.O., Barakbayev T.T., Shalgimbaeva G.M., Isbekov K.B., Asylbekova S.Zh., Fefelov V.V. Populations of *Artemia* crustaceans of Karabassky floods of Pribalkhashye. Vestnik of Astrakhan State Technical University. Series: Fishing Industry. 2021; 3: 47–54.
13. Садчиков А.П. Культивирование водных и наземных беспозвоночных (принципы и методы). Москва: Изд-во Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова: МАКС Пресс; 2009. 272.
14. Жигин А.В. Артемия – объект аквакультуры. Доклады ТСХА. 03–05 декабря 2019. Выпуск 292, часть IV. Москва: Российский государственный аграрный университет – МСХА им. К.А. Тимирязева; 2020: 277–281.
15. Руднева И.И., Залевская И.Н., Шайда В.Г., Щерба А.В., Завьялов А.В. Экологические особенности Артемии соленых озер Евпаторийской группы (Республика Крым). Экология водных беспозвоночных: тезисы Международной конференции, посвященной 110-летию со дня рождения Ф.Д. Мордухай-Болтовского. 09–13 ноября 2020. Борок; Ярославль; 2020: 70.
16. Тимошенко Ю.А. Характеристика морфологических показателей артемии из некоторых озер Крыма. Международный академический вестник. 2019; 5 (37): 5–8.
17. Мухитова М.Э., Романова Е.М., Любомирова В.Н., Шленкина Т.М. Оценка синхронности метаморфоза *Artemia salina* в лабораторных условиях. Аграрная наука и образование на современном этапе развития: опыт, проблемы и пути их решения: материалы VIII Международной научно-практической конференции. Ульяновск; 2017: 155–158.
18. Мухитова М.Э., Романова Е.М. Технологические особенности выращивания живых кормов для аквакультуры. Современные научные исследования и разработки. 2017; 2 (10): 363–364.
19. Бельх О.А., Розанов С.Е. Особенности выращивания живого корма *Artemia salina* в аквакультуре. Известия Байкальского государственного университета. 2021; 31 (3): 400–406.

**Авторский коллектив**

**Шленкина Татьяна Матвеевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии, экологии, паразитологии, водных биоресурсов и аквакультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина». 432017, Россия, г. Ульяновск, б-р Новый Венец, 1; e-mail: t-shlenkina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1862-0809>.

**Романова Елена Михайловна** – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биологии, экологии, паразитологии, водных биоресурсов и аквакультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина». 432017, Россия, г. Ульяновск, б-р Новый Венец, 1; e-mail: vvr-emr@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7722-385X>.

**Романов Василий Васильевич** – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой информатики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина». 432017, Россия, г. Ульяновск, б-р Новый Венец, 1; e-mail: emr@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2984-8641>.

**Фазилев Элёр Бекмур угли** – аспирант кафедры биологии, экологии, паразитологии, водных биоресурсов и аквакультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина». 432017, Россия, г. Ульяновск, б-р Новый Венец, 1; e-mail: elyorfozilov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2502-1049>.

**Любомирова Васелина Николаевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии, экологии, паразитологии, водных биоресурсов и аквакультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина». 432017, Россия, г. Ульяновск, б-р Новый Венец, 1; e-mail: nvaselina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2365-6339>.

**Свешникова Елена Васильевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии, экологии, паразитологии, водных биоресурсов и аквакультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина». 432017, Россия, г. Ульяновск, б-р Новый Венец, 1; e-mail: sveshnikovae@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3184-1462>.

**Образец цитирования**

Шленкина Т.М., Романова Е.М., Романов В.В., Фазилев Э.Б.У., Любомирова В.Н., Свешникова Е.В. Влияние света разной интенсивности на рост и развитие артемии (*artemia salina*) в искусственной экосистеме. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 166–180. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-166-180.

## EFFECT OF DIFFERENT LIGHT INTENSITIES ON GROWTH AND DEVELOPMENT OF ARTEMIA (*ARTEMIA SALINA*) IN AN ARTIFICIAL ECOSYSTEM

T.M. Shlenkina, E.M. Romanova, V.V. Romanov, E.B.U. Fazilov,  
V.N. Lyubomirova, E.V. Svshnikova

Ulyanovsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin, Ulyanovsk, Russia

*Artemia nauplii* are the best initial food for most fish larvae. Feeder fish, *Artemia nauplii*, contain the ingredients necessary for the survival of aquatic organisms during critical periods of early postembryonic ontogenesis. Thus, it is important to improve the biotechnology of *Artemia* cultivation in artificial ecosystems.

*Materials and Methods.* In the course of the study, various illumination modes were used, namely, 1.5; 2.5 and 4 klx to determine the most effective one.

*Results.* Various illumination modes affect *Artemia* development in different ways. The most effective illumination mode at the stage of embryonic development and the initial stages of postembryonic ontogenesis was 4 klx.

**Key words:** artificially created ecosystem, aquaculture, artemia, growth environment, illumination mode.

The study is supported by the development program of Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov "Priority – 2030".

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

### Author contributions

Research concept and design: Romanov V.V.

Experimental design, data collection and planning: Shlenkina T.M., Fazilov E.B.U.

Statistical data processing: Sveshnikova E.V., Lyubomirova V.N.

Data analysis and interpretation: Romanova E.M., Shlenkina T.M.

Text writing and editing: Romanova E.M., Shlenkina T.M.

### References

1. Mukhitova M.E., Romanova E.M., Lyubomirova V.N., Romanov V.V., Shlenkina T.M., Shadyeva L.A. Problemy kul'tivirovaniya startovykh zhivyykh kormov dlya akvakul'tury [Problems of cultivation of live food for fish larvae in aquaculture]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2017; 1 (55): 13–15 (in Russian).
2. Kostromin E.A. Vliyaniye faktorov sredy (solenost', temperatura, osveshcheniye) na inkubatsiyu Artemia salina v eksperimente [Influence of environmental factors (salinity, temperature, lighting) on Artemia salina incubation in the experiment]. *Izvestiya Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. St. Petersburg; 2016: 164–168 (in Russian).
3. Litvinenko L.I., Litvinenko A.I., Boyko E.G. *Brine shrimp Artemia in Western Siberia lakes*. Novosibirsk; 2016. 295.
4. Rozhkov A.G. Artemiya salina (Artemia salina), osobennosti i primeneniye [Artemia salina: Characteristics and use]. *Sovremennyye tekhnologii v deyatel'nosti osobo okhranyaemykh prirodnykh territoriy: materialy II Mezhdunarodnoy molodezhnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Modern Technologies in Specially Protected Natural Areas: Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Youth Research-to-Practice Conference]. Omsk; 2020: 44–45 (in Russian).
5. Starovoytova D.A., Burmistrova O.S. Razmery tsist populyatsiy artemii raznotipnykh ozer Kulundinskoy nizmennosti [Sizes of Artemia cysts in different lakes of the Kulunda Lowland]. *Izvestiya AORGO*. 2017; 4 (47): 84–92 (in Russian).
6. Litvinenko L.I. *Zhabronogie rachki roda Artemia Leach, 1819 v gipergalinnykh vodoemakh Zapadnoy Sibiri (geografiya, bioraznoobrazie, ekologiya, biologiya i prakticheskoe ispol'zovanie)* [The genus Artemia Leach, 1819 in hypersaline waters of Western Siberia (geography, biodiversity, ecology, biology and practical use)]: avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. Perm'; 2009. 46 (in Russian).
7. Asem A., Rastegar-Pouyani N. Sexual dimorphism in *Artemia urmiana* Günther, 1899 (Anostraca: Artemiidae) from the Urmia Lake (West Azerbaijan, Iran). *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 2007; 6 (12): 1409–1415.
8. Razova L.F. *Otsenka biologicheskikh i reproduktivnykh osobennostey artemii sibirskikh populyatsiy* [Evaluation of biological and reproductive characteristics of Siberian Artemia]: dis. ... kand. biol. nauk. Tyumen'; 2022. 172 (in Russian).
9. Romanova E.M., Romanov V.V., Lyubomirova V.N., Fazilov E.B. Faktory, reguliruyushchie ontogenez A. salina i ee produktivnost' pri kul'tivirovanii IN VITRO [Factors regulating ontogenesis of A. salina and its productivity in case of IN VITRO cultivation]. *Vestnik Ul'yanovskoy gosudarstvennoy sel'skokhozyaystvennoy akademii*. 2022; 3 (59): 148–153 (in Russian).
10. Romanova E.M., Romanov V.V., Lyubomirova V.N., Fazilov E.B.U. Tekhnologiya obogashcheniya ran-nikh naupliy Artemii i rezul'tativnost' ikh ispol'zovaniya v kachestve startovykh kormov [Technology of enrichment of young Artemia nauplii and effectivity of their usage as initial food]. *Vestnik Ul'yanovskoy gosudarstvennoy sel'skokhozyaystvennoy akademii*. 2022; 4 (60): 150–155 (in Russian).
11. Makarov A.V., Mishvelov A.V. *Svedeniya o perspektivakh khozyaystvennogo primeneniya Artemia salina i produktov ee zhiznedeyatel'nosti* [Information about the prospects for the economic use of Artemia salina and its metabolic products]. 2021; 19-2 (195): 85–86 (in Russian).
12. Mazhibayeva Zh.O., Barakbayev T.T., Shalgimbaeva G.M., Isbekov K.B., Asylbekova S.Zh., Fefelov V.V. Populations of *Artemia* crustaceans of Karabassky floods of Pribalkhashye. *Vestnik of Astrakhan State Technical University. Series: Fishing Industry*. 2021; 3: 47–54.

