

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



УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№3
2024



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)
(Реестровая запись:
серия 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.П. Мамаева

Адрес издателя:

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

Тираж отпечатан в лаборатории
оперативной полиграфии
Ульяновского государственного
университета:

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

Подписано в печать 13.09.2024.
Дата выхода в свет 27.09.2024.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 18,0. Тираж 500 экз.
Заказ № 32 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3
2024

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 (Пушино, 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, 2024

* 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 III
№ 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'yanovskaya oblast', Ul'yanovsk,
Naberezhnaya reki Svivagi St., 40,
Building 3, Room 225.
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.P. Mamaeva

Publishing office:
432017, Ul'yanovskaya oblast', Ul'yanovsk,
L. Tolstoy St., 42.

Printed in instant print laboratory
of The Ulyanovsk State University:
432017, Ul'yanovskaya oblast', Ulyanovsk,
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 13.09.2024.
Date of the press 27.09.2024.

Format 60×84 1/8.
Print. page 18,0. Circulation is 500 copies.
Order No. 32 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 3
2024

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. Kamyshev (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

ОБЗОРЫ.....	6
Гизатуллин Р.Р., Ахмадеева Л.Р., Байков Д.Э., Байкова Г.В. ОЦЕНОЧНЫЕ ШКАЛЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗЕРНОЙ МРТ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕГРЕССА ДВИГАТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ИНСУЛЬТ.....	6
Баширов А.У. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В КАЗАХСТАНЕ И В ДРУГИХ СТРАНАХ.....	17
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	28
Машин В.В., Котова Е.Ю., Белова Л.А., Долгова Д.Р., Сухих С.С. НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ.....	28
Разин В.А., Нестеров А.С., Курганова Ю.Н., Воротников И.М., Гимаев Р.Х. ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ ВУЛЬГАРНОГО ПСОРИАЗА	40
Павлова Т.В., Сучалкин Е.Б., Савищенко Е.А., Савищенко А.В. СОВРЕМЕННЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	49
БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ	57
Фабрикант И.М., Боташева Т.Л., Горбанева Е.П., Заводнов О.П., Железнякова Е.В., Змиенко В.А. ОСОБЕННОСТИ СОМНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И МЕЛАТОНИНОВОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ДЛИТЕЛЬНО ПРОЖИВАВШИХ В ЗОНЕ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ	57
Гайков М.О. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОСТУПЛЕНИЯ С ПИЩЕЙ МАГНИЯ, КАЛИЯ, ВИТАМИНОВ С И В ₆ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ Г. ХАНТЫ-МАНСИЙСКА	68
Солонин Ю.Г. ВЛИЯНИЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО КУРЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ ПОДРОСТКОВ-СЕВЕРЯН	78
Яманова Г.А., Кудрин Р.А., Антонова А.А., Сибирякова Н.В. РОЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНО-МОТИВАЦИОННОГО КОМПОНЕНТА В ДИНАМИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ШКОЛЬНИКОВ	87
Демяшкин Г.А., Якименко В.А., Вадюхин М.А., Угурчиева Д.И. ОЦЕНКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В МОДЕЛИ ЛУЧЕВОГО ГЕПАТИТА.....	98
Шувалова М.С., Шидаков Ю.Х.-М. СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЖИРОВОМ РАЦИОНЕ.....	107
Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Карнюшко О.А., Зиматкин С.М., Белоконь С.С., Петухов З.А. СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА HSP70 В НЕЙРОНАХ ТЕМЕННОЙ КОРЫ И ГИППОКАМПА КРЫС С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	117
Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Сугак Д.Е., Погодина Е.С., Расторгуева Е.В., Саенко Ю.В. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКА ПРЕПАРАТА, НАЦЕЛЕННОГО НА РЕЦЕПТОР БОМБЕЗИНА, ДЛЯ ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ	126
Мещерякова В.Ю., Дьякова Н.А., Павлова Ю.А. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РАСТЕНИЙ С ЦЕЛЬЮ ФИТОРЕМЕДИАЦИИ ПОЧВ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ	139

CONTENTS

REVIEWS	6
Gizatullin R.R., Akhmadeeva L.R., Baykov D.E., Baykova G.V. RATING SCALES AND INDICATORS OF DIFFUSION TENSOR IMAGING IN PREDICTING MOTOR DEFICIT REGRESSION IN PATIENTS WITH CEREBRAL STROKE	6
Bashirov A.U. CHRONIC HEART FAILURE EPIDEMIOLOGY IN KAZAKHSTAN AND OTHER COUNTRIES.....	17
CLINICAL MEDICINE	28
Mashin V.V., Kotova E.Yu., Belova L.A., Dolgova D.R., Sukhikh S.S. NEUROPROTECTIVE THERAPY OF CEREBROVASCULAR INSUFFICIENCY	28
Razin V.A., Nesterov A.S., Kurganova Yu.N., Vorotnikov I.M., Gimaev R.Kh. ELECTRICAL CARDIAC REMODELING IN MEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AFFECTED BY PSORIASIS VULGARIS	40
Pavlova T.V., Suchalkin E.B., Savishchenko E.A., Savishchenko A.V. MODERN MORPHOLOGICAL APPROACHES IN PROSTATE PATHOLOGY DETECTION.....	49
BIOLOGICAL SCIENCES	57
Fabrikant I.M., Botasheva T.L., Gorbaneva E.P., Zavodnov O.P., Zheleznyakova E.V., Zmienko V.A. CHARACTERISTICS OF SOMNOLOGICAL STATUS AND MELATONIN METABOLISM IN WOMEN IN CLIMACTERIC PERIOD WHO LIVED IN A WAR ZONE FOR A LONG TIME	57
Gaykov M.O. PHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF DIETARY INTAKE OF MAGNESIUM, POTASSIUM, VITAMINS C AND B ₆ IN HEALTHCARE WORKERS OF KHANTY-MANSIYSK	68
Solonin Yu.G. IMPACT OF HABITUAL SMOKING ON THE ORGANISM OF ADOLESCENTS LIVING IN THE NORTH OF RUSSIA	78
Yamanova G.A., Kudrin R.A., Antonova A.A., Sibiryakova N.V. ROLE OF THE EMOTIONAL-MOTIVATIONAL COMPONENT IN THE DYNAMICS OF CNS FUNCTIONAL CAPACITY IN SECONDARY SCHOOL STUDENTS	87
Demyashkin G.A., Yakimenko V.A., Vadyukhin M.A., Ugurchieva D.I. ASSESSMENT OF INFLAMMATORY RESPONSE AFTER ADMINISTRATION OF ASCORBIC ACID IN A RADIATION HEPATITIS MODEL	98
Shuvalova M.S., Shidakov Yu.Kh-M. CEREBRAL MICROVASCULATURE IN AN EXCLUSIVELY FAT DIET MODEL.....	107
Bon' E.I., Maksimovich N.E., Karnyushko O.A., Zimatkin S.M., Belokon' S.S., Petukhov Z.A. LEVELS OF HEAT SHOCK PROTEIN HSP70 IN NEURONS OF PARIETAL CORTEX AND HIPPOCAMPUS IN RATS WITH VARIOUS STAGES OF CEREBRAL ISCHEMIA	117
Beloborodov E.A., Yurova E.V., Sugak D.E., Pogodina E.S., Rastorgueva E.V., Saenko Yu.V. DRUG PRECURSOR TARGETING THE BOMBESIN RECEPTOR FOR PEPTIDE-RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY.....	126
Meshcheryakova V.Yu., D'yakova N.A., Pavlova Yu.A. PHYTOREMEDIATION PROSPECTS FOR SOILS CONTAMINATED WITH HEAVY METALS	139

ОБЗОРЫ

УДК 616.831-005.4

DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-6-16

ОЦЕНОЧНЫЕ ШКАЛЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗЕРНОЙ МРТ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕГРЕССА ДВИГАТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ИНСУЛЬТ

Р.Р. Гизатуллин¹, Л.Р. Ахмадеева^{1,2}, Д.Э. Байков¹, Г.В. Байкова¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Уфа, Россия;

² ГБНУ «Академия наук Республики Башкортостан», г. Уфа, Россия

Инсульт и последующие вероятные двигательные нарушения являются значимой медико-социальной проблемой. В 2021 г. в Российской Федерации зарегистрировано 500 тыс. впервые выявленных инсультов. К трудовой деятельности в течение первого года после перенесенного инсульта возвращается не более 10 % людей, инвалидами на всю жизнь остаются 30 %. В связи с этим актуальной представляется задача прогнозирования моторных исходов заболевания в различные периоды у пациентов, перенесших церебральный инсульт. Существующие в настоящее время балльные шкалы тяжести состояния в большей степени применяются для характеристики ранних двигательных нарушений, а отдаленные последствия часто остаются не оцененными. Не существует методов прогнозирования степени двигательных нарушений у пациентов, перенесших церебральный инсульт, в долгосрочной перспективе. Объективно информацию о соотношении объема поражения головного мозга и вероятности последующей компенсации двигательного дефицита прижизненно можно получить по нейровизуализационным изображениям. Прогнозирование выраженности двигательных нарушений потенциально возможно путем анализа состояния проводящих путей центральной нервной системы, в первую очередь кортикоспинальных трактов. В настоящей работе представлено наше видение использования клиничко-нейровизуализационного метода для прогнозирования регресса моторных последствий перенесенного церебрального инсульта с применением неврологических оценочных шкал и визуализационной оценки состояния кортикоспинальных трактов при магнитно-резонансной томографии на основании анализа современных публикаций. Клинические шкалы, используемые в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения, по данным литературы, коррелируют с оценкой кортикоспинальных трактов, в связи с чем комбинация данных методов является перспективной с точки зрения оценки регресса двигательного дефицита.

Ключевые слова: инсульт, двигательный дефицит, реабилитация, нейровизуализация.

Введение. Церебральный инсульт – одна из ведущих причин инвалидизации, связанная с нарушением моторики у большинства пациентов в острой фазе и медленным регрессом двигательного дефицита в отсроченный период [1]. На сегодняшний день существуют две принципиально различные методики прогнозирования регресса клинических

последствий заболевания – оценка состояния поражения структур головного мозга по данным методов нейровизуализации и применение клинических оценочных шкал. Ведущим визуализационным методом выступает магнитно-резонансная томография (МРТ), в т.ч. диффузионно-тензорная МРТ (дМРТ), где одним из основных биомаркеров является

оценка фракционной анизотропии (ФА) кортикоспинального проводящего пути (рис. 1).

Диффузионно-тензорная МРТ дает возможность получить большое количество дан-

ных, количественно и качественно характеризующих циркуляцию и массоперенос в организме человека на основе оценки свободной диффузии молекул [2, 3].

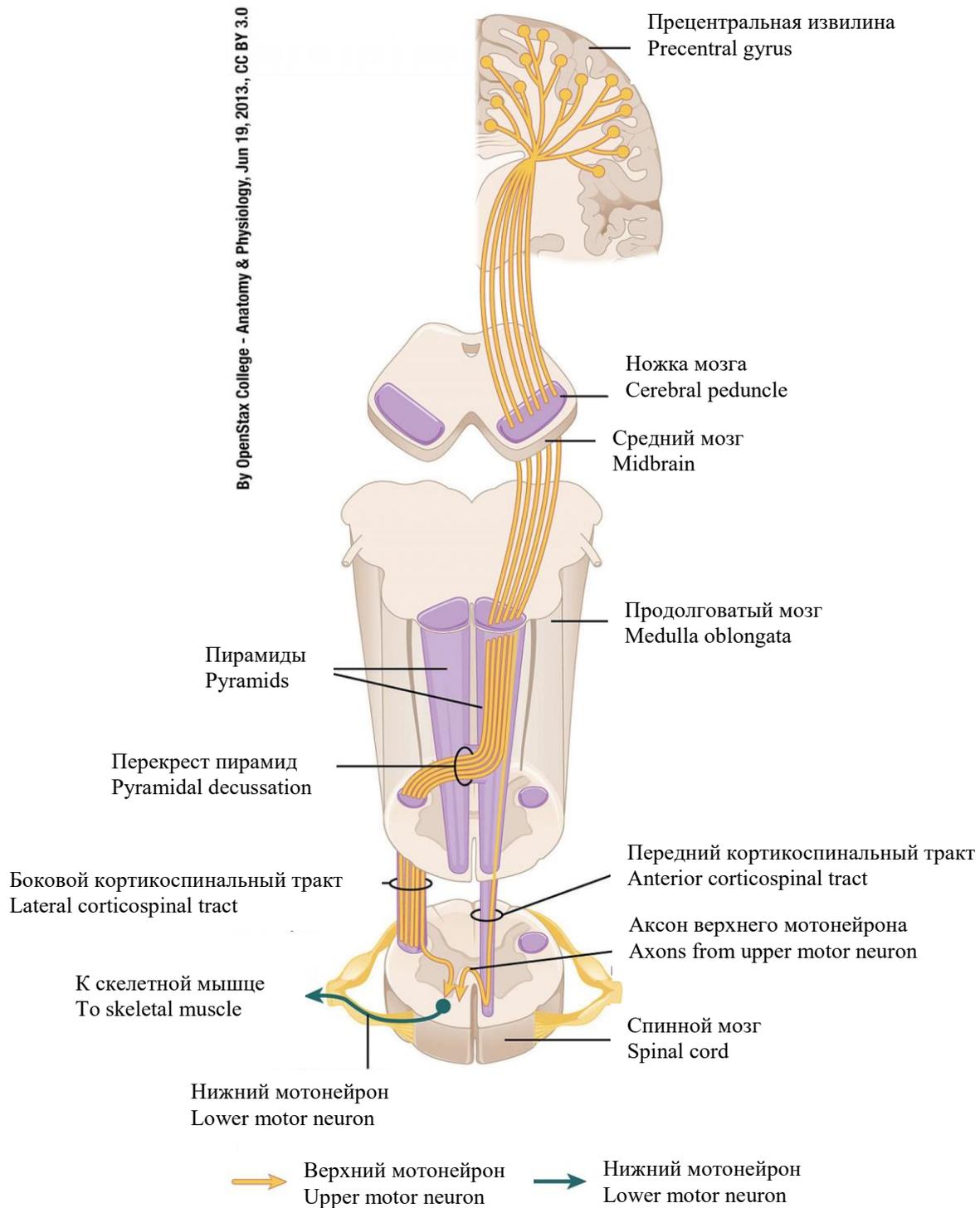


Рис. 1. Кортикоспинальный путь

Fig. 1. Corticospinal tract

Опубликованы данные о корреляции между количественными показателями дМРТ, включая ФА, и клинической картиной в течение первых 24 ч, 2–7 дней и более 7–90 дней от развития инсульта [4–7].

Цель исследования. Анализ предиктивного потенциала комбинации существующих клинических балльных систем оценки двигательного дефицита у пациентов, перенесших инсульт, и диагностических возможностей дМРТ в прогнозировании моторных исходов перенесенного церебрального инсульта на основании современных российских и зарубежных публикаций.

С учетом данных литературы и полученной нами динамики показателей диффузии можно предположить, что в раннем постинсультном периоде наблюдается прогрессирование процесса дезорганизации белого вещества с нарушением аксональной однонаправленности [8–10].

Материалы и методы. В работе рассмотрены и проанализированы доступные медицинской общественности публикации за последние 30 лет, указывающие на возможности характеризовать динамику изменений двигательных нарушений на основе применения клинических оценочных шкал и данных дМРТ для повышения прогностической ценности моделей регресса моторного дефицита после церебрального инсульта.