13. Sadchikov A.P. *Kul'tivirovanie vodnykh i nazemnykh bespozvonochnykh (printsipy i metody)* [Cultivation of aquatic and terrestrial invertebrates (principles and methods)]. Moscow: Izd-vo Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta im. M.V. Lomonosova: MAKS Press; 2009. 272 (in Russian).
14. Zhigin A.V. Artemiya – ob"ekt akvakul'tury [Artemia as an aquacultural object]. *Doklady TSKhA*. 03–05 dekabrya 2019. Vypusk 292, chast' IV [Reports from Timiryazev Agricultural Academy. December 3-5, 2019. Issue 292, Volume 4]. Moscow: Rossiyskiy gosudarstvennyy agrarnyy universitet – MSKhA im. K.A. Timiryazeva; 2020: 277–281 (in Russian).
15. Rudneva I.I., Zalevskaya I.N., Shayda V.G., Shcherba A.V., Zav'yalov A.V. Ekologicheskie osobennosti Artemii solenykh ozer Evpatoriyskoy gruppy (Respublika Krym) [Ecological characteristics of salt-lake Artemia, Evpatoria group (Republic of Crimea)]. *Ekologiya vodnykh bespozvonochnykh: tezisy Mezhdunarodnoy konferentsii, posvyashchennoy 110-letiyu so dnya rozhdeniya F.D. Mordukhai-Boltovskogo*. 09–13 noyabrya 2020 [Ecology of Aquatic Invertebrates: Proceedings of the International Conference dedicated to the 110<sup>th</sup> Anniversary of F.D. Mordukhai-Boltovsky.]. Borok; Yaroslavl'; 2020: 70 (in Russian).
16. Timoshenko Yu.A. Kharakteristika morfologicheskikh pokazateley artemii iz nekotorykh ozer Kryma [Morphological parameters of artemia found in some Crimean lakes]. *Mezhdunarodnyy akademicheskyy vestnik*. 2019; 5 (37): 5–8 (in Russian).
17. Mukhitova M.E., Romanova E.M., Lyubomirova V.N., Shlenkina T.M. Otsenka sinkhronnosti metamorfoza Artemia salina v laboratornykh usloviyakh [Evaluation of synchrony of Artemia salina metamorphosis under laboratory conditions]. *Agrarnaya nauka i obrazovanie na sovremennom etape razvitiya: opyt, problemy i puti ikh resheniya: materialy VIII Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Modern Agrarian Science and Education: Experience, and Challenges: Proceedings of the 8<sup>th</sup> International Research-to-Practice Conference]. Ulyanovsk; 2017: 155–158 (in Russian).
18. Mukhitova M.E., Romanova E.M. Tekhnologicheskie osobennosti vyrashchivaniya zhivyykh kormov dlya akvakul'tury [Technological characteristics of growing live food for aquaculture]. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i razrabotki*. 2017; 2 (10): 363–364 (in Russian).
19. Belykh O.A., Rozanov S.E. Osobennosti vyrashchivaniya zhivogo korma Artemia salina v akvakul'ture [Features of growing live food Artemia salina in aquaculture]. *Izvestiya Baykal'skogo gosudarstvennogo universiteta*. 2021; 31 (3): 400–406 (in Russian).

*Received February 16, 2023; accepted April 25, 2023.*

### Information about the authors

**Shlenkina Tat'yana Matveevna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biology, Ecology, Parasitology, Aquatic Bioresources and Aquaculture, Ulyanovsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin. 432017, Russia, Ulyanovsk, Novyy Venets Blvd., 1; e-mail: t-shlenkina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1862-0809>.

**Romanova Elena Mikhaylovna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Biology, Ecology, Parasitology, Aquatic Bioresources and Aquaculture, Ulyanovsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin. 432017, Russia, Ulyanovsk, Novyy Venets Blvd., 1; e-mail: vvr-emr@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7722-385X>.

**Romanov Vasilij Vasil'evich**, Candidate of Sciences (Engineering), Associate Professor, Head of the Chair of Informatics, Ulyanovsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin. 432017, Russia, Ulyanovsk, Novyy Venets Blvd., 1; e-mail: emr@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2984-8641>.

**Fazilov Eler Beknur ugli**, Post-graduate Student, Department of Biology, Ecology, Parasitology, Aquatic Bioresources and Aquaculture, Ulyanovsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin. 432017, Russia, Ulyanovsk, Novyy Venets Blvd., 1; e-mail: elyorfozilov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2502-1049>.

**Lyubomirova Vaselina Nikolaevna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biology, Ecology, Parasitology, Aquatic Bioresources and Aquaculture, Ulyanovsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin. 432017, Russia, Ulyanovsk, Novyy Venets Blvd., 1; e-mail: nvaselina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2365-6339>.

**Sveshnikova Elena Vasil'evna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biology, Ecology, Parasitology, Aquatic Bioresources and Aquaculture, Ulyanovsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin. 432017, Russia, Ulyanovsk, b-r Novy Venets, 1; e-mail: sveshnikovae@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3184-1462>.

**For citation**

Shlenkina T.M., Romanova E.M., Romanov V.V., Fazilov E.B.U., Lyubomirova V.N., Sveshnikova E.V. Vliyaniye sveta raznoy intensivnosti na rost i razvitiye artemii (artemia salina) v iskusstvennoy ekosisteme [Effect of different light intensities on growth and development of Artemia (artemia salina) in an artificial ecosystem]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 2: 166–180. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-166-180 (in Russian).

УДК 574.24

DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-181-194

## ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРЭСНОВОДНЫХ РАЧКОВ *CERIODAPHNIA DUBIA* RICHARD, 1894

Е.М. Фомичева, Л.И. Савина

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»,  
г. Ярославль, Россия

*В последнее время в связи с активным развитием фармацевтической промышленности возникла острая проблема загрязнения окружающей среды синтетическими биологически активными соединениями. Одним из наиболее часто встречаемых фармакофоров в лекарственных средствах является бензимидазольный цикл. Содержащие его вещества уже в микроколичествах способны оказывать токсическое действие на живые системы. К тому же, являясь чужеродными для природы, они не включаются в метаболические процессы и долгое время не подвергаются разложению. Оценка токсичности производных бензимидазола, ее стабильности в водной среде, влияния бензимидазолов на биологические параметры позволит спрогнозировать возможные изменения популяционных показателей цериодафний и других гидробионтов.*

*Цель работы – оценка токсичности производных бензимидазола и их влияния на выживаемость и плодовитость пресноводных рачков *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894.*

*Материалы и методы. В острых и хронических экспериментах определены стандартные для токсикологических исследований показатели: медианные летальные концентрации ( $LC_{50}$ ), продолжительность жизни рачков, общая численность потомства, число пометов на одну самку, среднее время отрождения молоди. Стабильность токсичности производных бензимидазола установлена по показателю летальности рачков на протяжении 30-суточной экспозиции.*

*Результаты. Проведена оценка токсичности бензимидазола и его семи производных для цериодафний по показателю медианной летальной концентрации за 48 ч в зависимости от их строения. Наибольшая токсичность отмечена для 2-(трифторметил)-5-бром-1H-бензимидазола ( $LC_{50}$  2,4 мг/л), наименьшая – для 2-метил-1H-бензимидазола ( $LC_{50}$  109,7 мг/л). Показано, что длительное воздействие калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты ( $LC_{50}$  69,18 мг/л) на протяжении 38 сут экспозиции в концентрации 20 мг/л в хроническом эксперименте не приводит к статистически значимому изменению показателей выживаемости и плодовитости цериодафний. Выявлены низкие значения стабильности токсичности калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты и остаточной токсичности продуктов ее распада.*

*Выводы. Токсикологическая оценка производных бензимидазола показала зависимость степени их токсичности от особенностей строения.*

**Ключевые слова:** бензимидазол, производные бензимидазола, токсичность, стабильность токсичности, цериодафнии, плодовитость, численность потомства.