Результаты и обсуждение. В настоящее время существует значительное количество клинических методик, позволяющих количественно охарактеризовать объем движений в верхних конечностях и подходящих для детального исследования двигательной активности отдельных сегментов, в частности шкала Фугл-Мейера, двигательный функциональный тест Вольфа, шкала оценки движений и тест изучения деятельности руки [11–15]. Большинство проанализированных работ, посвященных восстановлению двигательного дефицита после церебрального инсульта и опубликованных до 2015 г., указывало на преобладающее значение применения шкалы Фугл-Мейера в разные периоды инсульта. Около половины всех выживших после инсульта пациентов в указанных работах имели разнообразные персистирующие

неврологические нарушения, коррелирующие с различной степенью инвалидизации, при этом нарушение функций верхних конечностей являлись самыми частыми [16–19]. В последующем в представленных публикациях было отмечено, что до 85 % пациентов обнаруживали двигательный дефицит в руках на начальных этапах восстановления, тогда как функциональные проблемы сохранялись у них в 45–75 % случаев еще 3–6 мес. после перенесенной сосудистой катастрофы [20–22]. Таким образом, для большого числа пациентов актуальными остаются вопросы прогноза и подходов к методам помощи для уменьшения выраженности двигательного дефицита [23–25]. В связи с этим реалистичная оценка ожидаемого результата является актуальной задачей [26, 27].

Из проанализированных нами литературных источников видно, что прогнозы по выживанию, восстановлению моторики и степени адаптации к повседневной жизни расписаны достаточно подробно [28–31]. Однако остается неясной возможность прогнозирования восстановления специфического неврологического дефицита в виде нарушения моторных функций верхних конечностей. Большинство авторов оценивало регресс двигательного дефицита исключительно верхней конечности [32]. В некоторых классических публикациях указывалось на ценность различных предикторов при многомерном подходе [33–36]. Акцент был сделан на то, что степень исходного двигательного дефицита является наиболее важной детерминантой функционального восстановления руки. Так, на основании клинического обследования в острой фазе были спрогнозированы функциональные характеристики верхних конечностей через 12 мес. после инсульта [37]. Выборка состояла из поступивших в профильные отделения пациентов, жизненные показатели которых позволяли включить их в рандомизированные исследования. Однако не было определено четких критериев отбора для оценки двигательного дефицита верхних конечностей. В результате наблюдений авторы подтвердили, что самый быстрый процесс восстановления функций верхних конечностей проходит в течение первых двух месяцев после перенесенной катастрофы, в последующем –

в период с двух до шести месяцев – регресс двигательного дефицита также имеет место, но протекает с существенно меньшей скоростью [38, 39].

В более широком аспекте большинство исследователей делает акцент на восстановлении двигательного дефицита, а не на функциональных способностях верхних конечностей, хотя функциональное восстановление, несомненно, более значимо для пациентов в плане качества жизни и устранения последствий перенесенного инсульта. Ряд авторов указывает на очень высокую взаимосвязь ($p < 0,05$) между простым моторным и функциональным восстановлением после инсульта, где прогноз регресса двигательного дефицита пораженной руки у больных с инсультом может оказаться более точным по сравнению с прогнозом функционального восстановления [40–42].

Таким образом, оценка движений верхней конечности, осуществляемая на более ранней стадии инсульта, может рассматриваться как сильная прогностическая детерминанта восстановления двигательной функции на более поздней стадии [43–46]. Также дополнительными переменными, способными внести значительный вклад в прогнозирование регресса двигательного дефицита, могут явиться мышечный тонус и проприоцепция.

На основе проанализированных публикаций можно прийти к заключению, что прогнозирование восстановления движений после инсульта с помощью клинических шкал затрагивает только оценку динамики восстановления двигательного и функционального дефицита в течении 6 мес. после перенесенной цереброваскулярной катастрофы. Наиболее точные результаты регресса двигательных нарушений могут быть спрогнозированы для пациентов, перенесших инсульт с нарушением функции верхних конечностей, при использовании нескольких клинических показателей. Точность прогнозирования существенно возрастает при оценке показателей в динамике.

В последнее десятилетие набирает популярность оценка потенциала восстановления

двигательного дефицита после инсульта с помощью нейроанатомических и нейрофизиологических методик, таких как функциональная МРТ с построением проводящих путей головного мозга, оценкой фракционной анизотропии и коэффициента диффузии. Ранее полагалось, что исходное состояние двигательных нарушений верхней конечности является наиболее влиятельным предиктором восстановления функций верхней конечности [47]. При этом не следует забывать, что прогнозирование двигательного восстановления может быть особенно затруднено у пациентов с тяжелыми начальными нарушениями [48]. Тогда степень повреждения кортикоспинального тракта (КСТ) может быть напрямую связана с двигательными нарушениями [49]. Плато двигательных исходов у пациентов с «хроническими» (как часто пишется в зарубежной литературе) стадиями инсульта тесно связано с целостностью КСТ, и в случаях значительного повреждения КСТ по данным МРТ ожидается плохой двигательный результат [50]. Такое повреждение КСТ может быть оценено с использованием различных методов. Ранее сообщалось, что по сравнению с оценкой клинических показателей анализ целостности КСТ по наличию вызванных моторных потенциалов (ВМП) имеет больший потенциал для прогнозирования восстановления двигательного дефицита [49]. Хотя метод ВМП обладает высокой специфичностью (99 %), чувствительность его значительно варьирует (62–94 %). Было показано, что у части пациентов, исходные ВМП у которых отсутствовали, двигательная функция в последующем частично восстанавливалась [26, 49, 50].

В целом оценка целостности КСТ с помощью диффузионно-тензорной визуализации может отражать дегенерацию белого вещества с помощью измерения снижения ФА дистальной зоны инсульта и количественной оценки вовлеченных волокон проводящих путей [27].

Ниже мы приводим примеры из собственных наблюдений (рис. 2, 3).

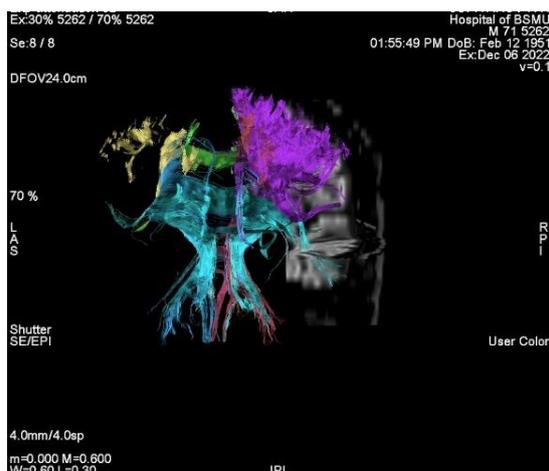


Рис. 2. Трехмерная реконструкция проводящих путей головного мозга, где видно, что на стороне инсульта плотность трактов снижена

Fig. 2. 3D reconstruction of the brain pathways, showing that their density on the side of the stroke is reduced

Однако измерения вдоль КСТ при дМРТ в первые несколько недель могут неправильно отражать повреждения волокон, потому что Валлерова дегенерация на ранних стадиях обычно малозаметна [24]. Тем не менее возможность объективно стандартизировать полученные изображения при МРТ делают этот метод потенциально притягательным в оценке прогнозирования исходов инсульта [23]. В последующем рядом авторов было проведено исследование, направленное на стандартизацию пространственной нормализации полученных изображений, при которой изображения пораженной области преобразовывались в эталонные изображения нормальных субъектов [30]. Далее авторами была выявлена корреляционная зависимость между поражением КСТ на одной стороне и компенсаторным усилением проводящих путей на другой у пациентов, перенесших инсульт. Также была продемонстрирована зависимость между двигательными функциями и степенью повреждения фрагмента тракта от двигательной коры, тогда как исходная двигательная функция и объем инфаркта были слабыми предикторами эффективности лечения больных, перенесших инсульт и находящихся на восстановительном лечении [31]. В последующем модели прогнозирования динамики состояния пациентов, перенесших церебральный инсульт,

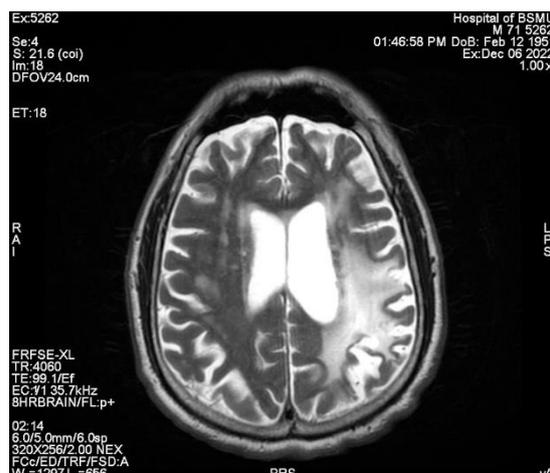


Рис. 3. T2-изображение пациента, перенесшего инсульт в левом полушарии головного мозга

Fig. 3. T2 image of a patient with a left hemisphere stroke

включающие в себя и данные о морфологическом повреждении КСТ, и клиническую картину, считались более точными, нежели модели, использующие только один биомаркер, будь то клиническая или нейровизуализационная оценка [32]. Таким образом, оптимальным решением в прогнозировании регресса двигательного дефицита у пациентов, перенесших инсульт, является комбинация нейровизуализационных методик и клинических оценочных шкал, учитывающих объективные неврологические проявления заболевания.

Заключение. Моторное восстановление верхних и нижних конечностей у пациентов, перенесших инсульт, возможно прогнозировать по исходным баллам шкалы Фугл-Мейер, но при этом следует понимать, что получение достоверных данных по восстановлению двигательного дефицита с использованием лишь исходных баллов клинических шкал затруднено, необходимо также оценить морфологическую целостность проводящих путей. Таким образом, на сегодняшний день актуальной методикой оценки регресса двигательного дефицита в результате церебрального инсульта является комбинированный подход на основе данных МРТ с учетом определенных нейровизуализационных паттернов и применения клинических количественных оценочных шкал.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Обзор литературы, написание текста: Гизатуллин Р.Р.

Концепция и дизайн исследования: Ахмадеева Л.П., Байков Д.Э.

Обсуждение, академическое редактирование текста: Байкова Г.В.

Литература

1. *Van der Vliet R.*, eds. Predicting upper limb motor impairment recovery after stroke: a mixture model. *Annals of Neurology*. 2020; 87 (3): 383–393.
2. *Christidi F.*, eds. Diffusion Tensor Imaging as a Prognostic Tool for Recovery in Acute and Hyperacute Stroke. *Neurology International*. 2022; 14 (4): 841–874.
3. *Tennant A.*, eds. Outcome following stroke. *Disability and Rehabilitation*. 1997; 19 (7): 278–284.
4. *Wilkinson P.R.*, eds. A long-term follow-up of stroke patients. *Stroke*. 1997; 28 (3): 507–512.
5. *Wade D.T., Skilbeck C.E., Langton Hewer R.* Predicting Barthel ADL Score at 6 months after an acute stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1983; 64: 24–28.
6. *Parker V.M., Wade D.T., Hewer R.L.* Loss of arm function after stroke: measurement, frequency, and recovery. *International Rehabilitation Medicine*. 1986; 8 (2), 69–73.
7. *Olsen T.S.* Arm and leg paresis as outcome predictors in stroke rehabilitation. *Stroke*. 1990; 21 (2): 247–251.
8. *Feys H.*, eds. Predicting motor recovery of the upper limb after stroke rehabilitation: value of a clinical examination. *Physiotherapy Research International*. 2000; 5 (1): 1–18.
9. *Henley S.*, eds. Who goes home? Predictive factors in stroke recovery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1985; 48 (1): 1–6.
10. *Wade D.T., Langton Hewer R.* Outlook after an acute stroke: urinary incontinence and loss of consciousness compared in 532 patients. *Quarterly Journal of Medicine*. 1985; 56: 601–608.
11. *Barer D.H., Mitchell J.R.A.* Predicting the outcome of acute stroke: do multivariate models help? *QJM: An International Journal of Medicine*. 1989; 70 (1): 27–39.
12. *Kalra L., Smith D.H., Crome P.* Stroke in patients aged over 75 years: outcome and predictors. *Postgraduate Medical Journal*. 1993; 69 (807): 33–36.
13. *Jimenez J., Morgan P.P.* Predicting improvement in stroke patients referred for inpatient rehabilitation. *Canadian Medical Association Journal*. 1979; 121 (11): 1481.
14. *Henley S.*, eds. Who goes home? Predictive factors in stroke recovery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1985; 48 (1): 1–6.
15. *Galski T.*, eds. Predicting length of stay, functional outcome, and aftercare in the rehabilitation of stroke patients. The dominant role of higher-order cognition. *Stroke*. 1993; 24 (12): 1794–1800.
16. *Engberg A., Garde B., Kreiner S.* Rasch analysis in the development of a rating scale for assessment of mobility after stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1995; 91 (2): 118–127.
17. *Gowland C.* Predicting sensorimotor recovery following stroke rehabilitation. *Physiotherapy Canada*. 1984; 36: 313–320.
18. *Loewen S.C., Anderson B.A.* Predictors of stroke outcome using objective measurement scales. *Stroke*. 1990; 21 (1): 78–81.
19. *Duncan P.W., Propst M., Nelson S.G.* Reliability of the Fugl-Meyer assessment of sensorimotor recovery following cerebrovascular accident. *Physical Therapy*. 1983; 63 (10): 1606–1610.
20. *De Weerdt W., Lincoln N.B., Harrison M.A.* Prediction of arm and hand function recovery in stroke patients. *International Journal of Rehabilitation Research*. 1987; 10: 110–112.
21. *De Weerdt W.J.G., Harrison M.A.* Measuring recovery of arm-hand function in stroke patients: a comparison of the Brunnström-Fugl-Meyer test and the Action Research test. *Physiotherapy Canada*. 1985; 37: 65–70.
22. *Rand D., Eng J.J.* Predicting daily use of the affected upper extremity 1 year after stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015; 24 (2): 274–283.
23. *Liu G.*, eds. Motor recovery prediction with clinical assessment and local diffusion homogeneity after acute subcortical infarction. *Stroke*. 2017; 48 (8): 2121–2128.

24. Puig J., eds. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology*. 2017; 59: 343–351.
25. Bigourdan A., eds. Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts motor recovery after stroke. *Stroke*. 2016; 47 (4): 1053–1059.
26. Hendricks H.T., eds. Systematic review for the early prediction of motor and functional outcome after stroke by using motor-evoked potentials. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2002; 83 (9): 1303–1308.
27. Thomalla G., eds. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage*. 2004; 22 (4): 1767–1774.
28. Puig J., eds. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke. *American Journal of Neuroradiology*. 2010; 31 (7): 1324–1330.
29. Kanimatsu A., eds. Utilization of diffusion tensor tractography in combination with spatial normalization to assess involvement of the corticospinal tract in capsular/pericapsular stroke: feasibility and clinical implications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2007; 26 (6): 1399–1404.
30. Newton J.M., Ward N.S., Parker G.J.M., eds. Non-invasive mapping of corticofugal fibres from multiple motor areas – relevance to stroke recovery. *Brain*. 2006; 129 (7): 1844–1858.
31. Riley J.D., eds. Anatomy of stroke injury predicts gains from therapy. *Stroke*. 2011; 42 (2): 421–426.
32. Kim B., Winstein C. Can neurological biomarkers of brain impairment be used to predict poststroke motor recovery? A systematic review. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2017; 31 (1): 3–24.
33. Boyd L.A., eds. Biomarkers of stroke recovery: consensus-based core recommendations from the stroke recovery and rehabilitation roundtable. *International Journal of Stroke*. 2017; 12 (5): 480–493.
34. Кремнева Е.И. Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14 (1): 33–43.
35. Farkhadovna M.Z., eds. Clinical and neuroimaging techniques in prediction of regress of motor deficiency after cerebral stroke for prevention of falls. *Journal of Biomedicine and Practice*. 2023; 8 (2).
36. Туркин А.М. Отек головного мозга – возможности магнитно-резонансной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2009; 4-6: 4–11.
37. Дробаха В.Е., Кулеш А.А., Шестаков В.В. Фракционная анизотропия белого и серого вещества головного мозга в остром периоде ишемического инсульта как маркер неврологического, когнитивного и функционального статуса. *Медицинская визуализация*. 2015; 6: 8–15.
38. Chen J.L., Schlaug G. Resting state interhemispheric motor connectivity and white matter integrity correlate with motor impairment in chronic stroke. *Frontiers Neurology*. 2013; 4: 1–7.
39. Stinear C.M., Barber P.A., Smale P.R., eds. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*. 2007; 130 (pt 1): 170–180.
40. Paul T., Cieslak M., Hensel L., Wiemer V.M., Grefkes C., Grafton S.T., Volz L.J. The role of corticospinal and extrapyramidal pathways in motor impairment after stroke. *Brain Communications*. 2023; 5 (1): fcac301. DOI: 10.1093/braincomms/fcac301.
41. Yu C., Zhu C., Zhang Y. A longitudinal diffusion tensor imaging study on wallerian degeneration of corticospinal tract after motor pathways stroke. *Neuroimage*. 2009; 47: 451–458.
42. Schaechter J.D., Fricker Z.P., Perdue K.L. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum. Brain Mapp*. 2009; 30: 3461–3474.
43. Lindenberg R., Renga V., Zhu L.L. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology*. 2010; 74: 280–287.
44. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Магнитнорезонансная морфометрия головного мозга у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. *Пермский медицинский журнал*. 2014; 31 (3): 39–45.
45. Rong D., Zhang M., Ma Q. Corticospinal Tract Change during Motor Recovery in Patients with Medulla Infarct: A Diffusion Tensor Imaging Study. *BioMed Research International*. 2014; 2014: 524096. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/524096>.
46. Beaulieu C. The Biological Basis of Diffusion Anisotropy. In: Johansen-Berg H., Behrens T. *Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In Vivo Neuroanatomy*. London: Elsevier, 2009. 490.

47. Guo J., Wang S., Li R. Cognitive impairment and whole brain diffusion in patients with carotid artery disease and ipsilateral transient ischemic attack. *Neurol. Res.* 2014; 36 (1): 41–46.
48. Fernández-Andújar M., Doornink F., Dacosta-Aguayo R. Remote thalamic microstructural abnormalities related to cognitive function in ischemic stroke patients. *Neuropsychology.* 2014; 28 (6): 984–996.
49. Clark M.E., Payton J.E., Pittiglio L.I. Acute ischemic stroke and hyperglycemia. *Crit. Care Nurs.* 2014; 37 (2): 182187.
50. Marmarelis V.Z., Shin D.C., Orme M.E., Zhang R. Modelbased quantification of cerebral hemodynamics as a physiomaerker for Alzheimer's disease? *Curr. Alzheimer Res.* 2014; 11 (1): 11–17.

Поступила в редакцию 15.11.2023; принята 01.03.2024.

Авторский коллектив

Гизатуллин Ринат Раисович – аспирант кафедры неврологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail: gizatullinrr@neuroufa.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2418-0945>.

Ахмадеева Лейла Ринатовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет». 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3; член Президиума, Академия наук Республики Башкортостан. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Кирова, 15; e-mail: Leila_ufa@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-00002-1177-6424>.

Байков Денис Энверович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail: d-baikov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3210-6593>.

Байкова Галина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3 e-mail: d-baikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6010-7454>.

Образец цитирования

Гизатуллин Р.Р., Ахмадеева Л.Р., Байков Д.Э., Байкова Г.В. Оценочные шкалы и показатели диффузионно-тензорной МРТ в прогнозировании регресса двигательного дефицита у пациентов, перенесших церебральный инсульт. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 3: 6–16. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-6-16.

RATING SCALES AND INDICATORS OF DIFFUSION TENSOR IMAGING IN PREDICTING MOTOR DEFICIT REGRESSION IN PATIENTS WITH CEREBRAL STROKE

R.R. Gizatullin¹, L.R. Akhmadeeva^{1,2}, D.E. Baykov¹, G.V. Baykova¹

¹ Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia;

² Bashkortostan Academy of Sciences, Ufa, Russia

Stroke and subsequent movement disorders are a significant medical and social problem. In 2021, 500 thousand newly diagnosed strokes were registered in the Russian Federation. No more than 10 % of people return to work within the first year after a stroke, 30 % remain disabled for life. In this regard, it is the relevant to predict motor disease outcomes at different periods in patients with a cerebral stroke. The currently existing severity scales are mostly used to characterize early movement disorders, and long-term effects often remain unassessed. There are no methods for predicting the degree of movement disorders in patients with a cerebral stroke in the long term. Objectively, information on the ratio of the level of brain damage and the likelihood of subsequent motor deficit improvement in vivo can be obtained from neuroimaging images. Predicting the severity of movement disorders is potentially possible by analyzing the state of CNS conducting pathways, primarily the corticospinal tracts. This paper presents our vision on using a clinical neuroimaging method to predict the regression of motor consequences after a cerebral stroke using neurological rating scales and visual assessment of the corticospinal tracts during MRI based on the modern literature analysis.

According to the literature, clinical scales used in the acute period of acute cerebrovascular accident correlate with the assessment of corticospinal tract profile. Therefore, the combination of these methods is promising while assessing motor deficit regression.

Key words: stroke, motor deficit, rehabilitation, neuroimaging.

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

Author contributions

Literature review, text writing: Gizatullin R.R.

Research concept and design: Akhmadeeva L.R., Baykov D.E.

Discussion, academic text editing: Baykova G.V.

References

1. Van der Vliet R., eds. Predicting upper limb motor impairment recovery after stroke: a mixture model. *Annals of Neurology*. 2020; 87 (3): 383–393.
2. Christidi F., eds. Diffusion Tensor Imaging as a Prognostic Tool for Recovery in Acute and Hyperacute Stroke. *Neurology International*. 2022; 14 (4): 841–874.
3. Tennant A., eds. Outcome following stroke. *Disability and Rehabilitation*. 1997; 19 (7): 278–284.
4. Wilkinson P.R., eds. A long-term follow-up of stroke patients. *Stroke*. 1997; 28 (3): 507–512.
5. Wade D.T., Skilbeck C.E., Langton Hewer R. Predicting Barthel ADL Score at 6 months after an acute stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1983; 64: 24–28.
6. Parker V.M., Wade D.T., Hewer R.L. Loss of arm function after stroke: measurement, frequency, and recovery. *International Rehabilitation Medicine*. 1986; 8 (2), 69–73.
7. Olsen T.S. Arm and leg paresis as outcome predictors in stroke rehabilitation. *Stroke*. 1990; 21 (2): 247–251.
8. Feys H., eds. Predicting motor recovery of the upper limb after stroke rehabilitation: value of a clinical examination. *Physiotherapy Research International*. 2000; 5 (1): 1–18.
9. Henley S., eds. Who goes home? Predictive factors in stroke recovery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1985; 48 (1): 1–6.
10. Wade D.T., Langton Hewer R. Outlook after an acute stroke: urinary incontinence and loss of consciousness compared in 532 patients. *Quarterly Journal of Medicine*. 1985; 56: 601–608.
11. Barer D.H., Mitchell J.R.A. Predicting the outcome of acute stroke: do multivariate models help? *QJM: An International Journal of Medicine*. 1989; 70 (1): 27–39.
12. Kalra L., Smith D.H., Crome P. Stroke in patients aged over 75 years: outcome and predictors. *Postgraduate Medical Journal*. 1993; 69 (807): 33–36.
13. Jimenez J., Morgan P.P. Predicting improvement in stroke patients referred for inpatient rehabilitation. *Canadian Medical Association Journal*. 1979; 121 (11): 1481.
14. Henley S., eds. Who goes home? Predictive factors in stroke recovery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1985; 48 (1): 1–6.
15. Galski T., eds. Predicting length of stay, functional outcome, and aftercare in the rehabilitation of stroke patients. The dominant role of higher-order cognition. *Stroke*. 1993; 24 (12): 1794–1800.
16. Engberg A., Garde B., Kreiner S. Rasch analysis in the development of a rating scale for assessment of mobility after stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1995; 91 (2): 118–127.
17. Gowland C. Predicting sensorimotor recovery following stroke rehabilitation. *Physiotherapy Canada*. 1984; 36: 313–320.
18. Loewen S.C., Anderson B.A. Predictors of stroke outcome using objective measurement scales. *Stroke*. 1990; 21 (1): 78–81.
19. Duncan P.W., Propst M., Nelson S.G. Reliability of the Fugl-Meyer assessment of sensorimotor recovery following cerebrovascular accident. *Physical Therapy*. 1983; 63 (10): 1606–1610.
20. De Weerdts W., Lincoln N.B., Harrison M.A. Prediction of arm and hand function recovery in stroke patients. *International Journal of Rehabilitation Research*. 1987; 10: 110–112.
21. De Weerdts W.J.G., Harrison M.A. Measuring recovery of arm-hand function in stroke patients: a comparison of the Brunnström-Fugl-Meyer test and the Action Research test. *Physiotherapy Canada*. 1985; 37: 65–70.

22. Rand D., Eng J.J. Predicting daily use of the affected upper extremity 1 year after stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015; 24 (2): 274–283.
23. Liu G., eds. Motor recovery prediction with clinical assessment and local diffusion homogeneity after acute subcortical infarction. *Stroke*. 2017; 48 (8): 2121–2128.
24. Puig J., eds. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology*. 2017; 59: 343–351.
25. Bigourdan A., eds. Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts motor recovery after stroke. *Stroke*. 2016; 47 (4): 1053–1059.
26. Hendricks H.T., eds. Systematic review for the early prediction of motor and functional outcome after stroke by using motor-evoked potentials. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2002; 83 (9): 1303–1308.
27. Thomalla G., eds. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage*. 2004; 22 (4): 1767–1774.
28. Puig J., eds. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke. *American Journal of Neuroradiology*. 2010; 31 (7): 1324–1330.
29. Kunimatsu A., eds. Utilization of diffusion tensor tractography in combination with spatial normalization to assess involvement of the corticospinal tract in capsular/pericapsular stroke: feasibility and clinical implications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2007; 26 (6): 1399–1404.
30. Newton J.M., Ward N.S., Parker G.J.M., eds. Non-invasive mapping of corticofugal fibres from multiple motor areas – relevance to stroke recovery. *Brain*. 2006; 129 (7): 1844–1858.
31. Riley J.D., eds. Anatomy of stroke injury predicts gains from therapy. *Stroke*. 2011; 42 (2): 421–426.
32. Kim B., Winstein C. Can neurological biomarkers of brain impairment be used to predict poststroke motor recovery? A systematic review. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2017; 31 (1): 3–24.
33. Boyd L.A., eds. Biomarkers of stroke recovery: consensus-based core recommendations from the stroke recovery and rehabilitation roundtable. *International Journal of Stroke*. 2017; 12 (5): 480–493.
34. Kremneva E.I. Otsenka mikrostruktury belogo veshchestva golovnoy mozga po dannym diffuzionnoy magnitno-rezonansnoy tomografii pri tserebral'noy mikroangiopatii [Assessment of cerebral white matter microstructure in cerebral small vessel disease based on the diffusion-weighted magnetic resonance imaging]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2020; 14 (1): 33–43 (in Russian).
35. Farkhadovna M.Z., eds. Clinical and neuroimaging techniques in prediction of regress of motor deficiency after cerebral stroke for prevention of falls. *Journal of Biomedicine and Practice*. 2023; 8 (2).
36. Turkin A.M. Otek golovnoy mozga – vozmozhnosti magnitno-rezonansnoy tomografii [Cerebral edema: Capacities of magnetic resonance imaging]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2009; 4-6: 4–11 (in Russian).
37. Drobakha V.E., Kulesh A.A., Shestakov V.V. Fraktsionnaya anizotropiya belogo i serogo veshchestva golovnoy mozga v ostrom periode ishemiceskogo insulta kak marker nevrologicheskogo, kognitivnogo i funktsional'nogo statusa [Fractional anisotropy of white and gray matter of brain in acute ischemic stroke as a marker of neurological, cognitive and functional status]. *Meditinskaya vizualizatsiya*. 2015; 6: 8–15.
38. Chen J.L., Schlaug G. Resting state interhemispheric motor connectivity and white matter integrity correlate with motor impairment in chronic stroke. *Frontiers Neurology*. 2013; 4: 1–7.
39. Stinear C.M., Barber P.A., Smale P.R., eds. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*. 2007; 130 (pt 1): 170–180.
40. Paul T., Cieslak M., Hensel L., Wiemer V.M., Grefkes C., Grafton S.T., Volz L.J. The role of corticospinal and extrapyramidal pathways in motor impairment after stroke. *Brain Communications*. 2023; 5 (1): fcac301. DOI: 10.1093/braincomms/fcac301.
41. Yu C., Zhu C., Zhang Y. A longitudinal diffusion tensor imaging study on wallerian degeneration of corticospinal tract after motor pathways stroke. *Neuroimage*. 2009; 47: 451–458.
42. Schaechter J.D., Fricker Z.P., Perdue K.L. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum. Brain Mapp*. 2009; 30: 3461–3474.
43. Lindenberg R., Renga V., Zhu L.L. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology*. 2010; 74: 280–287.

44. Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V. Magnitnorezonansnaya morfometriya golovnoy mozga u patsientov s postinsul'nymi kognitivnymi narusheniyami [Brain magnetic resonance morphometry in patients with post-stroke cognitive impairment]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 31 (3): 39–45 (in Russian).
45. Rong D., Zhang M., Ma Q. Corticospinal Tract Change during Motor Recovery in Patients with Medulla Infarct: A Diffusion Tensor Imaging Study. *BioMed Research International*. 2014; 2014: 524096. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/524096>.
46. Beaulieu C. The Biological Basis of Diffusion Anisotropy. In: Johansen-Berg H., Behrens T. *Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In Vivo Neuroanatomy*. London: Elsevier, 2009. 490.
47. Guo J., Wang S., Li R. Cognitive impairment and whole brain diffusion in patients with carotid artery disease and ipsilateral transient ischemic attack. *Neurol. Res.* 2014; 36 (1): 41–46.
48. Fernández-Andújar M., Doornink F., Dacosta-Aguayo R. Remote thalamic microstructural abnormalities related to cognitive function in ischemic stroke patients. *Neuropsychology*. 2014; 28 (6): 984–996.
49. Clark M.E., Payton J.E., Pittiglio L.I. Acute ischemic stroke and hyperglycemia. *Crit. Care Nurs.* 2014; 37 (2): 182187.
50. Marmarelis V.Z., Shin D.C., Orme M.E., Zhang R. Modelbased quantification of cerebral hemodynamics as a physiologic marker for Alzheimer's disease? *Curr. Alzheimer Res.* 2014; 11 (1): 11–17.

Received November 15, 2023; accepted March 01, 2024.

Information about the authors

Gizatullin Rinat Raisovich, Postgraduate Student, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 450008, Russia, Ufa, Lenin St., 3; e-mail: gizatullinrr@neuroufa.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2418-0945>.