**Введение.** Продукты фармацевтических предприятий являются широко встречаемыми в природе ксенобиотиками [1]. Они выпускаются десятками тысяч тонн и, попадая в окружающую среду, не разрушаются в течение длительного времени и нарушают процессы самоочищения почв и водоемов [2, 3]. Даже небольшие количества биологически активных веществ, с учетом их персистентности и комбинированного действия, могут приводить к существенным изменениям как на уровне популяции, так и на уровне биоценозов.

В состав многих лекарственных препаратов входят производные бензимидазола [4]. Это обусловлено широким спектром их биологической активности. Они находят применение в медицине, фармацевтике, ветеринарии, сельском хозяйстве [5–15]. Особенно часто соединения этого класса гетероциклов используются в качестве антимикробных средств. Появление резистентных к ним организмов вызывает необходимость синтеза их новых производных [16, 17].

Таким образом, существует необходимость в изучении влияния производных бензимидазола на жизненные функции организма, что позволит прогнозировать появление биологических и экологических рисков при попадании этих соединений в окружающую среду.

**Цель исследования.** Оценка токсичности производных бензимидазола и их влияния на выживаемость и плодовитость пресноводных рачков *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894.

**Материалы и методы.** Исследования проводили согласно стандартным методикам на синхронизированной культуре *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894. Культивирование и эксперименты на рачках выполняли в контролируемых условиях в климатостате при температуре воздуха +22...+24 °С с фотопериодом 16 ч освещения и 8 ч темноты.

В качестве токсикантов использовали 1Н-бензимидазол и его производные: 2-метил-1Н-бензимидазол, 2-(трифторметил)-1Н-бензимидазол, 5,6-диметил-1Н-бензимидазол, 5,6-диметил-7-нитро-1Н-бензимидазол, 2-(трифторметил)-5-бром-1Н-бензимидазол, 5,6-диметил-1Н-бензимидазол-7-амин, калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты. Из исследуемых соединений только калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты хорошо растворима в воде. Все остальные бензимидазолы растворялись в воде только в присутствии диметилсульфоксида (ДМСО). ДМСО, согласно литературным данным, относится к веществам, малотоксичным для животных. Однако есть данные об усилении токсичности растворимых веществ при его использовании [18]. Во всех сериях экспериментов по определению острой токсичности веществ использовали дополнительный контроль: отстоянная аэрированная вода + ДМСО. В дальнейших исследованиях хронического действия и стабильности токсичности применяли только калиевую соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты.

Определение острой и хронической токсичности производных бензимидазола проводили в соответствии со стандартной методикой (Методика определения токсичности воды и водных вытяжек из почв, осадков сточных вод, отходов по смертности и изменению

плодовитости цериодафний. Федеральный реестр (ФР). ФР.1.39.2007.03221. 2007). Для выявления острой токсичности проводили определение медианных летальных концентраций ( $LC_{50}$ ) за 24 и 48 ч в зависимости от целей эксперимента. Использовали по три повторности для контрольной и опытной групп, в каждой повторности по 10 особей. Для выявления хронического токсического действия использовали концентрацию 20 мг/л, что составляет 0,3 от  $LC_{50}$  за 48 ч. Рачков в возрасте не более 24 ч по одному помещали в стеклянные емкости с 15 мл исследуемого раствора. Применяли три повторности по 7 самок на каждую. Один раз в двое суток проводили учет смертности и родившейся молоди в опыте и контроле, пересадку выживших самок в свежеприготовленный раствор токсиканта (опыт) и отстоянную аэрированную воду (контроль). Хронические испытания проводили до последней выжившей цериодафнии (38 сут). Кормление рачков производили суспензией дрожжей и зеленых протококковых водорослей *Chlorella sp.* Показателями токсического действия служили смертность, изменение продолжительности жизни и плодовитости рачков по сравнению с контролем.

Для оценки стабильности токсичности вещества и продуктов его распада проводили токсикологическое исследование согласно стандартной методике (Методические указания по разработке нормативов качества воды водных объектов рыбохозяйственного значения, в том числе нормативов предельно допустимых концентраций вредных веществ в водах водных объектов рыбохозяйственного значения (утв. Приказом Федерального агентства по рыболовству от 04.08.2009 № 695)). В исследовании использовали одну концентрацию вещества  $LC_{50}$  за 24 ч. Раствор с данной концентрацией по 100 мл вносили в стеклянные колбы. Каждый вариант соответствовал постановке эксперимента в определенный день исследований. Далее на исходные, 3, 5, 7, 10, 15, 20-е и 30-е сут от начала эксперимента в соответствующие емкости вносили по 10 односуточных цериодафний. Перед каждым внесением цериодафний емкость с раствором тщательно перемешивали. Через 24 ч после внесения учитывали число погибших особей.

Опыты проводили в 3-кратной повторности. Каждому опыту соответствовал контроль.

Статистическую значимость различий в значениях контрольных и опытных вариантов оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U test). Уровень значимости для всех видов сравнения принимали равным 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

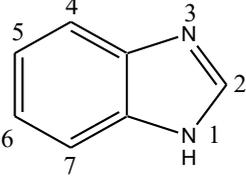
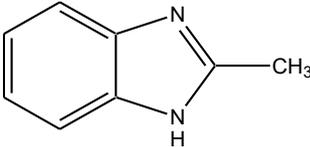
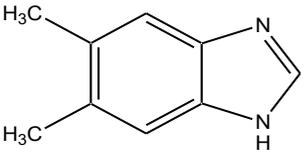
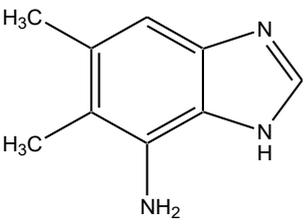
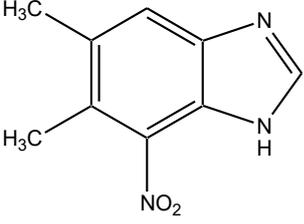
**Результаты и обсуждение.** В результате определения медианной летальной концентрации ( $LC_{50-48}$ ) отмечена разная токсичность

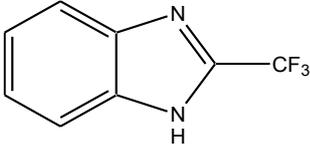
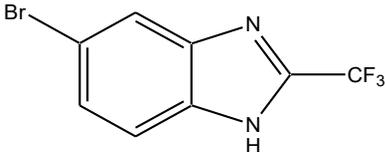
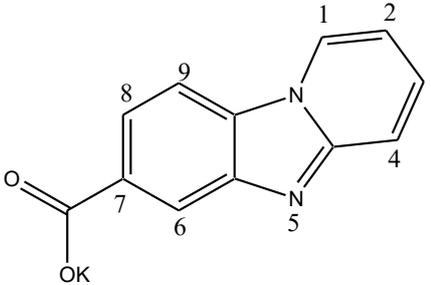
производных бензимидазола для периодафний (табл. 1, рис. 1). Выявлено наличие зависимости уровня проявления токсического эффекта от строения исследуемых гетероциклов.

Введение заместителей в молекулу органического вещества, как правило, способствует изменению его физико-химических свойств, реакционной способности, процессов превращения в организме, а соответственно, и изменению степени проявления токсического эффекта.