Akhmadeeva Leila Rinatovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Neurology, Bashkir State Medical University. 450008, Russia, Ufa, Lenin St., 3; Presidium Member, Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan. 450008, Russia, Ufa, Kirov St., 15; e-mail: Leila_ufa@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-00002-1177-6424>.

Baykov Denis Enverovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of General Surgery with the Course of Radiation Diagnostics of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 450008, Russia, Ufa, Lenin St., 3; e-mail: d-baikov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3210-6593>.

Baykova Galina Vladimirovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pediatrics the Course of the Institute of Additional Professional Education, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 450008, Russia, Ufa, Lenin St., 3; e-mail: d-baikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6010-7454>.

For citation

Gizatullin R.R., Akhmadeeva L.R., Baykov D.E., Baykova G.V. Otsenochnye shkaly i pokazateli dif-fuzionno-tenzornoy MRT v prognozirovanii regressa dvigatel'nogo defitsita u patsientov, perenesshikh tser-ebral'nyy insul't [Rating scales and indicators of diffusion tensor imaging in predicting motor deficit regres-sion in patients with cerebral stroke]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 3: 6–16. DOI: [10.34014/2227-1848-2024-3-6-16](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2024-3-6-16) (in Russian).

УДК 616.12-008.464

DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-17-27

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В КАЗАХСТАНЕ И ДРУГИХ СТРАНАХ

А.У. Баширов

ГКП на ПХВ «Енбекшиказахская многопрофильная межрайонная больница», г. Есик, Казахстан

В данной статье рассматриваются этиологические факторы, способствующие развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также основные причины, приводящие к ее появлению. Статистика распространенности ХСН и смертности от нее в Казахстане за последние десятилетия представлена в сжатом формате. Клинические рекомендации Казахстанского кардиологического общества подробно описывают множество этиологических факторов ХСН, включая как причинные, так и сопутствующие заболевания, способствующие ее развитию. Согласно статистическим данным 4,7 % населения Казахстана (примерно 320 тыс. чел.) сталкивается с ХСН. Наиболее распространенными причинами или сопутствующими заболеваниями, способствующими развитию ХСН, являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, ожирение, злокачественные новообразования, хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая анемия.

Наибольшая частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) отмечается в Алматы – 4 %. Смертность от заболеваний кровообращения в Республике Казахстан сократилась с 207,4 случая на 100 тыс. населения в 2012 г. до 178,92 случая в 2016 г.

Различия в подходах к кодированию ХСН в структуре клинического и патологоанатомического диагноза существенно влияют на точность данных о распространенности ХСН и смертности от этой патологии. Эти различия обусловлены тем, что ХСН является не самостоятельным заболеванием, а скорее осложнением. Когда ХСН рассматривается как болезнь, ее обычно учитывают как вторичное заболевание. Из-за этого ХСН часто не получает кода в структуре прижизненного диагноза и не рассматривается как первопричина смерти в случае летального исхода. В результате мы осознаем значительное влияние ХСН на смертность, но не имеем точного представления о реальной масштабности этой проблемы.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, этиология, хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Введение. За последние годы во взглядах на проблему хронической сердечной недостаточности (ХСН) произошли значительные изменения.

Согласно МКБ-11 теперь две разные формы ХСН кодируются отдельно (ВВ81.1 – Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса и ВВ81.2 – Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса). Несмотря на схожие клинические проявления и влияние на прогноз жизни ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) и ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) различаются по распространенности, этиологии, патогенезу, патоморфологии и подходам к лечению. В данной статье проблема ХСН

рассматривается в общем контексте и освещаются обе основные формы этого заболевания.

Целью данного обзора литературы является изучение этиологии, распространенности ХСН и смертности от нее в Казахстане и зарубежных странах.

Этиология. В клинических рекомендациях Казахстанского кардиологического общества представлен обширный и почти полный перечень этиологических факторов ХСН, включая как причинные, так и сопутствующие заболевания, способствующие развитию этого состояния. Согласно статистическим данным в Казахстане 4,7 % населения страдает от ХСН, что составляет примерно 320 тыс. чел.

Наиболее распространенными причинами или сопутствующими заболеваниями, способствующими развитию ХСН, являются артериальная гипертензия (65 %), ишемическая болезнь сердца (50 %), хроническая болезнь почек (43 %), фибрилляция предсердий (41 %), постинфарктный кардиосклероз (27 %) и сахарный диабет (27 %), ожирение (23 %), злокачественные новообразования (23 %), хроническая обструктивная болезнь легких (23 %), анемия (12 %) и инсульт (12 %). Рост частоты постинфарктного кардиосклероза в стране может быть объяснен увеличением выживаемости пациентов, перенесших инфаркт миокарда, а сахарного диабета – распространением ожирения [1].

Вопрос о влиянии новой коронавирусной инфекции на развитие хронической сердечной недостаточности требует особого внимания. Исследования показывают, что коронавирусная инфекция может вызывать повышение уровня тропонина в крови, особенно при тяжелом течении болезни. Метаанализ указывает, что повышенный уровень тропонина I у лиц с неблагоприятным течением заболевания наблюдается в 51 % случаев [2].

Существуют предположения о возможном развитии миокардита у выживших больных с последующим формированием ХСН. Метаанализ данных за 2020 г. показывает, что острый миокардит наблюдался у 36 % больных, а в постковидном периоде – у 27 %. Однако ретроспективное обсервационное исследование на основе анализа электронных медицинских карт больных COVID-19 показало, что новые случаи миокардита выявлены всего у 5 % пациентов, а новые случаи перикардита – у 1,5 % [3]. Данные национальной базы данных CDC (США) показывают, что риск миокардита у мужчин на фоне COVID-19 составил всего лишь 0,045 %. Исследование, проведенное в Цюрихе, не выявило новой сердечно-сосудистой патологии у 4639 пациентов, перенесших COVID-19, через 6–8 мес. после заболевания [4, 5].

Интересно отметить, что у больных с миокардитом наблюдалась более высокая 6-месячная смертность (3,9 %), чем в группе контроля (2,9 %). Эти результаты подчеркивают

необходимость дальнейших исследований и внимательного наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19, с учетом возможных последствий для сердечной функции и развития ХСН [6].

Распространенность. Доступных данных для оценки распространенности ХСН в мире недостаточно. Из-за высокого уровня доходов развитых стран основная часть литературы по эпидемиологии и лечению ХСН поступает из этих регионов. Показатели распространенности ХСН в отдельных странах демонстрируют стабилизацию и возможное снижение. Улучшение качества первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и лечение ишемической болезни сердца (ИБС) способствуют этой тенденции.

В целом глобальная распространенность ХСН варьируется от 100 до 900 случаев на 100 тыс. человеко-лет в зависимости от используемых диагностических критериев и исследуемой популяции. Исследователи, изучавшие риск атеросклероза в сообществах и оценивавшие тенденции госпитализации и смертности, отметили, что в 2012 г. в США было зарегистрировано 915 тыс. новых случаев ХСН. Распространенность ХСН в европейской части РФ, по результатам исследования ЭПОХА – ХСН, составила 7 %. С 1998 г. по 2014 г. в РФ число пациентов с ХСН достоверно выросло с 4,9 % до 10,2 % [7–9].

По данным статистики, наиболее высокие риски развития сердечно-сосудистых заболеваний характерны для стран со средним и низким уровнем дохода [9, 10]. Такие проекты, как исследование застойной сердечной недостаточности, исследование PURE и измерение глобального бремени болезней, включают изучение проблемы ХСН в этих странах [11–13].

В исследовании PURE приняли участие 156 424 чел. из 3 стран с высоким, 10 стран со средним и 4 стран с низким уровнем дохода. Оно позволило проанализировать факторы риска развития хронических заболеваний. По результатам среднего периода наблюдения в 4,1 года исследователи PURE зарегистрировали 271 новый случай ХСН на 100 тыс. чел. [14, 15]. У африканских пациентов, госпитализированных из-за

сердечно-сосудистых заболеваний, острая декомпенсированная ХСН была наиболее частым диагнозом. Для облегчения бремени сердечно-сосудистых заболеваний в странах со средним и низким уровнем дохода необходимо улучшение инфраструктуры здравоохранения и проведение дальнейших исследований [16, 17].

В Казахстане наибольшая частота ХСН наблюдается в г. Алматы – 4 % [18]. У мужчин и женщин отмечается обратное соотношение выявляемости ХСНсФВ и ХСНнФВ. У мужчин частота ХСНнФВ составляет 1210 на 100 тыс., а ХСНсФВ – 875 на 100 тыс. У женщин частота ХСНнФВ составляет 791 на 100 тыс., а ХСНсФВ – 1132 на 100 тыс. [19]. Эти различия могут быть обусловлены более высокой частотой ИБС и повреждениями клапанов у мужчин, а также более высокой вероятностью артериальной гипертензии, сахарного диабета и хронической болезни почек у женщин.

В последние 10 лет частота ХСНнФВ снизилась на 43 %, а распространенность ХСНсФВ уменьшилась на 25 % [19]. Это может быть связано с более эффективной профилактикой причинных заболеваний, вызывающих ХСНнФВ, и увеличением продолжительности жизни пациентов с ХСНсФВ.

В период с 2021 г. по 2023 г. в г. Алматы распространенность ХСН I–IV функциональных классов (ФК) увеличилась с 6,4 % до 7,2 %, а ХСН III–IV ФК – с 1,4 % до 2,8 % [20]. Главными причинами развития ХСН остаются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, при этом наблюдается увеличение роли инфаркта миокарда и сахарного диабета как факторов, способствующих развитию ХСН.

Отметим, что число компонентов базовой терапии ХСН увеличилось, она получила большую популяризацию, что, вероятно, способствовало замедлению темпа роста распространенности патологии к 2020–2022 гг.

Статистика смертности. Прогноз заболевания для пациентов является неблагоприятным: среднее время жизни при ХСН I–II ФК составляет 7,2 года, а при ХСН III–IV ФК – 4,8 года [20]. Анализ тяжести по шкале оценки клинического

состояния пациентов с ХСН не показал существенных различий между группами.

Изучение смертности от ХСН в Англии и Уэльсе с 1950 г. по 2000 г. показало ее значительный рост в период с 1950 г. по 1973 г. – в 3 раза у мужчин и в 2,6 раза у женщин. Однако к 1993 г. смертность от ХСН снизилась в 1,8 раза у мужчин и в 2 раза у женщин [21–23]. Рост смертности, вероятно, был обусловлен увеличением распространенности артериальной гипертензии и ИБС.

Исследование, проведенное с 1971 г. по 2004 г., показало, что у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса первоначальные причины смерти часто не связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями – у 22 % мужчин и 30 % женщин. В случаях с сокращенной фракцией выброса доля таких пациентов значительно выше – 50 %. Основными причинами смерти данных больных являются онкологические заболевания [24].

Отметим, что точность данных о распространенности ХСН и смертности от нее ограничена различиями в подходах к ее кодированию. ХСН часто не получает отдельного кода в прижизненном диагнозе и не учитывается как основная причина смерти, что затрудняет оценку истинного масштаба проблемы [25].

В период с 1999 г. по 2011 г. в США среди пациентов Medicare с ХСН смертность внутри больниц снизилась на 38 %, 30-дневная смертность – на 16,4 %, а годовая – на 13,0 %. Аналогичное снижение смертности как у амбулаторных, так и у стационарных пациентов наблюдалось и в Онтарио (Канада) [26, 27]. Это улучшение может быть связано с повышением качества медицинской помощи, более широким использованием эффективных методов лечения, снижением уровня курения и улучшением контроля артериальной гипертензии [28, 29].

В Республике Казахстан смертность от болезней системы кровообращения снизилась с 160,4 случая на 100 тыс. населения в 2019 г. до 128,9 случая в 2022 г. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Показатели смертности населения от болезней системы кровообращения в Казахстане и России в 2019–2022 гг. (на 100 тыс. чел.)

Mortality rates from diseases of the circulatory system in Kazakhstan and Russia in 2019–2022 (per 100,000 people)

Страна Country	2019	2020	2021	2022
Казахстан Kazakhstan	160,4	163,1	166,7	128,9
Россия Russia	573,2	640,8	640,3	566,8

Кроме того, снизилась и заболеваемость ИБС, которая является основным этиологическим фактором ХСН (табл. 2).

Однако статистические данные о заболеваемости и смертности от ХСН отсутствуют [30–32].

Таблица 2

Table 2

Заболеваемость ИБС в Казахстане и России в 2019–2022 гг. (на 100 тыс. чел.)

Incidence rate of coronary heart disease in Kazakhstan and Russia in 2019–2022 (per 100,000 people)

Страна Country	2019	2020	2021	2022
Казахстан Kazakhstan	601,2	604,2	564,8	585,1
Россия Russia	5070,1	5070,1	5064,8	5182,9

Госпитализация. В странах с высоким уровнем дохода ХСН часто становится диагнозом у госпитализированных пожилых пациентов в возрасте старше 65 лет [33, 34]. Примерно 1–2 % всех госпитализаций связаны с ХСН [35]. В США ХСН является основной причиной госпитализации: с 2000 г. по 2010 г. ежегодно в больницах оказывается помощь примерно 1 млн чел. [36, 37]. За этот период частота госпитализаций по ХСН увеличилась с 219 до 390 на 100 тыс. чел. [38].

Подобные тенденции наблюдаются и в Европе. Во Франции в 2012 г. стандартизированный уровень госпитализаций по ХСН составил 246,2 на 100 тыс. населения [39]. В период с 2000 г. по 2010 г. частота госпитализаций оставалась стабильной, а стандартизированной

станционарная смертность снижалась на 3,3 % ежегодно.

В Нидерландах, Шотландии и Швеции количество госпитализаций по поводу ХСН достигло пика в 1990-х гг., а затем началось снижение. В Великобритании 5 % всех госпитализаций из отделений неотложной помощи связаны с ХСН. Прогнозируется, что к 2035 г. число госпитализаций увеличится более чем на 50 % из-за старения населения [40, 41].

В США наблюдаются различия в частоте госпитализаций по поводу ХСН между этническими группами. Вероятность госпитализации на 50 % выше у афроамериканцев, на 20 % выше у латиноамериканцев и на 50 % ниже у азиатов по сравнению с белыми [42,

43]. Эти различия не связаны с социально-экономическими факторами.

В Российской Федерации в 1998–2014 гг. число пациентов с любым ФК ХСН увеличилось в 2 раза (с 7,18 млн до 14,92 млн), а пациентов с тяжелой ХСН – в 3,4 раза (с 1,76 млн до 6,0 млн чел.). В репрезентативной выборке Российской Федерации распространенность ХСН I ФК составляет 23 %, II ФК – 47 %, III ФК – 25 %, IV ФК – 5 % (госпитальный этап ЭПОХА-ХСН) [44].

Сравнение данных национальных регистров демонстрирует различия в международной практике лечения сердечной недостаточности и позволяет выделить области, где можно улучшить качество медицинской помощи. Так, страны Северной Америки, Западной Европы и Японии проявляют наивысшую приверженность к научно обоснованным методам лечения ХСН [45, 46]. Однако было обнаружено, что использование блокаторов минералокортикоидных рецепторов в Северной Америке ниже, чем в других регионах с высоким уровнем дохода. Самые низкие показатели приверженности терапии ХСН наблюдались в Восточной Европе и Азии (за исключением Японии).

В рамках проекта Get With The Guidelines – Heart Assessment было показано, что ка-

чество медицинской помощи для всех этнических групп в США было одинаковым, однако внутрибольничная смертность была значительно ниже у афроамериканцев и латиноамериканцев [47, 48].