Таблица 1  
Table 1

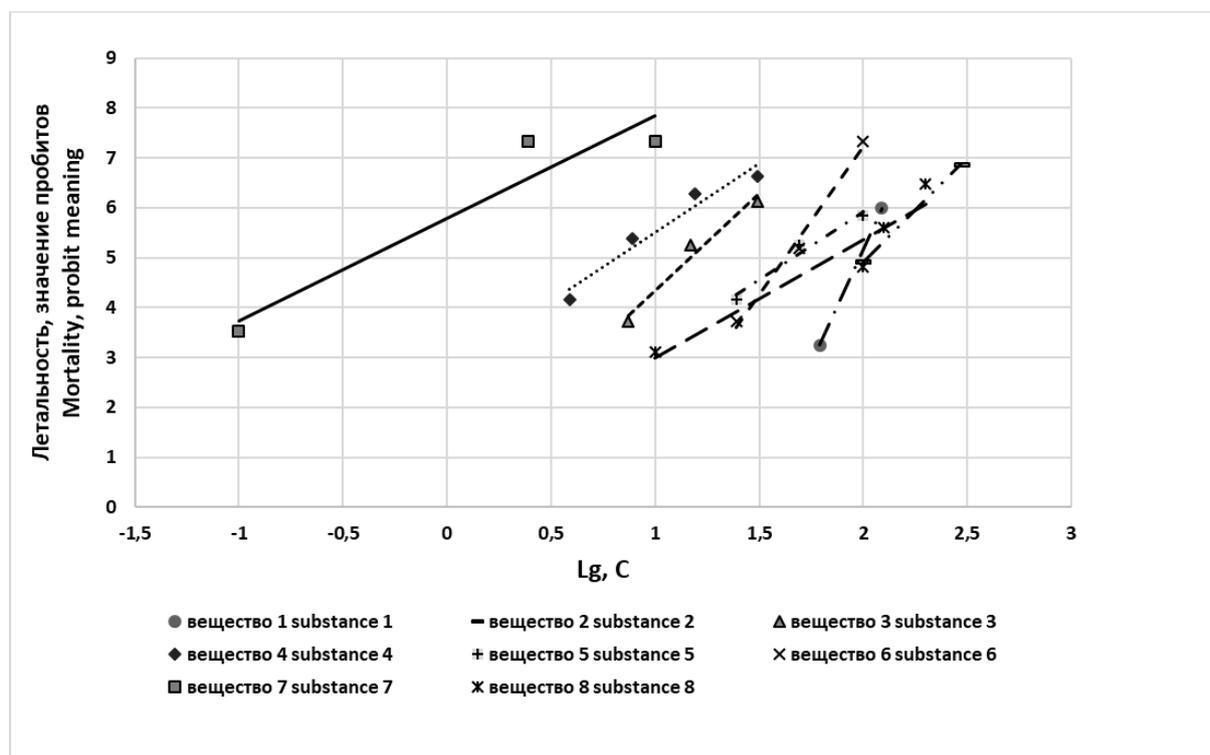
Значение медианной летальной концентрации ( $LC_{50-48}$ ) для исследуемых веществ  
Median lethal concentration ( $LC_{50-48}$ ) values for the test substances

№ соединения № subst.	Исследуемое вещество Test substance	Формула Formula	Значение $LC_{50-48}$ , мг/л $LC_{50-48}$ value, mg/l
1	1H-бензимидазол 1H-benzimidazole		102,3
2	2-метил-1H-бензимидазол 2-methyl-1H-benzimidazole		109,7
3	5,6-диметил-1H-бензимидазол 5,6-dimethyl-1H-benzimidazole		14,45
4	5,6-диметил-1H-бензимидазол-7-амин 5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-7-amine		46,03
5	5,6-диметил-7-нитро-1H-бензимидазол 5,6-dimethyl-7-nitro-1H-benzimidazole		6,46

№ соединения № subst.	Исследуемое вещество Test substance	Формула Formula	Значение LC <sub>50-48</sub> , мг/л LC <sub>50-48</sub> value, mg/l
6	2-(трифторметил)-1H-бензимидазол 2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole		41,69
7	2-(трифторметил)-5-бром-1H-бензимидазол 5-bromo-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole		2,4
8	калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты Potassium pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylate		69,18

Как видно из данных табл. 1, наличие заместителей различной электронной природы и их расположение в бензимидазоле по-разному влияли на острую токсичность веществ. Введение двух метильных групп в молекулу гетероцикла (соед. 3) приводило к увеличению в 7 раз токсичности данного вещества по сравнению с 1H-бензимидазолом (1). Присутствие одного метильного заместителя в положении 2 гетероцикла (2) делало его наименее токсичным из всех исследуемых соединений. Наличие аминогруппы (4) в 5,6-диметил-1H-бензимидазоле значительно увеличивало значение LC<sub>50-48</sub>, в то время как присутствие нитрогруппы (5) усиливало более чем в 2 раза токсичность вещества по сравнению с 5,6-диметил-1H-бензимидазолом (3) и почти в 16 раз относительно незамещенного бензимидазола (1).

Большая токсичность нитропроизводного вещества (5) хорошо согласовывалась с литературными данными [19]. Замещение всех атомов водорода в метильной группе 2-метил-1H-бензимидазола (2) на фтор (6) почти в 3 раза усиливало токсичность по сравнению с веществом (2). Присоединение к 2-(трифторметил)-1H-бензимидазолу (6) атома брома в положение 5 гетероцикла также приводило к усилению токсичности. Так, 2-(трифторметил)-5-бром-1H-бензимидазол (7) являлся наиболее токсичным из исследованных веществ. Введение галогенов в молекулу является широко используемым приемом для увеличения биологической активности соединения [20]. Калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты имела наиболее низкое значение токсичности среди исследуемых веществ.



**Рис. 1.** Линейная зависимость летальности цериодафний от логарифма концентрации исследуемого вещества (вещество 1 – 1Н-бензимидазол, вещество 2 – 2-метил-1Н-бензимидазол, вещество 3 – 5,6-диметил-1Н-бензимидазол, вещество 4 – 5,6-диметил-1Н-бензимидазол-7-амин, вещество 5 – 5,6-диметил-7-нитро-1Н-бензимидазол, вещество 6 – 2-(трифторметил)-1Н-бензимидазол, вещество 7 – (трифторметил)-5-бром-1Н-бензимидазол, вещество 8 – калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты)

**Fig. 1.** Linear dependence of ceriodaphnia lethality on the logarithm of the test substance concentration (substance 1 – 1H-benzimidazole, substance 2 – 2-methyl-1H-benzimidazole, substance 3 – 5,6-dimethyl-1H-benzimidazole, substance 4 – 5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-7-amine, substance 5 – 5,6-dimethyl-7-nitro-1H-benzimidazole, substance 6 – 2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole, substance 7 – 5-bromo-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole, substance 8 – potassium pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylate)

Таким образом, 1Н-бензимидазол, 2-метил-1Н-бензимидазол и калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты, согласно классификации веществ по острой токсичности для гидробионтов [21], относятся к малотоксичным соединениям; 5,6-диметил-1Н-бензимидазол, 5,6-диметил-1Н-бензимидазол-7-амин, 5,6-диметил-7-нитро-1Н-бензимидазол, 2-(трифторметил)-1Н-бензимидазол – к среднетоксичным; 2-(трифторметил)-5-бром-1Н-бензимидазол – к обладающим высокой степенью токсичности.

Несмотря на относительную генетическую однородность особей цериодафний синхронизированной культуры степень проявления токсического эффекта в группе может отличаться. При анализе линейной зависимости

«доза-эффект» в исследуемой подгруппе тест-объектов отражается соотношение гиперреактивных (чувствительных) и гипореактивных (резистентных) особей. При наличии пологой зависимости «доза-эффект» вещества считаются наиболее опасными для особей, обладающих гиперчувствительностью к токсиканту. В случае с высокой крутизной зависимости вещества считаются более опасными для всей популяции в силу того, что даже незначительное увеличение концентрации может привести к развитию эффекта у большей части особей [22]. Таким образом, можно предположить, что 2-(трифторметил)-5-бром-1Н-бензимидазол, 5,6-диметил-1Н-бензимидазол-7-амин и калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты будут наиболее

опасны для особей с высокой чувствительностью к токсиканту. Для всей популяции будут наиболее опасны 1Н-бензимидазол, 2-метил-1Н-бензимидазол и 2-(трифторметил)-1Н-бензимидазол, которые поражают большую часть особей.

Токсическое действие бензимидазолов связано с их способностью приводить к увеличению проницаемости мембран, возрастанию сродства к рецепторным белкам, нарушению процессов утилизации питательных веществ [2, 23]. Бензимидазолы применяются как противоопухолевые средства за счет их способности приводить к разрыву нитей ДНК либо выступать интеркаляторами [24].