В 2013 г. медиана стандартизированной по риску 30-дневной частоты повторных госпитализаций по поводу ХСН составила 21,9 % с вариацией от 17,0 % до 28,2 %. Средний уровень повторной госпитализации по поводу ХСН снизился на 1,5 % в период с 2010 г. по 2013 г. [49, 50].

Заключение. В последние годы наблюдаются значительные изменения во взглядах на ХСН, которые касаются ее этиологии, эпидемиологии и смертности от нее. Распространенность ХСН (как на уровне Казахстана, России, так и в мировом масштабе) варьируется и требует дальнейшего изучения, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. В связи с ожидаемым увеличением числа пожилых людей и ростом заболеваний сердечно-сосудистой системы необходимы дальнейшие исследования, усиление профилактических мероприятий и улучшение координации медицинской помощи для пациентов с ХСН в целях повышения качества жизни и снижения заболеваемости и смертности.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Сабитов Е.Т., Дюсупов А.А., Абдрахманов А.С., Орехов А.Ю., Турубаев Е.М. Ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: диагностические и лечебные подходы. Кардиология. 2019; 59 (12): 84–91.
2. Shoar S., Hosseini F., Naderan M., Mehta J.L. Meta-analysis of Cardiovascular Events and Related Biomarkers Comparing Survivors Versus Non-survivors in Patients With COVID-19. Am J Cardiol. 2020; 135: 50–61. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.044.
3. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы. Терапевтический архив. 2017; 9: 4–9. DOI: 10.17116/terarkh20178994-9.
4. Хамуев Я.П. Проблемы диастолической дисфункции левого желудочка: определение, патофизиология, диагностика. Кардиология. 2011; 51 (11): 71–82.
5. Zuin M., Rigatelli G., Roncon L., Pasquetto G., Bilato C. Risk of incident heart failure after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2023; 28 (4): 859–864. DOI: 10.1007/s10741-022-10292-0.
6. Wang W., Wang C.Y., Wang S.I., Wei J.C. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. EclinicalMedicine. 2022; 53: 101619. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101619.
7. Zhao D., Liu J., Xie W., Qi Y. Cardiovascular risk assessment: a global perspective. Nat. Rev. Cardiol. 2015; 12: 301–311.

8. *Mozaffarian D.* Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133: e38–e360.
9. *Yusuf S.* Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 818–827.
10. *Плакцина К.Г., Татаринцева Ю.В., Хачатуров А.Н.* Особенности хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста (обзор литературы). Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022; 5. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-u-patsientov-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta-obzor-literatury> (дата обращения: 20.08.2023).
11. *Zarrinkoub R.* The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 995–1002.
12. *Meyer S.* Sex differences in new-onset heart failure. *Clin. Res. Cardiol.* 2015; 104: 342–350.
13. *Dokainish H.* Heart failure in low- and middle-income countries: background, rationale, and design of the INTERnational Congestive Heart Failure Study (INTER-CHF). *Am. Heart J.* 2015; 170: 627.e1–634.e1.
14. *Wencker D., Chandra M., Nguyen K., Miao W., Garantziotis S., Factor S.M., Shirani J., Armstrong R.C., Kitsis R.N.* A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. *Journal Of Clinical Investigation.* 2003; 111: 1497–1504.
15. *James T.N.* Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. From postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. *Circulation.* 1994; 90: 556–573.
16. *Sliwa K., Mayosi B.M.* Recent advances in the epidemiology, pathogenesis and prognosis of acute heart failure and cardiomyopathy in Africa. *Heart.* 2013; 99: 1317–1322.
17. *Ziaieian B., Fonarow G.C.* Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016; 13 (6): 368–378. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25.
18. *Мареев Ю.В., Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Реброва Т.Ю., Аникина Д.В., Мареев В.Ю.* Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF. *Кардиология.* 2019; 59 (125): 37–45.
19. *Фомин И.В.* Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 8: 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
20. *Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галаявич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С.* Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021; 61 (4): 4–14.
21. *Жаров Е.И., Зиц С.В.* Значение спектральной доплер-эхокардиографии в диагностике и оценке тяжести синдрома застойной сердечной недостаточности. *Кардиология.* 1996; 36 (1): 47–50.
22. *Meyer S.* Sex differences in new-onset heart failure. *Clin. Res. Cardiol.* 2015; 104: 342–350.
23. *Vasan R.S., Xanthakis V., Lyass A., Andersson C., Tsao C., Cheng S., Aragam J., Benjamin E.J., Larson M.G.* Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the framingham study: An echocardiographic study over 3 decades. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018; 11: 1–11.
24. *Mallat Z., Fornes P., Costagliola R., Esposito B., Belmin J., Lecomte D., Tedgui A.* Age and gender effects on cardiomyocyte apoptosis in the normal human heart. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021; 56: M719–723.
25. *Upadhyya B., Rocco M., Lewis C.E., Oparil S., Lovato L.C., Cushman W.C., Bates J.T., Bello N.A., Aurigemma G., Fine L.J., Johnson K.C., Rodriguez C.J., Raj D.S., Rastogi A., Tamariz L., Wiggers A., Kitzman D.W., Group S.R.* Effect of intensive blood pressure treatment on heart failure events in the systolic blood pressure reduction intervention trial. *Circ Heart Fail.* 2017; 10: e003613.
26. *Kraigher-Krainer E., Lyass A., Massaro J.M., Lee D.S., Ho J.E., Levy D., Kannel W.B., Vasan R.S.* Association of physical activity and heart failure with preserved vs. Reduced ejection fraction in the elderly: The framingham heart study. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15: 742–746.
27. *Yeung D.F.* Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007. *CMAJ.* 2012; 184: E765–E773.
28. *Thun M.J.* 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 351–364.

29. Egan B.M., Li J., Hutchison F.N., Ferdinand K.C. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: Progress Toward Healthy People 2020 goals. *Circulation*. 2014; 130: 1692–1699.
30. *Здравоохранение в России*. 2023: стат. сб. М.; 2023. 179.
31. *Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2022 году*: стат. Астана; 2023. 340.
32. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020; 60 (4): 91–100. DOI: 10.18087/кардио.2020.4.н1014.
33. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015; 385: 812–824.
34. Senyo S.E., Steinhauser M.L., Pizzimenti C.L., Yang V.K., Cai L., Wang M., Wu T.D., Guerin-Kern J.L., Lechene C.P., Lee R.T. Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes. *Nature*. 2013; 493: 433–436.
35. Zannad F, Agrinier N, Alla F. Heart failure burden and therapy. *Europace*. 2009; 11 (suppl. 5): v1–v9.
36. Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133: e38–e360.
37. Fang J., Mensah G.A., Croft J.B., Keenan N.L. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52: 428–434.
38. Gerber Y. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern. Med*. 2015; 175: 996–1004.
39. Gabet A, Juillièrè Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Oliè V. National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000–2012. *Eur. J. Heart Fail*. 2015; 17: 583–590.
40. National Clinical Guideline Centre (UK). *Chronic heart failure: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*. London: Royal College of Physicians (UK); 2010. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65340/> (дата обращения: 20.08.2023).
41. Zannad F., Agrinier N. Alla F. Heart failure burden and therapy. *Europace*. 2009; 11 (suppl. 5): v1–v9.
42. Brown D.W., Haldeman G.A., Croft J.B., Giles W.H., Mensah G.A. Racial or ethnic differences in hospitalization for heart failure among elderly adults: Medicare, 1990 to 2000. *Am. Heart J*. 2005; 150: 448–454.
43. Bergmann O., Zdunek S., Felker A., Salehpour M., Alkass K., Bernard S., Sjoström S.L., Szewczykowska M., Jackowska T., Dos Remedios C., Malm T., Andra M., Jashari R., Nyengaard J.R., Possnert G., Jovinge S., Druid H., Frisen J. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell*. 2015; 161: 1566–1575.
44. Нестеров В.С., Урванцева И.А., Воробьев А.С. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения. // *Лечащий врач*. 2018; 7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost-sovremennye-problemy-i-puti-ih-resheniya> (дата обращения: 20.08.2023).
45. Ambrosy A.P. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 63: 1123–1133.
46. Vasan R.S., Xanthakis V., Lyass A., Andersson C., Tsao C., Cheng S., Aragam J., Benjamin E.J., Larson M.G. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the framingham study: An echocardiographic study over 3 decades. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: 1–11.
47. Thomas K.L. Association of race/ethnicity with clinical risk factors, quality of care, and acute outcomes in patients hospitalized with heart failure. *Am. Heart J*. 2011; 161: 746–754.
48. Kolwicz S.C.Jr., Airhart S., Tian R. Ketones step to the plate: A game changer for metabolic remodeling in heart failure? *Circulation*. 2016; 133: 689–691.
49. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Das S.R., Delling F.N., Djousse L., Elkind M.S.V., Ferguson J.F., Fornage M., Jordan L.C., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Kwan T.W., Lackland D.T., Lewis T.T., Lichtman J.H., Longenecker C.T., Loop M.S., Lutsey P.L., Martin S.S., Matsushita K., Moran A.E., Mussolino M.E., O'Flaherty M., Pandey A., Perak A.M., Rosamond W.D., Roth G.A., Sampson U.K.A., Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Spartano N.L., Stokes A., Tirschwell D.L., Tsao C.W., Turakhia M.P., VanWagner L.B., Wilkins J.T., Wong S.S., Virani S.S. Heart disease and stroke statistics-2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139: e56–e528.

50. *Schwartz J.* Medicare hospital quality chartbook performance report on outcome measures. Centers for Medicare & Medicaid Services; 2014.

Поступила в редакцию 21.11.2023; принята 01.04.2024.

Автор

Баширов Ансар Умарович – врач-кардиолог высшей категории, ГКП на ПХВ «Енбекшиказахская многопрофильная межрайонная больница». 040400, Казахстан, Алматинская область, Енбекшиказахский район, г. Есик, ул. Абая, 336; e-mail: ansar.bashirov.1985@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5187-7279>.

Образец цитирования

Баширов А.У. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Казахстане и других странах. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 17–27. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-17-27.

CHRONIC HEART FAILURE EPIDEMIOLOGY IN KAZAKHSTAN AND OTHER COUNTRIES

A.U. Bashirov

Enbekshikazakh Interdistrict Multidisciplinary Hospital, Esik, Kazakhstan

The article discusses the etiologic factors contributing to chronic heart failure (CHF) development, as well as CHF main causes. Statistics on CHF prevalence and mortality in Kazakhstan over the past decades is presented in brief. Clinical guidelines of the Kazakhstan Cardiology Society describe many risk factors for CHF in detail, including both underlying and concomitant diseases. According to statistics, 4.7 % of Kazakhstan population (approximately 320,000 people) suffer from CHF. The most common causes or concomitant diseases contributing to CHF development are arterial hypertension, coronary heart disease, chronic kidney disease, atrial fibrillation, postinfarction cardiosclerosis, diabetes mellitus, obesity, malignant neoplasms, chronic obstructive pulmonary disease and chronic anemia.

The highest incidence of cardiovascular diseases (CVD) is observed in Almaty – 4 %. Mortality from circulatory system diseases in the Republic of Kazakhstan decreased from 207.4 cases per 100,000 people in 2012 to 178.92 cases in 2016.

Differences in approaches to CHF coding in the structure of clinical and pathological diagnosis significantly affect data accuracy on CHF prevalence and mortality. These differences are due to the fact that CHF is not an independent disease; it is rather a complication. When we speak about CHF as a disease, we usually consider it as a deuteropathy. Thus, CHF often does not have a code in the structure of the lifetime diagnosis and it is not considered as the primary cause of death in the case of fatality. As a result, we understand the significant impact of CHF on mortality, but do not have an accurate idea of the real scale of the problem.

Key words: *chronic heart failure, ischemic heart disease, etiology, chronic heart failure with low ejection fraction, chronic heart failure with preserved ejection fraction.*

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Sabitov E.T., Dyusupov A.A., Abdrakhmanov A.S., Orekhov A.Yu., Turubaev E.M. Resinkhroniziruyushchaya terapiya pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: diagnosticheskie i lechebnye podkhody [Resynchronization therapy for chronic heart failure: Diagnostic and therapeutic approaches]. *Kardiologiya*. 2019; 59 (12): 84–91 (in Russian).
2. Shoar S., Hosseini F., Naderan M., Mehta J.L. Meta-analysis of Cardiovascular Events and Related Biomarkers Comparing Survivors Versus Non-survivors in Patients With COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020; 135: 50–61. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.044.

3. Tereshchenko S.N., Zhirov I.V. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': novye vyzovy i novye perspektivy [Chronic heart failure: New challenges and new perspectives]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 9: 4–9. DOI: 10.17116/terarkh20178994-9 (in Russian).
4. Khamuev Ya.P. Problemy diastolicheskoy disfunktsii levogo zheludochka: opredelenie, patofiziologiya, diagnostika [Problems of the left ventricle diastolic dysfunction: Definition, pathophysiology, diagnostics]. *Kardiologiya*. 2011; 51 (11): 71–82 (in Russian).
5. Zuin M., Rigatelli G., Roncon L., Pasquetto G., Bilato C. Risk of incident heart failure after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2023; 28 (4): 859–864. DOI: 10.1007/s10741-022-10292-0.
6. Wang W., Wang C.Y., Wang S.I., Wei J.C. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine*. 2022; 53: 101619. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101619.
7. Zhao D., Liu J., Xie W., Qi Y. Cardiovascular risk assessment: a global perspective. *Nat. Rev. Cardiol*. 2015; 12: 301–311.
8. Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133: e38–e360.
9. Yusuf S. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N. Engl. J. Med*. 2014; 371: 818–827.
10. Plaksina K.G., Tatarintseva Yu.V., Khachaturov A.N. Osobennosti khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta (obzor literatury) [Features of chronic heart failure in elderly and senile patients (literature review)]. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. 2022; 5. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-u-patsientov-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta-obzor-literatury> (accessed: August 20, 2023) (in Russian).
11. Zarrinkoub R. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur. J. Heart Fail*. 2013; 15: 995–1002.
12. Meyer S. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin. Res. Cardiol*. 2015; 104: 342–350.
13. Dokainish H. Heart failure in low- and middle-income countries: background, rationale, and design of the INTERNATIONAL Congestive Heart Failure Study (INTER-CHF). *Am. Heart J*. 2015; 170: 627.e1–634.e1.
14. Wencker D., Chandra M., Nguyen K., Miao W., Garantziotis S., Factor S.M., Shirani J., Armstrong R.C., Kitsis R.N. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. *Journal Of Clinical Investigation*. 2003; 111: 1497–1504.
15. James T.N. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. From postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. *Circulation*. 1994; 90: 556–573.
16. Sliwa K., Mayosi B.M. Recent advances in the epidemiology, pathogenesis and prognosis of acute heart failure and cardiomyopathy in Africa. *Heart*. 2013; 99: 1317–1322.
17. Ziaieian B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13 (6): 368–378. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25.
18. Mareev Yu.V., Garganeeva A.A., Tukish O.V., Rebrova T.Yu., Anikina D.V., Mareev V.Yu. Slozhnosti v diagnostike serdechnoy nedostatochnosti s sokhranennoy fraktsiey vybrosa v real'noy klinicheskoy praktike: dissonans mezhdu klinikoy, ekhokardiograficheskimi izmeneniyami, velichinoy natriyureticheskikh peptidov i shkaloy H2FPEF [Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: Dissonance between clinical picture, echocardiography, NT-proBNP and H2FPEF score]. *Kardiologiya*. 2019; 59 (125): 37–45 (in Russian).
19. Fomin I.V. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossiyskoy Federatsii: chto segodnya my znaem i chto dolzhny delat' [Chronic heart failure in the Russian Federation: What we know today and what we should do]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2016; 8: 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 (in Russian).
20. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artem'eva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziolova N.A., Malenkova V.Yu., Mal'chikova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossiyskoy Federatsii: chto izmenilos' za 20 let nablyudeniya? Rezul'taty issledovaniya EPOKhA-KhSN [Chronic heart