С учетом того, что только калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты обладает относительно низкой токсичностью, хорошо растворима в воде и тем самым представляет наибольшую опасность для гидробионтов при поступлении в водный объект, ее использовали для проведения дальнейших исследований.

Хронические пожизненные испытания на

цериодафниях позволяют выявить влияние токсиканта на выживаемость, продолжительность жизни, плодовитость рачков, что является важным индикатором возможных популяционных изменений. По показателю выживаемости и средней продолжительности жизни статистически значимых отличий от контрольной группы не выявлено ( $p=0,84$ ) (табл. 2). В контроле минимальная продолжительность жизни составила 3 сут, максимальная – 38, в опыте – 3 и 31 сут соответственно.

Для выявления влияния калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты на репродуктивную функцию рачков рассчитывались следующие показатели: общая численность потомства, среднее число родившейся молоди на одну самку, среднее число пометов на одну самку, среднее время отрождения молоди, среднее число молоди в помете (табл. 2).

Общая динамика рождаемости в опыте и контроле имела сходный характер, хотя несколько сдвигались пики численности потомства (рис. 2).

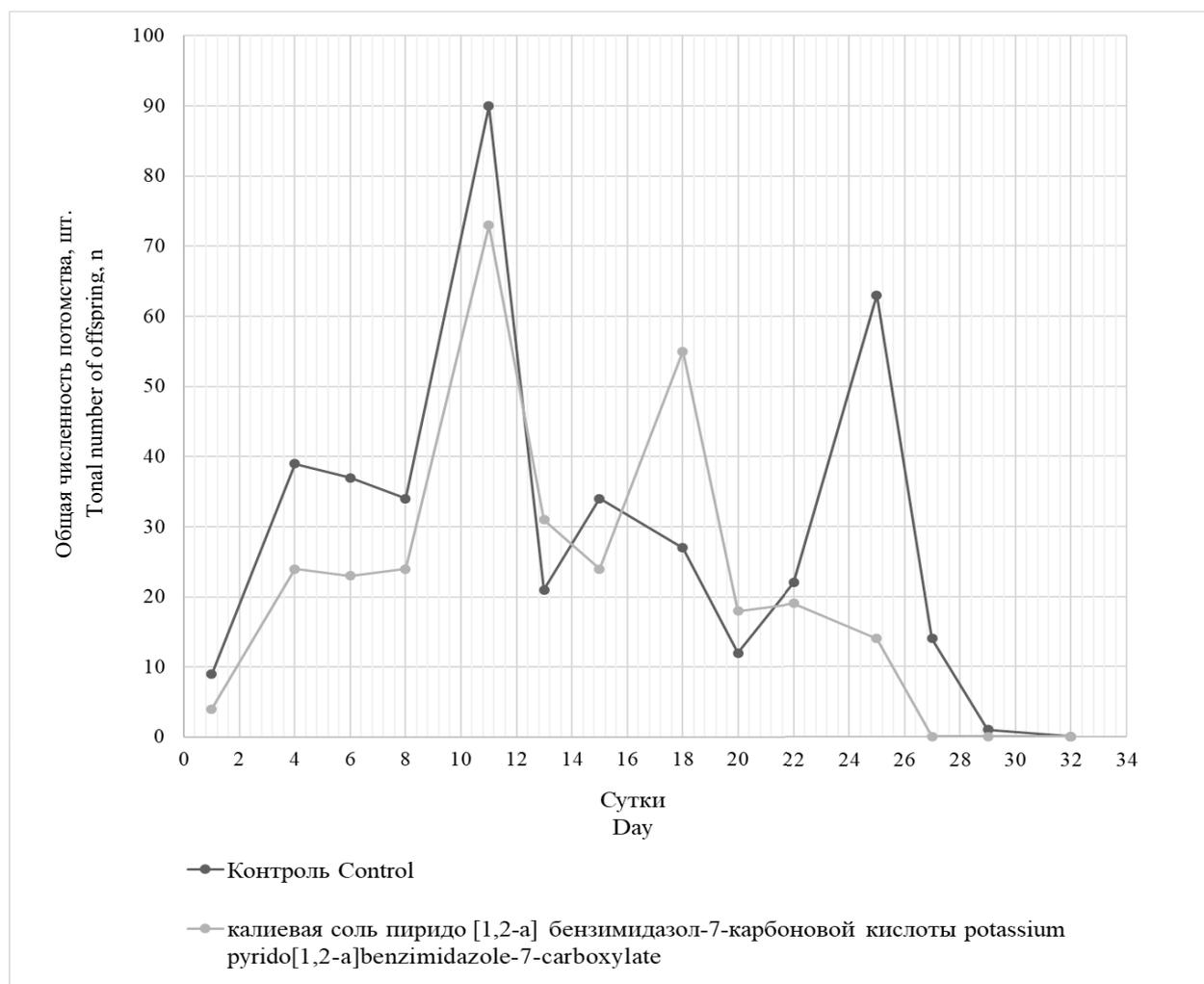
Таблица 2

Table 2

**Изменение показателей плодовитости цериодафний в хроническом токсикологическом эксперименте с калиевой солью пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты**

**Changes in fertility rates of ceriodaphnia in a chronic toxicological experiment with potassium pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylate**

Показатель Parameter	Контрольная группа (n=21) Control group (n=21)	Экспериментальная группа (n=21) Experimental group (n=21)
Средняя продолжительность жизни самки, сут Average lifespan, days	23,7±1,4	24,04±1,94
Общая численность потомства, шт. Total number of offspring, n	407	322
Среднее число родившейся молоди на одну самку, шт. Average number of offspring born per female, n	19,38±3,12	17,35±1,88
Среднее число пометов на одну самку, шт. Average number of litters per female, n	5,95±0,52	5,57±0,66
Среднее время отрождения молоди, сут Average hatching time, days	3,19±0,44	3,09±0,34
Среднее число особей в помете, шт. Average litter size, n	2,47±0,28	2,29±0,26



**Рис. 2.** Динамика общей численности потомства *Ceriodaphnia dubia* в хроническом эксперименте при действии калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты

**Fig. 2.** Dynamics of the total number of *Ceriodaphnia dubia* offspring in a chronic experiment under potassium pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylate

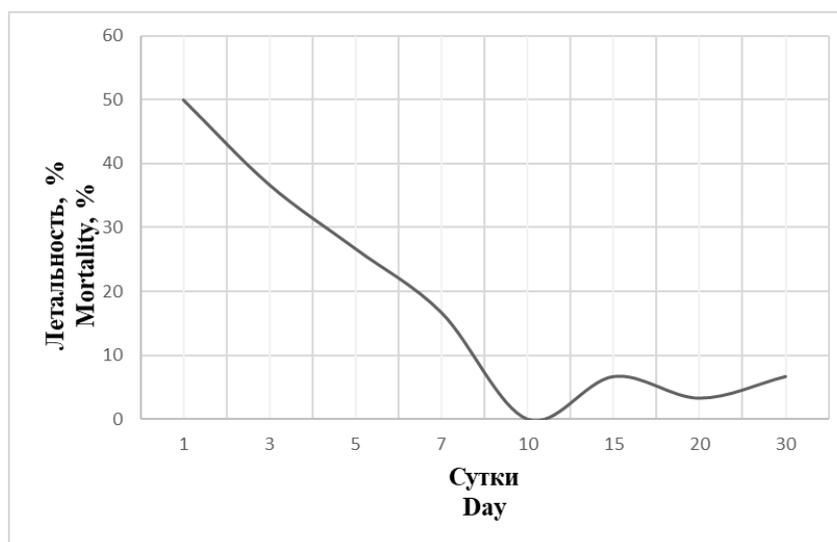
Статистически значимых отличий в плодовитости цериодафний при действии калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты не выявлено. Несмотря на то что в опытном варианте общая численность потомства была на 20 % ниже по сравнению с контролем, среднее число родившейся молодежи на одну самку достоверно не отличалось от контрольной группы ( $p=0,338350$ ). Также не обнаружено и статистически значимых различий по среднему числу особей в помете ( $p=0,81088$ ), среднему числу пометов на одну самку ( $p=0,378616$ ) и среднему времени отрождения молодежи ( $p=0,371027$ ). В опытной

группе все исследуемые показатели были незначительно ниже, чем в контрольной группе, но эта разница не обуславливалась прямым действием токсиканта.