- failure in the Russian Federation: What has changed over 20 years of observation? Results of the EPOCH-CHA-CHF study]. *Kardiologiya*. 2021; 61 (4): 4–14 (in Russian).
21. Zharov E.I., Zits S.V. Znachenie spektral'noy doppler-ekhhokardiografii v diagnostike i otsenke tyazhesti sindroma zastoinoy serdechnoy nedostatochnosti [The importance of spectral Doppler echocardiography in the diagnosis and assessment of the congestive heart failure syndrome severity]. *Kardiologiya*. 1996; 36 (1): 47–50 (in Russian).
 22. Meyer S. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin. Res. Cardiol.* 2015; 104: 342–350.
 23. Vasan R.S., Xanthakis V., Lyass A., Andersson C., Tsao C., Cheng S., Aragam J., Benjamin E.J., Larson M.G. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the framingham study: An echocardiographic study over 3 decades. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: 1–11.
 24. Mallat Z., Fornes P., Costagliola R., Esposito B., Belmin J., Lecomte D., Tedgui A. Age and gender effects on cardiomyocyte apoptosis in the normal human heart. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021; 56: M719–723.
 25. Upadhyia B., Rocco M., Lewis C.E., Oparil S., Lovato L.C., Cushman W.C., Bates J.T., Bello N.A., Aurigemma G., Fine L.J., Johnson K.C., Rodriguez C.J., Raj D.S., Rastogi A., Tamariz L., Wiggers A., Kitzman D.W., Group S.R. Effect of intensive blood pressure treatment on heart failure events in the systolic blood pressure reduction intervention trial. *Circ Heart Fail*. 2017; 10: e003613.
 26. Kraigher-Krainer E., Lyass A., Massaro J.M., Lee D.S., Ho J.E., Levy D., Kannel W.B., Vasan R.S. Association of physical activity and heart failure with preserved vs. Reduced ejection fraction in the elderly: The framingham heart study. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 742–746.
 27. Yeung D.F. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007. *CMAJ*. 2012; 184: E765–E773.
 28. Thun M.J. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 351–364.
 29. Egan B.M., Li J., Hutchison F.N., Ferdinand K.C. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: Progress Toward Healthy People 2020 goals. *Circulation*. 2014; 130: 1692–1699.
 30. *Zdravookhranenie v Rossii. 2023: stat. sb.* [Healthcare in Russia. 2023: Statistics digest]. Moscow; 2023. 179 (in Russian).
 31. *Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdravookhraneniya v 2022 godu: stat. Astana* [Public health in the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2022: Statistics]. Astana; 2023. 340 (in Russian).
 32. Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. Analiz smertnosti u patsientov s KhSN posle dekompensatsii pri dlitel'nom nablyudenii v usloviyakh spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi i v real'noy klinicheskoy praktike [Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice]. *Kardiologiya*. 2020; 60 (4): 91–100. DOI: 10.18087/tsardio.2020.4.n1014 (in Russian).
 33. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015; 385: 812–824.
 34. Senyo S.E., Steinhilber M.L., Pizzimenti C.L., Yang V.K., Cai L., Wang M., Wu T.D., Guerin-Kern J.L., Lechene C.P., Lee R.T. Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes. *Nature*. 2013; 493: 433–436.
 35. Zannad F, Agrinier N, Alla F. Heart failure burden and therapy. *Europace*. 2009; 11 (suppl. 5): v1–v9.
 36. Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133: e38–e360.
 37. Fang J., Mensah G.A., Croft J.B., Keenan N.L. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 428–434.
 38. Gerber Y. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern. Med.* 2015; 175: 996–1004.
 39. Gabet A, Juillièrre Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Oliè V. National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000–2012. *Eur. J. Heart Fail*. 2015; 17: 583–590.
 40. National Clinical Guideline Centre (UK). *Chronic heart failure: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*. London: Royal College of Physicians (UK); 2010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65340/> (accessed: August 20, 2023).
 41. Zannad F., Agrinier N. Alla F. Heart failure burden and therapy. *Europace*. 2009; 11 (suppl. 5): v1–v9.

42. Brown D.W., Haldeman G.A., Croft J.B., Giles W.H., Mensah G.A. Racial or ethnic differences in hospitalization for heart failure among elderly adults: Medicare, 1990 to 2000. *Am. Heart J.* 2005; 150: 448–454.
43. Bergmann O., Zdunek S., Felker A., Salehpour M., Alkass K., Bernard S., Sjoström S.L., Szezechowska M., Jackowska T., Dos Remedios C., Malm T., Andra M., Jashari R., Nyengaard J.R., Possnert G., Jovinge S., Druid H., Frisen J. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell.* 2015; 161: 1566–1575.
44. Nesterov V.S., Urvantseva I.A., Vorob'ev A.S. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': sovremennye problemy i puti ikh resheniya [Chronic heart failure: Current problems and ways to solution]. *Lechashchiy vrach.* 2018; 7. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost-sovremennye-problemy-i-puti-ih-resheniya> (accessed: August 20, 2023) (in Russian).
45. Ambrosy A.P. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 1123–1133.
46. Vasan R.S., Xanthakis V., Lyass A., Andersson C., Tsao C., Cheng S., Aragam J., Benjamin E.J., Larson M.G. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the framingham study: An echocardiographic study over 3 decades. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018; 11: 1–11.
47. Thomas K.L. Association of race/ethnicity with clinical risk factors, quality of care, and acute outcomes in patients hospitalized with heart failure. *Am. Heart J.* 2011; 161: 746–754.
48. Kolwicz S.C.Jr., Airhart S., Tian R. Ketones step to the plate: A game changer for metabolic remodeling in heart failure? *Circulation.* 2016; 133: 689–691.
49. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Das S.R., Delling F.N., Djousse L., Elkind M.S.V., Ferguson J.F., Fornage M., Jordan L.C., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Kwan T.W., Lackland D.T., Lewis T.T., Lichtman J.H., Longenecker C.T., Loop M.S., Lutsey P.L., Martin S.S., Matsushita K., Moran A.E., Mussolino M.E., O'Flaherty M., Pandey A., Perak A.M., Rosamond W.D., Roth G.A., Sampson U.K.A., Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Spartano N.L., Stokes A., Tirschwell D.L., Tsao C.W., Turakhia M.P., VanWagner L.B., Wilkins J.T., Wong S.S., Virani S.S. Heart disease and stroke statistics-2019 update: A report from the american heart association. *Circulation.* 2019; 139: e56–e528.
50. Schwartz J. *Medicare hospital quality chartbook performance report on outcome measures.* Centers for Medicare & Medicaid Services; 2014.

Received November 25, 2023; accepted April 01, 2024.

Information about the author

Bashirov Ansar Umarovich, High Level Certificate Cardiologist, Enbekshikazakh Interdistrict Multidisciplinary Hospital. 040400, Kazakhstan, Almaty region, Enbekshikazakh district, Esik, Abay St., 336; e-mail: ansar.bashirov.1985@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5187-7279>.

For citation

Bashirov A.U. Epidemiologiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Kazakhstane i drugikh stranakh [Chronic heart failure epidemiology in Kazakhstan and other countries]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2024; 3: 17–27. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-17-27 (in Russian).

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.831-002-085

DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-28-39

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

В.В. Машин, Е.Ю. Котова, Л.А. Белова, Д.Р. Долгова, С.С. Сухих

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

Одними из ведущих проявлений хронических сосудистых заболеваний головного мозга являются нарушения когнитивных и двигательных функций. Для их коррекции используют препараты, объединенные в группу нейропротекторов. Они действуют на ключевые звенья процессов, приводящих к гибели нервных клеток при сосудистой патологии.

Цель – оценить эффективность нейропротективной терапии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Материалы и методы. На базе неврологического отделения ГУЗ ЦКМСЧ г. Ульяновска проведено исследование, включающее анализ данных о 60 больных, распределенных на две группы по 30 чел. Пациенты основной группы (ОГ) получали нейропротективную терапию «Кортексином» и «Нейромексолом» («Герофарм», Россия) в течение 10 дней на фоне стандартной базисной терапии. Пациенты группы сравнения (ГС) получали только стандартную базисную терапию. Забор крови был проведен дважды: до начала лечения и после окончания. В сыворотке крови определялся общий антиоксидантный статус (TAS) и исследовались следующие маркеры: нейронспецифическая энолаза (NSE), антитела к NR2-пептиду. Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 13.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На фоне нейропротективной терапии у пациентов с ДЭ в ОГ, по сравнению с ГС, отмечены статистически значимое улучшение TAS (на 87,7 %), снижение уровня NSE (в 2 раза) и концентрации антител к NR2-пептиду (на 47,1 %) ($p < 0,05$), что свидетельствовало о патогенетически обоснованном применении нейропротективных препаратов.

Выводы. По данным нашего исследования, нейропротективная терапия эффективна в лечении пациентов с ДЭ.

Ключевые слова: нейропротекция, дисциркуляторная энцефалопатия, цереброваскулярные заболевания.

Введение. Нейропротекция – это один из фундаментальных нейробиологических процессов, который участвует в эндогенной защите, противодействует патофизиологическим повреждающим механизмам и стимулирует эндогенное восстановление. Классическая концепция нейропротекции подразумевает подавление отдельного патофизиологического механизма при использовании соответствующего препарата [1, 2].

Ранее в исследованиях показано, что при постепенно развивающейся дисцирку-

ляторной энцефалопатии (ДЭ) длительно существующее нарушение равновесия между свободнорадикальным окислением и состоянием многоуровневой антиоксидантной системы приводит к окислительному стрессу [3, 4].

При ишемии головного мозга окислительный стресс, гиперпродукция свободных радикалов и других активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов играют важную роль в механизме деструкции мембран и гибели нейронов [5].

Таким образом, повышение уровня перекисного окисления липидов при недостаточной активности антиоксидантных систем рассматривается как универсальный механизм повреждения клеточных мембран при различных патологических состояниях, в т.ч. при выраженных хронических (ДЭ III стадии) и острых нарушениях мозгового кровообращения [1, 6, 7].

Основными звеньями патогенеза острых и хронических форм цереброваскулярной патологии (ЦВП) являются нарушение церебральной микроциркуляции, энергетический дисбаланс и глутаматная нейротоксичность.

Глутаматные NMDA-рецепторы играют основную роль в запуске эксайтотоксических процессов. Их чрезмерная активация сопровождается поступлением в нейроны ионов кальция и натрия, деполяризацией клеточных мембран, активацией кальциевых каналов и приводит к внутриклеточному накоплению кальция. Результатом этого является каскад патобиохимических реакций с активацией внутриклеточных ферментов, лактатацидозом, развитием окислительного стресса. Данные процессы приводят к увеличению внутриклеточного уровня свободнорадикальных соединений, повышению синтеза оксида азота и к гибели нейронов [8–10].

В основе церебральной ишемии лежит механизм глутаматной нейротоксичности, который приводит к разрушению NMDA-рецепторов головного мозга и попаданию пептида NR2 через гематоэнцефалический барьер в кровотоки. В ответ на появление в крови NR2-пептида начинают вырабатываться аутоантитела класса IgG [11]. При прогрессирующем снижении объема церебральной перфузии содержание антител к NR2-пептиду в крови увеличивается [12].

Для оценки состояния антиоксидантной защиты используют определение суммарной антиоксидантной способности компонентов сыворотки крови [13]. Определение общего антиоксидантного статуса (TAS) позволяет оценить состояние антиоксидантной системы пациента и оптимизировать терапию.

О степени повреждения нейронов и нарушении целостности гематоэнцефалического

барьера свидетельствует уровень нейронспецифической энolahзы (NSE), о выраженности хронической ишемии головного мозга и величине риска развития инсульта – уровень антител к NR2-пептиду глутаматных NMDA-рецепторов [14–16].

У пациентов с начальными проявлениями ДЭ при артериальной гипертензии различные нарушения процессов свободнорадикального окисления, глутаматная нейротоксичность могут, наряду с другими факторами, привести к прогрессированию хронической ЦВП с нарушением когнитивных, двигательных и других функций мозга [17]. Для коррекции данных нарушений используют препараты, объединенные в группу нейропротекторов, которые действуют на ключевые звенья процессов, приводящих к гибели нервных клеток при сосудистой, травматической, токсической и другой патологии [18].

Цель исследования. Оценить эффективность нейропротективной терапии дисциркуляторной энцефалопатии препаратами «Кортексин» и «Нейромексол».

Материалы и методы. На базе неврологического отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения ГУЗ ЦКМСЧ им. заслуженного врача России В.А. Егорова г. Ульяновска проведено исследование, включающее анализ данных о 60 пациентах: 15 (25 %) мужчин и 45 (75 %) женщин в возрасте от 35 до 80 лет (средний возраст – 64 ± 10 лет).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ИМЭиФК Ульяновского государственного университета (протокол № 3 от 15.03.2023). От пациентов было получено добровольное информированное согласие.

Критерии включения: возраст от 30 до 80 лет; подписанное информированное согласие; отсутствие противопоказаний к приему нейропротекторов (препаратов «Кортексин» и «Нейромексол»); наличие цереброваскулярной патологии с подтвержденным когнитивным дефицитом (нарушения по шкале MMSE 24 балла и менее); отсутствие грубого неврологического дефицита и других тяжелых заболеваний, которые, по мнению врача-исследователя, могут привести к искажению результатов наблюда-

тельной программы и ограничению участия пациента в исследовании; отсутствие сопутствующей терапии любыми препаратами из группы нейропротекторов (антиоксиданты, антигипоксанты, ноотропы).

Критерии исключения: возраст менее 30 и более 80 лет; участие в каком-либо другом клиническом исследовании; наличие противопоказаний к приему препаратов «Кортексин» и «Нейромексол»; беременность и кормление грудью; наличие грубого неврологического дефицита и других тяжелых заболеваний, которые, по мнению врача-исследователя, могут привести к искажению результатов наблюдательной программы и ограничению участия пациента в исследовании; состояние декомпенсации соматической патологии; наличие данных о любом онкологическом и психическом заболевании; сопутствующая терапия любыми препаратами из группы нейропротекторов (антиоксиданты, антигипоксанты, ноотропы); неконтролируемая артериальная гипертензия (САД выше 180 мм рт. ст., ДАД выше 110 мм рт. ст.) на момент включения; наличие транзиторной ишемической атаки (ТИА); ишемический и геморрагический инсульт в остром периоде.

Программа являлась наблюдательной, обследование проводили двукратно. Дата первого обследования являлась моментом включения пациента в исследование. В этот день получали информированное согласие пациента на участие в программе, уточняли соответствие критериям включения/исключения, выявляли информацию о сопутствующих заболеваниях, предшествующей терапии, изучали анамнез, оценивали неврологический статус, проводили обследование с помощью оценочных шкал. Таким образом, первый визит соответствовал первому дню лечения, второй визит приходился на десятый день.

Методом простой рандомизации пациенты были распределены на две группы по 30 чел., сопоставимые по полу и возрасту. Пациенты основной группы: 6 (20 %) мужчин и 24 (80 %) женщины в возрасте от 49 до 80 лет (средний возраст – 66 ± 9 лет) – на фоне стандартного базисного лечения получали нейропротективную терапию «Кортексином» (10 мг/сут)

и этилметилгидроксипиридина сукцинатом (ЭМГП сукцинат) – «Нейромексол» (5 мл (50 мг/мл)/сут) («Герофарм», Россия) в течение 10 дней. Пациенты группы сравнения (ГС): 9 (30 %) мужчин и 21 (70 %) женщина в возрасте от 35 до 80 лет (средний возраст – 62 ± 12 лет) – получали только стандартную базисную терапию.

ДЭ II стадии выявлена у 15 (25 %) пациентов (в ОГ у 8 (26,7 %), в ГС у 7 (23,3 %) обследованных), ДЭ III стадии – у 45 (75 %) чел. (в ОГ у 22 (73,3 %), в ГС у 23 (76,7 %) обследованных). Терапия сопутствующей патологии осуществлялась согласно соответствующим стандартам и клиническим рекомендациям.

Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза, результатов компьютерной томографии, оценки неврологического статуса и когнитивных функций.

Клиническое и инструментальное обследование пациентов проводилось до начала терапии и через 10 дней. Обследование включало: неврологический осмотр; психометрическую оценку с помощью шкал и опросников. Степень когнитивных нарушений определялась с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE).

Забор крови был проведен дважды: до начала лечения и после окончания. В сыворотке крови определялся TAS и исследовались следующие маркеры: NSE, антитела к NR2-пептиду. Использовались наборы для иммуноферментного анализа «Вектор Бест» (г. Новосибирск, Россия), «NR2AT-ИФА» ООО «Диа-Тайм» (г. Москва, Россия). В качестве контрольных значений использовались данные, предложенные в протоколе производителя.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 13.0 (StatSoft Russia). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50). Данные представлены в виде средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней арифметической (m). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение

которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Коэффициент корреляции рассчитывался в тесте с использованием ранговых корреляций по Спирмену (R). При сравнении показателей до и после лечения, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий совпадающих пар Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В ряде исследований была показана значимость окислительного стресса в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения. Ишемия мозга приводит к каскаду биохимических реакций, лежащих в основе тканевого повреждения. Основные механизмы нейронального повреждения включают истощение энергетических ресурсов в условиях ацидоза ткани мозга, нарушение ионного гомеостаза, избыточное накопление возбуждающих аминокис-

лот и гиперпродукцию активных форм кислорода. Последние индуцируют развитие окислительного стресса, который характеризуется повышенным образованием свободных радикалов и снижением активности антиоксидантной системы [19–25]. Ткань мозга особенно чувствительна к окислительному стрессу, так как чрезвычайно богата ненасыщенными липидами, входящими в состав мембранных фосфолипидов и являющимися основными субстратами свободнорадикального (перекисного) окисления [26].

Таким образом, нейропротективная терапия направлена на защиту мозга от неблагоприятных последствий ишемического каскада и окислительного стресса, активацию нейропластичности [27].

По данным нашего исследования, на фоне нейропротективной терапии выявлено улучшение общего антиоксидантного статуса ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Динамика общего антиоксидантного статуса
Dynamics of the total antioxidant status

Маркер Marker	Группа пациентов Patient group	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	% улучшения Improvement, %
TAS, ммоль/л TAS, mmol/l	ОГ Main group	0,81±0,28	1,52±0,43*	87,7
	ГС Comparison group	0,73±0,34	0,74±0,29#	1,4

Примечание. * – статистически значимые различия показателей до и после лечения ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия показателей по сравнению с основной группой ($p < 0,05$).

Note. * – the differences are statistically significant compared before and after treatment ($p < 0,05$); # – the differences are statistically significant compared with the main group ($p < 0,05$).

По нашим данным, у пациентов ОГ и ГС до лечения наблюдалось снижение активности антиоксидантной системы. На фоне нейропротективной терапии в основной группе отмечено статистически значимое улучшение общего антиоксидантного статуса на 87,7 % ($p < 0,05$).

Таким образом, исследование TAS сыворотки крови является тестом, который позволяет объективно оценить состояние антиоксидантной системы организма и использовать полученные данные в качестве критерия тяжести окислительного стресса и эффективности различных схем лечения [28].

При ишемическом повреждении головного мозга о степени выраженности повреждений нейронов и нарушении мембранной функции гематоэнцефалического барьера свидетельствует уровень NSE [29–33]. На фоне

нейропротективной терапии выявлено уменьшение уровня NSE в 2 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении тяжести структурно-функциональных нарушений биомембран нейронов в головном мозге (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Биомаркеры у пациентов основной группы и группы сравнения

Biomarkers in patients of the main and comparison groups

Маркер Marker	Группа пациентов Patient group	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	% улучшения Improvement, %
NSE, нг/мл NSE, ng/ml	ОГ Main group	23,9±2,7	12,5±1,8*	47,7
	ГС Comparison group	9,9±1,4#	7,4±1,4* #	25,3
Антитела к NR2-пептиду, нг/мл Antibodies to NR2- peptide, ng/ml	ОГ Main group	1,7±0,3	0,9±0,2*	47,1
	ГС Comparison group	1,1±0,3	0,8±0,1*	27,3

Примечание. * – статистически значимые различия показателей до и после лечения ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия показателей по сравнению с основной группой ($p < 0,05$).

Note. * – the differences are statistically significant compared before and after treatment ($p < 0.05$); # – the differences are statistically significant compared with the main group ($p < 0.05$).

Потенциальными биомаркерами инфаркта мозга, ТИА, а также ДЭ являются антитела к NR2-субъединице NMDA-рецептора глутамата [16, 34, 35]. При нарастании степени выраженности ДЭ содержание антител к NR2-пептиду в крови увеличивается [36, 37].

По нашим данным, на фоне нейропротективной терапии отмечено статистически значимое снижение уровня антител к NR2-пептиду на 47,1 % ($p < 0,05$). У пациентов в ГС также наблюдалось статистически значимое снижение уровня антител к NR2-пептиду, однако динамика изменений была меньшей – 27,3 %. Таким образом, после проведенной нейропротективной терапии выявлено уменьшение прогрессирования ишемии головного мозга.

Изучение уровня глутаматных биомаркеров в крови позволит формировать группы пациентов, имеющих факторы риска сердечно-

сосудистых заболеваний, что повысит эффективность первичной и вторичной профилактики инсульта и улучшит диагностику степени тяжести ДЭ [16, 37].

Нейропротекция подразумевает под собой комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или ослабление развития основных звеньев патобиохимического каскада, приводящих при ишемии мозга к обратимым метаболическим изменениям нейронов или к их гибели. Таким образом, одним из перспективных направлений лечения дисциркуляторной энцефалопатии является применение фармакологических препаратов, избирательно предотвращающих свободнорадикальные процессы и обладающих антиоксидантным действием [38].

Разработка чувствительных и специфичных биомаркеров ишемии головного мозга позволит оптимизировать раннюю диагностику и

профилактику цереброваскулярных заболеваний [19–21].

Заключение. Полученные нами результаты исследования подтверждают литературные данные о развитии свободорадикального окисления, глутаматной нейротоксичности при церебральной ишемии и о роли их биомаркеров: общего антиоксидантного статуса, нейронспецифической энolahзы, антител к NR2-пептиду глутаматных NMDA-рецепторов.

Применение нейропротекторных препаратов «Кортексин» и «Нейромексол», которые защищают клетки головного мозга от гибели в результате ишемии путем воздействия на повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, имеющие место при развитии хронического ишемического повреждения головного мозга, патогенетически обосновано и эффективно в лечении дисциркуляторной энцефалопатии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Машин В.В., Белова Л.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Машин В.В., Котова Е.Ю., Долгова Д.Р., Сухих С.С.

Статистическая обработка данных: Машин В.В., Котова Е.Ю., Долгова Д.Р.

Анализ и интерпретация данных: Машин В.В., Котова Е.Ю., Долгова Д.Р.

Написание и редактирование текста: Машин В.В., Котова Е.Ю.

Литература

1. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Антиоксидантная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. РМЖ. 2010; 26: 1570–1572.
2. Шавловская О.А. Нейропротективная терапия при хронической ишемии мозга. Лечащий врач. 2013; 9: 32–36.
3. Румянцева С.А., Силина Е.В., Корюкова И.В. Комплексная нейромедиаторная терапия острых и хронических ишемических поражений мозга. Атмосфера: нервные болезни. 2008; 2: 1–6.
4. Смирнова И.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: нарушения перекисного окисления липидов и возможности их фармакологической коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
5. Холопова Е.А. Берлитион в коррекции антиоксидантного стресса при неврологических заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2003; 3: 8–11.
6. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий врач. 2003; 4: 32–38.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001: 325.
8. Федин А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 8–12. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.2.8-12.
9. Khodorov B. Glutamate induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurones. Prog. Biophys. Mol. Biol. 2004; 86: 279–351.
10. Давыдова О.Н., Болдырев А.А. Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007; 1 (4): 28–34.
11. Sharp C.D., Fowler M., Jackson T.H. 4th, Houghton J., Warren A., Nanda A., Chandler I., Cappell B., Long A., Minagar A., Alexander J.S. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. BMC Neurosci. 2003; 4: 28. DOI: 10.1186/1471-2202-4-28.
12. Dambinova S.A., Bettermann K., Glynn T., Tews M., Olson D., Weissman J.D., Sowell R.L. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. PloS One. 2012; 7 (7): e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362.
13. Малютин Н.Н., Болотова А.Ф., Еремеев Р.Б., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю. Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью. Мед. труда и пром. экол. 2019; 59 (12): 978–982. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982>.

14. Батрашов В.А., Борщев Г.Г., Юдаев С.С., Землянов А.В., Марынич А.А. Анализ уровня лабораторного маркера ишемии головного мозга с оценкой нейрокогнитивного статуса при оперативном лечении патологических извитостей ВСА. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2022; 17 (3): 28–32. DOI: https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_3_28.
15. Давыдова Е.В., Зурочка А.В., Альтман Д.Ш. Иммунобиохимические маркеры проницаемости гематоэнцефалического барьера и аутосенсibilизации при ранних формах хронической ишемии мозга. Российский иммунологический журнал. 2018; 12(21) 3: 261–267. DOI: <https://doi.org/10.31857/S102872210002392-6>.
16. Вознюк И.А., Пономарев Г.В., Харитонова Т.В., Гоголева Е.А., Овдиенко О.А., Сергеева Т.В., Липатова Л.В., Сивакова Н.А., Дамбинова С.А., Скоромец А.А. Диагностические особенности уровня антител к NR2-пептиду у пациентов с хронической ишемией мозга. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2021; 15 (2): 5–12. DOI: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2021.2.1>.
17. Гнедовская Е.В., Логвиненко А.А., Андреева О.С., Кравченко М.А., Горностаева Г.В., Федорова Т.Н., Ощепкова Е.В., Варакин Ю.Я. Система антиоксидантной защиты на начальных стадиях хронической цереброваскулярной патологии. Анналы неврологии. 2015; 9 (1): 20–24.
18. Шавловская О.А. Нейропротекторы в коррекции когнитивных нарушений. Журнал неврологии и психиатрии. 2018; 118 (9): 130–132. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118091130>.
19. Esenwa C.C., Elkind M.S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. Nat Rev Neurol. 2016; 12 (10): 594–604. DOI: 10.1038/nrneuro.2016.125.
20. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C., Arumugam T.V., Seet R.C.S. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. Neurochem Int. 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005.
21. Kato H., Isohashi K., Shimosegawa E., Hatazawa J. Increase in extraction of I-123 iomazenil in patients with chronic cerebral ischemia. PLoS One. 2018; 13 (1): e0190720. DOI: 10.1371/journal.pone.0190720.
22. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал. 2001; 7: 21–27.
23. Фёдорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемических повреждений: дис. ... д-ра биол. наук. М.; 2004. 43.
24. Peter Lipton. Ischemic Cell Death in Brain Neurons. Physiological Reviews. 1999; 79: 1431–1568.
25. White B.C., Grossman L.I., O'Neil B.J. Global brain ischemia and reperfusion. Ann. Emerg. Med. 1996; 27: 588–594.
26. Смирнова И.Н., Т.Н. Фёдорова, Танашян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2006; 1: 33–36.
27. Федин А.И., Соколова Л.П. Сосудистые когнитивные нарушения Невроньюс. Новости неврологии. Спецвыпуск. Сосудистые когнитивные нарушения. 2019; 5 (55): 1–19.
28. Малютина Н.Н., Болотова А.Ф., Еремеев Р.Б., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю. Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью. Мед. труда и пром. экол. 2019; 59 (12): 978–982. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982>.
29. Celtik C, Acunash B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. Brain Dev. 2004; 26: 398–402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.12.007>.
30. Давыдова Е.В., Зурочка А.В., Альтман Д.Ш. Иммунобиохимические маркеры проницаемости гематоэнцефалического барьера и аутосенсibilизации при ранних формах хронической ишемии мозга. Российский иммунологический журнал. 2018; 12 (21 (3)): 261–267. DOI: 10.31857/S102872210002392-6.
31. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28099> (дата обращения: 15.08.2023).
32. Жукова А.И., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. Нейроспецифическая енолаза как специфический маркер нейродегенеративного процесса. Бюллетень сибирской медицины. 2011; 2: 15–21.
33. Anand N., Stead L.G. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. Cerebrovasc Dis. 2005; 20 (4): 213–219. DOI: <https://doi.org/10.1159/000087701>.
34. Dobrynina L.A., Alexandrova E.V., Zabitova M.R., Kalashnikova L.A., Krotenkova M.V., Akhmetzyanov B.M. Anti-NR2 glutamate receptor antibodies as an early biomarker of cerebral small vessel disease. Clin Biochem. 2021; 96: 26–32. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.07.003.

35. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R., Dambinova S.A. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci.* 2011; 300 (1-2): 97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023.
36. Skoromets A.A., Dambinova S.A., Dyakonov M.M., Granstrem O.K., Sedova O.A., Skoromets A.P., Skoromets T.A., Sorokoumov V.A., Smolko D.G., Shumillina M.V., Khounteev G.A. New biomarkers of brain damages. *Neyroimmunologiya.* 2009; VII (2): 18–23.
37. González-García S., González-Quevedo A., Hernandez-Diaz Z., Alvarez Camino L., Peña-Sanchez M., Cordero-Eiriz A., Brown M., Gaya J.A., Betancourt-Losa M., Fernandez-Almirall I., Menendez-Sainz M.C., Fernandez-Carriera R. Circulating autoantibodies against the NR2 peptide of the NMDA receptor are associated with subclinical brain damage in hypertensive patients with other pre-existing conditions for vascular risk. *J Neurol Sci.* 2017; 375: 324–330. DOI:10.1016/j.jns.2017.02.028.
38. Танашиян М.М., Максимова М.Ю., Смирнова И.Н., Степанченко О.А. Антиоксидантная терапия при цереброваскулярных заболеваниях на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома. *Трудный пациент.* 2013; 11 (1): 26–31.

Поступила в редакцию 23.01.2024; принята 07.07.2024.

Авторский коллектив

Машин Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, директор Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: victor_mashin@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Котова Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: koto-vatv@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2293-3183>.

Белова Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: labelova@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Долгова Динара Ришатовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, директор Научно-исследовательского медико-биологического центра, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>.

Сухих Сергей Сергеевич – студент медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: serzh2142@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5137-0525>.

Образец цитирования

Машин В.В., Котова Е.Ю., Белова Л.А., Долгова Д.Р., Сухих С.С. Нейропротективная терапия дисциркуляторной энцефалопатии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 28–39. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-28-39.