Таким образом, при хронической экспозиции рачков в растворе с калиевой солью пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты в концентрации 20 мг/л отмечено незначительное уменьшение всех показателей плодовитости, но статистически значимых различий не выявлено. Возможно, это связано как со слабой токсичностью соединения при использовании его в данной концентрации, так и с особенностями биологической активности.

Известно, что некоторые производные бензимидазола обладают актопротекторной активностью [25]. Прослеживается тенденция к уменьшению общей численности потомства, что может негативно сказаться на популяционных показателях рачков при увеличении периода воздействия данного производного бензимидазола. Чувствительность к токсиканту на популяционном уровне зависит от таких факторов, как возрастные группы и временные рамки периода воздействия [26]. В стандартных токсикологических исследованиях используются рачки возрастом не более 24 ч, не учитываются возрастные и половые особенности реагирования тест-объектов [27], поэтому влияние на другие возрастные группы требует дальнейшего изучения. К тому же при увеличении периода воздействия возможно накопление токсической нагрузки за счет как материальной, так и функциональной кумуляции, что может привести к серьезной дисфункции организма в долгосрочной перспективе.

Для оценки степени возможного влияния химического вещества на окружающую среду одним из важнейших показателей является стабильность токсичности вещества, так как она определяет длительность действия на организм как самого токсиканта, так и продуктов его распада. Необходимость исследования стабильности токсичности связана с тем, что химико-аналитические методы не позволяют определить остаточную суммарную токсичность вещества и продуктов его превращения. На протяжении 30 сут проводили наблюдение за изменением токсичности калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты по показателю смертности цериодафний. Значение  $LC_{50}$  исследуемого токсиканта принимали по данным острого токсикологического эксперимента за 24 ч – 158,49 мг/л. В ходе исследования выявлена разная летальность цериодафний в зависимости от периода экспозиции, что говорит об изменении токсичности раствора (рис. 3).



**Рис. 3.** Изменение летальности цериодафний за 30 сут в растворе калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты (158,49 мг/л)

**Fig. 3.** Changes in 30-day-lethality of ceriodaphnia in potassium pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylate solution (158,49 mg/l)

На протяжении первых 10 сут экспозиции наблюдалось постепенное снижение летальности цериодафний до 0, что говорит о низкой персистентности вещества и снижении токсичности раствора. К 15-м сут летальность цериодафний выросла до 6,7 %, к 20-м сут сни-

зилась до 3,3 % и к 30-м сут вернулась к значению 15-х сут. Согласно методическим рекомендациям проведения токсикологических экспериментов достоверность получаемых результатов считается надежной, если даже в контрольной группе гибель тест-объектов не

превышает 10 % (Приказ Росрыболовства от 4.08.2009 № 695). Поэтому отличия в гибели тест-организмов в пределах 10 %, вероятно, не обусловлены однозначным действием токсиканта. Наблюдавшаяся динамика изменения токсичности калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты, включавшая как снижение, так и незначительное повышение токсичности на протяжении всей экспозиции, может быть связана с образованием промежуточных продуктов, их взаимодействием или дальнейшим преобразованием.

**Заключение.** Результаты острых токсикологических экспериментов показывают, что токсичность бензимидазолов обусловлена их физико-химическими свойствами и может представлять серьезную опасность для гидробионтов при массовых сбросах их производных в водные объекты. Согласно значениям LC<sub>50-48</sub>, полученным для цериодафний, некоторые из исследуемых производных отно-

сятся к веществам, обладающим высокой степенью токсичности, и могут представлять угрозу для особей с низкой степенью резистентности к данной группе химических соединений. Однако необходимо отметить, что слабая растворимость большинства изученных производных бензимидазолов и низкая степень стабильности токсичности позволяют предполагать относительно невысокий уровень их воздействия на окружающую среду. Отсутствие хронического действия на репродуктивную функцию, показанное на примере калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты, с одной стороны, подтверждает условную безвредность бензимидазолов для гидробионтов, но с другой стороны, эти данные получены для одного из наименее токсичных производных. Таким образом, требуются дальнейшие токсикологические исследования влияния производных бензимидазолов на гидробионтов.

*Исследование выполнено в рамках Программы развития ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», проект № П2-ГМ1-2021.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Фомичева Е.М.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Фомичева Е.М., Савина Л.И.

Статистическая обработка данных: Фомичева Е.М.

Анализ и интерпретация данных: Фомичева Е.М., Савина Л.И.

Написание и редактирование текста: Фомичева Е.М., Савина Л.И.

#### **Литература**

1. Козырев С.В., Кораблев В.В., Якуцени П.П. Новый фактор экологического риска: лекарственные вещества в окружающей среде и питьевой воде. Научно-технические ведомости СПбГПУ. Наука и образование. 2012; 4: 195–201.
2. Васин А.Е., Белоусова З.П., Зарубин Ю.П., Пурыгин П.П. Изучение токсичности некоторых производных бензимидазола. Бутлеровские сообщения. 2015; 41 (3): 119–123.
3. Шугалей И.В., Илюшин М.А., Судариков А.М. Расширение фармацевтического рынка как дестабилизирующий экологический фактор. Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технического университета). 2018; 43: 81–86.
4. Bansal Y., Silakari O. The therapeutic journey of benzimidazoles: a review. Bioorg Med Chem. 2012; 20 (21): 6208–6236.
5. Soni L.K., Narsinghani T., Sethi A. Anti-microbial benzimidazole derivatives: synthesis and in vitro biological evaluation. Med. Chem. Res. 2012; 21 (12): 4330–4334.
6. Shah K., Chhabra S., Shrivastava S.K., Mishra P. Benzimidazole: a promising pharmacophore. Med. Chem. Res. 2013; 22 (11): 5077–5104.
7. Ajani O.O., Aderohunmu D.V., Ikpo C.O., Adedapo A.E., Olanrewaju I.O. Functionalized Benzimidazole Scaffolds: Privileged Heterocycle for Drug Design in Therapeutic Medicine. Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2016; 349 (7): 475–506.

8. Власова Ю.Н., Иванова Е.В., Бойкова О.И., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Выявление зависимости «структура-свойство» в ряду 1,2,5-замещенных бензимидазолов. Вестник современных исследований. 2018; 7.3 (22): 414–418.
9. Агацарская Я.В., Яковлев Д.С., Мальцев Д.В., Семёнова Ю.В., Салихов Д.А., Султанова К.Т., Анисимова В.А. Нейрорецепторные эффекты антимигренозного агента 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-А]бензимидазола. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019; 1 (69): 120–124.
10. Мухторов Л.Г., Власова Ю.Н., Никишина М.Б., Каримов М.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Синтез и характеристика амидных производных 2-[2-П-аминофенил]этил]бензимидазола. Вестник филиала Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова в городе Душанбе. 2021; 3 (19): 70–79.
11. Комарова Е.Ф., Вереникина Е.В., Гончарова А.С., Шевченко Н.А., Морковник А.С., Жуковская О.Н., Лукбанова Е.А., Ходакова Д.В., Курбанова Л.З., Миндарь М.В., Заикина Е.В., Галина А.В. Мишени противоопухолевого действия производных бензимидазола. Современные проблемы науки и образования. 2022; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31978> (дата обращения: 15.12.2022).
12. Черетаев И.В., Кореньюк И.И., Ноздрачев А.Д. Нейротропные, психоактивные и обезболивающие свойства бензимидазола и его производных: физиологические механизмы. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017; 103 (4): 381–390.
13. Суркова Е.О., Скрипка М.О., Мирошников М.В. Изучение влияния производных бензимидазола на поведение мышей в открытом поле. Молодежь и медицинская наука: тезисы VII Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. 2019: 80.
14. Лысенко Т.А. Изучение влияния некоторых новых производных бензимидазола на выживаемость животных при циркуляторной гипоксии. Международный научно-исследовательский журнал. 2022; 5-2 (119): 198–201.
15. Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Смирнов А.В., Сиротенко В.С., Паньшин Н.Г., Гайдукова К.А., Диваева Л.Н. Антитромботическая активность нового производного diazepino[1,2-a]бензимидазола на модели тромбоза легочной артерии у мышей. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (5): 15–18.
16. Гуляев А.С., Семёнова С.К., Архипов И.А. Проблема устойчивости *Fasciola hepatica* к бензимидазолам: опыт мировой науки. Российский паразитологический журнал. 2012; 1: 104–109.
17. Soshnikova A.A., Mazova O.V. The synthesis of some substituted benzimidazoles with the use of the phillips-ladenburg rearrangement. Modern science. 2018; 12-1: 52–55.
18. Гремячих В.А., Томилиня И.И. Влияние ПХБ-содержащего препарата «Совтол» на биологические параметры ветвистоусого рачка *Ceriodaphnia affinis* Lillieborg. Токсикологический вестник. 2011; 5 (110): 36–40.
19. Кирлан С.А., Кантор Е.А., Димогло А.С., Вовденко М.К. Закономерности связи «структура-активность-токсичность» регуляторов роста и развития растений. Башкирский химический журнал. 2011; 18 (2): 30–34.
20. Зайцева Ю.В., Егоров Д.О., Бегунов Р.С., Хлопотинин А.И. Антибактериальная и антибиопленочная активность полифункциональных производных бензимидазола. Acta biomedica scientifica. 2022; 7 (3): 134–141. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.3.14.
21. Васильков Г.В., Грищенко Л.И., Енгашев В.Г., Осетров В.С. (ред.). Болезни рыб: справочник. Москва: Агропромиздат; 1989. 288.
22. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб: ООО «Издательство Фолиант»; 2004. 720.
23. Каток Я.М. Применение и синтез 2-замещенных бензимидазола. Труды БГТУ. Сер. 2. 2020; 2: 50–55.
24. Бегунов Р.С., Рызванович Г.А. Синтез пиридо[1,2-а]бензимидазолов и других конденсированных производных имидазола с узловым атомом азота. Успехи химии. 2013; 82 (1): 77–97.
25. Катунина Н.П., Стратиенко Е.Н., Цеева Ф.Н., Кухарева О.В., Катунин П.М. Фармакологическая активность новых производных бензимидазола при воздействии экстремальных факторов различного генеза. Ежегодник НИИ фундаментальных и прикладных исследований. 2018; 1: 53–58.
26. Thomas W. Duke, Donald I. Mount. Toxic effects on individuals, populations and aquatic ecosystems and indicators of exposure to chemicals. Methods for Assessing Exposure of Human and Non-Human Biota. 1991; 9: 393–404.

27. Иванов Д.Е., Сулейманов Р.А., Косарев А.В., Микеров А.Н., Кошелева И.С., Валеев Т.К. Возможности применения методов биотестирования в интегральной оценке качества поверхностных источников водоснабжения населения. Медицина труда и экология человека. 2022; 1: 159–176.

Поступила в редакцию 12.01.2023; принята 13.04.2023.

#### Авторский коллектив

**Фомичева Елена Михайловна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова». 150003, г. Ярославль, ул. Советская, 14; e-mail: fomalyona@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7221-3975>.

**Савина Луиза Ильинична** – магистрант факультета биологии и экологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова». 150003, г. Ярославль, ул. Советская, 14; e-mail: luizasavina2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6552-678X>.

#### Образец цитирования

Фомичева Е.М., Савина Л.И. Оценка токсичности производных бензимидазола и их влияние на функциональные показатели пресноводных рачков *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 181–194. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-181-194.

## EVALUATION OF TOXICITY OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR EFFECT ON FUNCTIONAL PARAMETERS OF *CERIODAPHNIA DUBIA* RICHARD, 1894

E.M. Fomicheva, L.I. Savina

Yaroslavl State University named after P.G. Demidov, Yaroslavl, Russia

Recently, due to active development of the pharmaceutical industry, an acute problem of environmental pollution with synthetic biologically active compounds has arisen. Benzimidazole cycle is one of the most frequently encountered pharmacophores in drugs. Substances containing even microquantities of benzimidazole have a toxic effect on living systems. Besides, being alien to nature, benzimidazoles are not included in metabolic processes and do not decompose for a long time. Evaluation of benzimidazole toxicity, its stability in the aquatic environment, benzimidazole impact on biological parameters will make it possible to predict possible changes in the populations of ceriodaphnia and other aquatic organisms.

The purpose of the work is to evaluate the toxicity of benzimidazole derivatives and their effect on the survival and fertility of *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894.

**Materials and Methods.** In acute and chronic experiments, the authors determined parameters standard for toxicological studies: median lethal concentrations (LC<sub>50</sub>), life expectancy, total number of offspring, number of litters per female, and average hatching time. The stability of the toxicity of benzimidazole derivatives was established in terms of *Ceriodaphnia dubia* lethality during a 30-day exposure.

**Results.** The authors evaluated the toxicity of benzimidazole and its seven derivatives for ceriodaphnia in terms of the 48-hour median lethal concentration, depending on their structure. The highest toxicity was noted for 5-bromo-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole (LC<sub>50</sub> 2.4 mg/l), the lowest one for 2-methyl-1H-benzimidazole (LC<sub>50</sub> 109.7 mg/l). It has been shown that long-term exposure (38 days) to potassium salt of pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylic acid (LC<sub>50</sub> 69.18 mg/l) at a concentration of 20 mg/l in a chronic experiment does not lead to a statistically significant change in survival and fertility parameters of ceriodaphnia. Stability evaluation of toxicity of the potassium salt of pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylic acid and residual toxicity of its degradation products revealed a relatively low stability of the compound toxicity.

**Conclusion.** The toxicological evaluation of benzimidazole derivatives for hydrobionts showed the correlation between the degree of their toxicity and structural features.

**Key words:** benzimidazole, benzimidazole derivatives, toxicity, stability of toxicity, ceriodaphnia, fertility, offspring.

The study is carried out within the framework of the Development Program of Yaroslavl State University named after P.G. Demidov, Project No. P2-GMI-2021.

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

### Author contributions

Research concept and design: Fomicheva E.M.

Literary search, participation in the research study, data processing: Fomicheva E.M., Savina L.I.

Statistical data processing: Fomicheva E.M.

Data analysis and interpretation: Fomicheva E.M., Savina L.I.

Text writing and editing: Fomicheva E.M., Savina L.I.

### References

1. Kozyrev S.V., Korablev V.V., Yakutseni P.P. Novyy faktor ekologicheskogo riska: lekarstvennye veshchestva v okruzhayushchey srede i pit'evoy vode [A new environmental risk factor: Medicinal substances in the environment and drinking water]. *Nauchno-tehnicheskie vedomosti SPbGPU. Nauka i obrazovanie*. 2012; 4: 195–201 (in Russian).
2. Vasin A.E., Belousova Z.P., Zarubin Yu.P., Purygin P.P. Izuchenie toksichnosti nekotorykh proizvodnykh benzimidazola [Study of the toxicity of some benzimidazole derivatives]. *Butlerovskie soobshcheniya*. 2015; 41 (3): 119–123 (in Russian).
3. Shugaley I.V., Ilyushin M.A., Sudarikov A.M. Rasshirenie farmatsevticheskogo rynka kak destabiliziruyushchiy ekologicheskiy faktor [Expansion of the pharmaceutical market as a destabilizing environmental factor]. *Izvestiya Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo instituta (Tekhnicheskogo universiteta)*. 2018; 43: 81–86 (in Russian).
4. Bansal Y., Silakari O. The therapeutic journey of benzimidazoles: a review. *Bioorg Med Chem*. 2012; 20 (21): 6208–6236.
5. Soni L.K., Narsinghani T., Sethi A. Anti-microbial benzimidazole derivatives: synthesis and in vitro biological evaluation. *Med. Chem. Res*. 2012; 21 (12): 4330–4334.
6. Shah K., Chhabra S., Shrivastava S.K., Mishra P. Benzimidazole: a promising pharmacophore. *Med. Chem. Res*. 2013; 22 (11): 5077–5104.
7. Ajani O.O., Aderohunmu D.V., Ikpo C.O., Adedapo A.E., Olanrewaju I.O. Functionalized Benzimidazole Scaffolds: Privileged Heterocycle for Drug Design in Therapeutic Medicine. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*. 2016; 349 (7): 475–506.
8. Vlasova Yu.N., Ivanova E.V., Boykova O.I., Atroshchenko Yu.M., Shakhkel'dyan I.V. Vyyavlenie zavisimosti «struktura-svoystvo» v ryadu 1,2,5-zameshchennykh benzimidazolov [Identification of the “structure-property” correlation in the series of 1,2,5-substituted benzimidazoles]. *Vestnik sovremennykh issledovaniy*. 2018; 7.3 (22): 414–418 (in Russian).
9. Agatsarskaya Ya.V., Yakovlev D.S., Mal'tsev D.V., Semenova Yu.V., Salikhov D.A., Sultanova K.T., Anisimova V.A. Neyroretseptornyye efekty antimegrenoznogo agenta 9-dietilaaminoetil-2-(4-metoksimetil)imidazo[1,2-A]benzimidazola [Neuroreceptor effects of the anti-migraine agent 9-diethylaminoethyl-2-(4-methoxyphenyl)imidazo[1,2-A]benzimidazole]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2019; 1 (69): 120–124 (in Russian).
10. Mukhtorov L.G., Vlasova Yu.N., Nikishina M.B., Karimov M.V., Atroshchenko Yu.M., Shakhkel'dyan I.V. Sintez i kharakteristika amidnykh proizvodnykh 2-[2-P-aminofenil)etil]benzimidazola [Synthesis and characteristics of amide derivatives of 2-[2-P-aminophenyl)ethyl]benzimidazole]. *Vestnik filiala Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta im. M.V. Lomonosova v gorode Dushanbe*. 2021; 3 (19): 70–79 (in Russian).
11. Komarova E.F., Verenikina E.V., Goncharova A.S., Shevchenko N.A., Morkovnik A.S., Zhukovskaya O.N., Lukbanova E.A., Khodakova D.V., Kurbanova L.Z., Mindar' M.V., Zaikina E.V., Galina A.V. Misheni protivopukholevogo deystviya proizvodnykh benzimidazola [Targets of antitumor action of benzimidazole derivatives]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022; 5. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31978> (accessed: December 15, 2022) (in Russian).
12. Cheretaev I.V., Korenyuk I.I., Nozdrachev A.D. Neyrotropnyye, psikhoaktivnyye i obezbolivayushchie svoystva benzimidazola i ego proizvodnykh: fiziologicheskie mekhanizmy [Neurotropic, psychoactive and analgesic properties of benzimidazole and its derivatives: Physiological mechanisms]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2017; 103 (4): 381–390 (in Russian).

13. Surkova E.O., Skripka M.O., Miroshnikov M.V. Izuchenie vliyaniya proizvodnykh benzimidazola na povedenie myshey v otkrytom pole [Study of the effect of benzimidazole derivatives on open-field mice behavior]. *Molodezh' i meditsinskaya nauka: tezisy VII Vserossiyskoy mezhvuzovskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem* [Youth and medical science: Proceedings of the 7<sup>th</sup> All-Russian Interuniversity Research-to-Practice Conference of Young Scientists with International Participation]. 2019: 80 (in Russian).
14. Lysenko T.A. Izuchenie vliyaniya nekotorykh novykh proizvodnykh benzimidazola na vyzhivaemost' zhivotnykh pri tsirkulyatornoy gipoksii [Research of new benzimidazole derivatives impact on survival rate of animals with circulatory hypoxia]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2022; 5-2 (119): 198–201 (in Russian).
15. Spasov A.A., Kucheryavenko A.F., Smirnov A.V., Sirotenko V.S., Pan'shin N.G., Gaydukova K.A., Divaeva L.N. Antitromboticheskaya aktivnost' novogo proizvodnogo diazepino[1,2-a]benzimidazola na modeli tromboza legochnoy arterii u myshey [Antithrombotic impact of a new diazepino[1,2-a]benzimidazole derivative on a modelled pulmonary artery thrombosis in mice]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2020; 83 (5): 15–18 (in Russian).
16. Gulyaev A.S., Semenova S.K., Arkhipov I.A. Problema ustoychivosti Fasciola hepatica k benzimidazolam: opyt mirovoy nauki [Resistance of Fasciola hepatica to benzimidazoles: World science experience]. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal*. 2012; 1: 104–109 (in Russian).
17. Soshnikova A.A., Mazova O.V. The synthesis of some substituted benzimidazoles with the use of the phillips-ladenburg rearrangement. *Modern science*. 2018; 12-1: 52–55.
18. Gremyachikh V.A., Tomilina I.I. Vliyanie PKhB-soderzhashchego preparata «Sovtol» na biologicheskie parametry vetvistousogo rachka Ceriodaphnia affinis Lillieborg [Impact of PCB-containing drug “Sovtol” on the biological parameters of Ceriodaphnia affinis Lillieborg]. *Toksikologicheskii vestnik*. 2011; 5 (110): 36–40 (in Russian).
19. Kirilan S.A., Kantor E.A., Dimoglo A.S., Vovdenko M.K. Zakonomernosti svyazi «struktura-aktivnost'-toksichnost'» regulatorov rosta i razvitiya rasteniy [Patterns of the “structure-activity-toxicity” correlation of plant growth and development regulators]. *Bashkirskiy khimicheskii zhurnal*. 2011; 18 (2): 30–34 (in Russian).
20. Zaytseva Yu.V., Egorov D.O., Begunov R.S., Khlopotin A.I. Antibakterial'naya i antibioplennaya aktivnost' polifunktsional'nykh proizvodnykh benzimidazola [Antibacterial and antibiofilm activity of polyfunctional benzimidazole derivatives]. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7 (3): 134–141. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.3.14 (in Russian).
21. Vasil'kov G.V., Grishchenko L.I. Engashev V.G., Osetrov V.S. (red.). *Bolezni ryb: spravochnik* [Fish diseases: Reference book]. Moscow: Agropromizdat; 1989. 288 (in Russian).
22. Kutsenko S.A. *Osnovy toksikologii* [Fundamentals of toxicology]. St. Petersburg: OOO «Izdatel'stvo Foliant»; 2004. 720 (in Russian).
23. Katok Ya.M. Primenenie i sintez 2-zameshchennykh benzimidazola [Application and synthesis of 2-substituted benzimidazoles]. *Trudy BGTU. Ser. 2*. 2020; 2: 50–55 (in Russian).
24. Begunov R.S., Ryzvanovich G.A. Sintez pirido[1,2-a]benzimidazolov i drugikh kondensirovannykh proizvodnykh imidazola s uzlovym atomom azota [Synthesis of pyrido[1,2-a]benzimidazoles and other fused imidazole derivatives with a nodal nitrogen atom]. *Uspekhi khimii*. 2013; 82 (1): 77–97 (in Russian).
25. Katunina N.P., Stratienco E.N., Tseeva F.N., Kukhareva O.V., Katunin P.M. Farmakologicheskaya aktivnost' novykh proizvodnykh benzimidazola pri vozdeystvii ekstremal'nykh faktorov razlichnogo geneza [Pharmacological activity of new benzimidazole derivatives at exposure to extreme factors of different genesis]. *Ezhegodnik NII fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy*. 2018; 1: 53–58 (in Russian).
26. Thomas W. Duke, Donald I. Mount. Toxic effects on individuals, populations and aquatic ecosystems and indicators of exposure to chemicals. *Methods for Assessing Exposure of Human and Non-Human Biota*. 1991; 9: 393–404.
27. Ivanov D.E., Suleymanov R.A., Kosarev A.V., Mikerov A.N., Kosheleva I.S., Valeev T.K. Vozmozhnosti primeniya metodov biotestirovaniya v integral'noy otsenke kachestva poverkhnostnykh istochnikov vodosnabzheniya naseleniya [Possibilities of applying biotesting methods in the integrated assessment of the quality of surface water supply sources for the population]. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2022; 1: 159–176 (in Russian).

**Information about the authors**

**Fomicheva Elena Mikhailovna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Human and Animal Physiology, Yaroslavl State University named after P.G. Demidov. 150003, Yaroslavl, Sovetskaya St., 14; e-mail: fomalyona@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7221-3975>.

**Savina Luiza Il'ichna**, Master Studentm Department of Biology and Ecology, Yaroslavl State University named after P.G. Demidov. 150003, Yaroslavl, Sovetskaya St., 14; e-mail: luizasavina2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6552-678X>.

**For citation**

Fomicheva E.M., Savina L.I. Otsenka toksichnosti proizvodnykh benzimidazola i ikh vliyanie na funktsional'nye pokazateli presnovodnykh rachkov *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894 [Evaluation of toxicity of benzimidazole derivatives and their effect on functional parameters of *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 2: 181–194. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-181-194 (in Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим научным специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.15. Экология (биологические науки), 1.5.15. Экология (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 1.5.24. Нейробиология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

## ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес издателя:  
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,  
Ульяновский государственный университет,  
Институт медицины, экологии и физической культуры,  
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8 (8422) 27-24-51 (добавочный – 1);  
e-mail: [ulsubook@yandex.ru](mailto:ulsubook@yandex.ru)