NEUROPROTECTIVE THERAPY OF CEREBROVASCULAR INSUFFICIENCY

V.V. Mashin, E.Yu. Kotova, L.A. Belova, D.R. Dolgova, S.S. Sukhikh

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

One of the leading manifestations of chronic cerebrovascular diseases is impairment of cognitive and motor functions. Drugs recognized as neuroprotectors are used to correct such impairments. They intervene in and inhibit the pathogenetic cascade that results in the cell death in vascular pathology.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of neuroprotective therapy for cerebrovascular insufficiency (CVI).

Materials and Methods. The study was conducted at the neurological department of the Ulyanovsk Central Clinical Medical Sanitary Station. The study included data analysis on 60 patients divided into two groups of 30 people each. Patients of the main group received neuroprotective therapy with Cortexin and Neuronexol (Geropharm, Russia) for 10 days along with standard treatment. Patients of the comparison group received only standard treatment. Blood was sampled twice: before and after treatment. The total antioxidant status (TAS) was determined in the blood serum. Such markers as neuron-specific enolase (NSE), antibodies to NR2 peptide were also examined. Statistical processing of the results was performed using Microsoft Excel 2010 and Statistica 13.0. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Against the background of neuroprotective therapy, patients of the main group with cerebrovascular insufficiency demonstrated a statistically significant improvement in TAS (by 87.7 %), a decrease in the NSE level (by 2 times) and concentration of antibodies to NR2 peptide (by 47.1 %) compared with the comparison group ($p < 0.05$), which pathogenetically justified use of neuroprotective drugs.

Conclusions. According to our study, neuroprotective therapy is effective in the treatment of patients with cerebrovascular insufficiency.

Key words: neuroprotection, cerebrovascular insufficiency, cerebrovascular diseases.

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

Author contributions

Research concept and design: Mashin V.V., Belova L.A.

Literature search, participation in the study, data processing: Mashin V.V.,

Kotova E.Yu., Dolgova D.R., Sukhikh S.S.

Statistical data processing: Mashin V.V., Kotova E.Yu., Dolgova D.R.

Data analysis and interpretation: Mashin V.V., Kotova E.Yu., Dolgova D.R.

Text writing and editing: Mashin V.V., Kotova E.Yu.

References

1. Shakhparonova N.V., Kadykov A.S. Antioksidantnaya terapiya pri tserebrovaskulyarnykh zabolovaniyakh [Antioxidant therapy for cerebrovascular diseases]. *RMZh*. 2010; 26: 1570–1572 (in Russian).
2. Shavlovskaya O.A. Neyroprotektivnaya terapiya pri khronicheskoy ishemii mozga [Neuroprotective therapy for chronic cerebral ischemia]. *Lechashchiy vrach*. 2013; 9: 32–36 (in Russian).
3. Rumyantseva S.A., Silina E.V., Koryukova I.V. Kompleksnaya neyromediatornaya terapiya ostrykh i khronicheskikh ishemicheskikh porazheniy mozga [Complex neurotransmitter therapy of acute and chronic ischemic brain lesions]. *Atmosfera: nervnye bolezni*. 2008; 2: 1–6 (in Russian).
4. Smirnova I.N. *Khronicheskie tserebrovaskulyarnye zabolovaniya: narusheniya perekisnogo okisleniya lipidov i vozmozhnosti ikh farmakologicheskoy korrektsii* [Chronic cerebrovascular diseases: Disorders of lipid peroxidation and ways of their pharmacological correction]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow.; 2003 (in Russian).
5. Kholopova E.A. Berlition v korrektsii antioksidantnogo stressa pri nevrologicheskikh zabolovaniyakh [Berlition in the correction of antioxidant stress in neurological diseases]. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2003; 3: 8–11 (in Russian).

6. Golikov A.P., Boytsov S.A., Mikhin V.P., Polumiskov V.Yu. Svobodnoradikal'noe okislenie i serdechno-sosudistaya patologiya: korrektsiya antioksidantami [Free radical oxidation and cardiovascular pathology: Correction with antioxidants]. *Lechashchiy vrach*. 2003; 4: 32–38 (in Russian).
7. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001: 325 (in Russian).
8. Fedin A.I. Diagnostika i lechenie khronicheskoy ishemii mozga [Diagnostics and treatment of chronic cerebral ischemia]. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 8–12. DOI:10.26442/2075-1753_2016.2.8-12 (in Russian).
9. Khodorov B. Glutamate induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurones. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2004; 86: 279–351.
10. Davydova O.N., Boldyrev A.A. Glutamatnye retseptory v kletkakh nervnoy i immunnyy system [Glutamate receptors in cells of the nervous and immune systems]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2007; 1 (4): 28–34 (in Russian).
11. Sharp C.D., Fowler M., Jackson T.H. 4th, Houghton J., Warren A., Nanda A., Chandler I., Cappell B., Long A., Minagar A., Alexander J.S. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. *BMC Neurosci*. 2003; 4: 28. DOI: 10.1186/1471-2202-4-28.
12. Dambinova S.A., Bettermann K., Glynn T., Tews M., Olson D., Weissman J.D., Sowell R.L. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362.
13. Maljutina N.N., Bolotova A.F., Ereemeev R.B., Gil'manov A.Zh., Sosnin D.Yu. Antioksidantnyy status krovi u patsientov s vibratsionnoy bolezn'yu [Antioxidant status of blood in patients with vibration disease]. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59 (12): 978–982. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982> (in Russian).
14. Batrashov V.A., Borshchev G.G., Yudaev S.S., Zemlyanov A.V., Marynich A.A. Analiz urovnya laboratornogo markera ishemii golovnogo mozga s otsenkoy neyrokognitivnogo statusa pri operativnom lechenii patologicheskikh izvitostey VSA [Analysis of the level of a laboratory marker of cerebral ischemia with an assessment of neurocognitive status in the surgical treatment of pathological tortuosity of the ICA]. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2022; 17 (3): 28–32. DOI: https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_3_28 (in Russian).
15. Davydova E.V., Zurochka A.V., Al'tman D.Sh. Immunobiokhimicheskie markery pronitsaemosti gema-toentsefalicheskogo bar'era i autosensibilizatsii pri rannikh formakh khronicheskoy ishemii mozga [Immunobiochemical markers of blood-brain barrier permeability and autosensitization in early forms of chronic cerebral ischemia]. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2018; 12 (21) 3: 261–267. DOI: <https://doi.org/10.31857/S102872210002392-6> (in Russian).
16. Voznyuk I.A., Ponomarev G.V., Kharitonova T.V., Gogoleva E.A., Ovdienko O.A., Sergeeva T.V., Lipatova L.V., Sivakova N.A., Dambinova S.A., Skoromets A.A. Diagnosticheskie osobennosti urovnya antitel k NR2-peptidu u patsientov s khronicheskoy ishemiey mozga [The diagnostic value of NR2 antibodies level in patients with chronic cerebral ischemia]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2021; 15 (2): 5–12. DOI: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2021.2.1> (in Russian).
17. Gnedovskaya E.V., Logvinenko A.A., Andreeva O.S., Kravchenko M.A., Gornostaeva G.V., Fedorova T.N., Oshchepkova E.V., Varakin Yu.Ya. Sistema antioksidantnoy zashchity na nachal'nykh stadiyakh khronicheskoy tserebrovaskulyarnoy patologii [Antioxidant defense system at early stages of chronic cerebrovascular pathology]. *Annaly neurologii*. 2015; 9 (1): 20–24 (in Russian).
18. Shavlovskaya O.A. Neyroprotektory v korrektsii kognitivnykh narusheniy [Neuroprotectors in the correction of cognitive impairment]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2018; 118 (9): 130–132. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118091130> (in Russian).
19. Esenwa C.C., Elkind M.S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12 (10): 594–604. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.125. PMID: 27615422.
20. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C., Arumugam T.V., Seet R.C.S. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. *Neurochem Int*. 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005.
21. Kato H., Isohashi K., Shimosegawa E., Hatazawa J. Increase in extraction of I-123 iomazenil in patients with chronic cerebral ischemia. *PLoS One*. 2018; 13 (1): e0190720. DOI: 10.1371/journal.pone.0190720.
22. Boldyrev A.A. Okislitel'nyy stress i mozg [Oxidative stress and brain]. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 2001; 7: 21–27 (in Russian).

23. Fedorova T.N. *Okislitel'nyy stress i zashchita golovnogo mozga ot ishemicheskikh povrezhdeniy* [Oxidative stress and brain protection from ischemic damage]: dis. ... d-ra biol. nauk. Moscow; 2004. 43 (in Russian).
24. Peter Lipton. Ischemic Cell Death in Brain Neurons. *Physiological Reviews*. 1999; 79: 1431–1568.
25. White B.C., Grossman L.I., O'Neil B.J. Global brain ischemia and reperfusion. *Ann. Emerg. Med.* 1996; 27: 588–594.
26. Smirnova I.N., T.N. Fedorova, Tanashyan M.M., Suslina Z.A. Klinicheskaya effektivnost' i antioksidantnaya aktivnost' Meksidola pri khronicheskikh tserebrovaskulyarnykh zabolovaniyakh [Clinical efficacy and antioxidant activity of Mexidol in chronic cerebrovascular diseases]. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2006; 1: 33–36 (in Russian).
27. Fedin A.I., Sokolova L.P. Sosudistye kognitivnye narusheniya [Vascular cognitive impairment]. *Nevron'yus. Novosti nevrologii. Spetsvyпуск. Sosudistye kognitivnye narusheniya*. 2019; 5 (55): 1–19 (in Russian).
28. Mal'yutina N.N., Bolotova A.F., Ereemeev R.B., Gil'manov A.Zh., Sosnin D.Yu. Antioksidantnyy status krovi u patsientov s vibratsionnoy bolezn'yu [Antioxidant status of blood in patients with vibration disease]. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59 (12): 978–982. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982> (in Russian).
29. Celtik C, Acunaş B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev.* 2004; 26: 398–402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.12.007>.
30. Davydova E.V., Zurochka A.V., Al'tman D.Sh. Immunobiokhimicheskie markery pronitsaemosti gema-toentsefalicheskogo bar'era i autosensibilizatsii pri rannikh formakh khronicheskoy ishemii mozga [Immunobiochemical markers of blood-brain barrier permeability and autosensitization in early forms of chronic cerebral ischemia]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2018; 12 (21 (3)): 261–267. DOI: 10.31857/S102872210002392-6 (in Russian).
31. Markelova E.V., Zenina A.A., Kadyrov R.V. Neyropeptidy kak markery povrezhdeniya golovnogo mozga [Neuropeptides as markers of brain damage]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 5. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28099> (accessed: August 15, 2023) (in Russian).
32. Zhukova A.I., Alifirova V.M., Zhukova N.G. Neyrospetsificheskaya enolaza kak spetsificheskii marker neyrodegenerativnogo protsesssa [Neurospecific enolase as a specific marker of neurodegenerative process]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2011; 2: 15–21 (in Russian).
33. Anand N., Stead L.G. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20 (4): 213–219. DOI: <https://doi.org/10.1159/000087701>.
34. Dobrynina L.A., Alexandrova E.V., Zabitova M.R., Kalashnikova L.A., Krotenkova M.V., Akhmetzyanov B.M. Anti-NR2 glutamate receptor antibodies as an early biomarker of cerebral small vessel disease. *Clin Biochem.* 2021; 96: 26–32. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.07.003.
35. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R., Dambinova S.A. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci.* 2011; 300 (1-2): 97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023.
36. Skoromets A.A., Dambinova S.A., Dyakonov M.M., Granstrem O.K., Sedova O.A., Skoromets A.P., Skoromets T.A., Sorokoumov V.A., Smolko D.G., Shumillina M.V., Khounteev G.A. New biomarkers of brain damages. *Neyroimmunologiya*. 2009; VII (2): 18–23.
37. González-García S., González-Quevedo A., Hernandez-Diaz Z., Alvarez Camino L., Peña-Sanchez M., Cordero-Eiriz A., Brown M., Gaya J.A., Betancourt-Losa M., Fernandez-Almirall I., Menendez-Sainz M.C., Fernandez-Carrera R. Circulating autoantibodies against the NR2 peptide of the NMDA receptor are associated with subclinical brain damage in hypertensive patients with other pre-existing conditions for vascular risk. *J Neurol Sci.* 2017; 375: 324–330. DOI:10.1016/j.jns.2017.02.028.
38. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Smirnova I.N., Stepanchenko O.A. Antioksidantnaya terapiya pri tserebrovaskulyarnykh zabolovaniyakh na fone sakharnogo diabeta i metabolicheskogo sindroma [Antioxidant therapy for cerebrovascular diseases combined with diabetes mellitus and metabolic syndrome]. *Trudnyy patsient*. 2013; 11 (1): 26–31 (in Russian).

Information about the authors

Mashin Viktor Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Director of the Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: victor_mashin@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Kotova Elena Yur'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kotovatv@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2293-3183>.

Belova Lyudmila Anatol'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean of Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: labelova@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Dolgova Dinara Rishatovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor Chair of Physiology and Pathophysiology, Department of Medicine named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Director of the Research Medical and Biological Center, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>.

Sukhikh Sergey Sergeevich, 3rd-year Student, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: serzh2142@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5137-0525>.

For citation

Mashin V.V., Kotova E.Yu., Belova L.A., Dolgova D.R., Sukhikh S.S. Neyroprotektivnaya terapiya distsirkulyatornoy entsefalopatii [Neuroprotective therapy of cerebrovascular insufficiency]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 3: 28–39. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-28-39 (in Russian).

УДК 616-085

DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-40-48

ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ ВУЛЬГАРНОГО ПСОРИАЗА

В.А. Разин¹, А.С. Нестеров¹, Ю.Н. Курганова², И.М. Воротников³, Р.Х. Гимаев¹

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

² ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного врача России В.А. Егорова», г. Ульяновск, Россия;

³ ГУЗ Городская больница № 3, г. Ульяновск, Россия

Псориаз и артериальная гипертензия – часто встречающиеся у мужчин в трудоспособном возрасте заболевания, в патогенезе которых значимую роль играют такие биологически активные молекулы, как инсулиноподобный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и др. Данные факторы способствуют ремоделированию сердца, что является одним из субстратов аритмогенеза.

Целью исследования явилась комплексная оценка электрических показателей сердца у пациентов мужского пола, страдающих артериальной гипертензией с сопутствующим вульгарным псориазом.

Материалы и методы. В исследовании, проводившемся в 2021–2023 гг., приняли участие 110 пациентов мужского пола, находившихся на амбулаторном лечении по поводу артериальной гипертензии 2-й стадии. Средний возраст составил $52,4 \pm 6,9$ года. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (сравнения) – 50 пациентов с АГ, 2-я группа (основная) – 60 пациентов с АГ и вульгарным псориазом в прогрессирующей стадии средней степени тяжести (индекс PASI от 10 до 20).

Результаты. У мужчин с АГ на фоне вульгарного псориаза статистически значимо чаще встречались поздние потенциалы желудочков (33 %) по сравнению с мужчинами с АГ без псориаза (16 %) ($\chi^2=4,32$; $p=0,048$). У пациентов с сочетанием АГ и псориаза отмечается большее количество регистрируемых локальных пиков в желудочковом комплексе по всем ортогональным отведениям (по Франку) при спектрально-временном картировании комплекса QRS.

Выводы. Наличие сопутствующего вульгарного псориаза у мужчин с артериальной гипертензией оказывает негативное влияние на показатели электрического ремоделирования сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, псориаз, электрическое ремоделирование, сигнал-усредненная ЭКГ, поздние потенциалы.

Введение. Несмотря на последнюю инфекционную пандемию COVID-19 первичная артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одной из наиболее распространенных патологий в мире и считается крупнейшей неинфекционной пандемией [1, 2]. Одним из факторов сердечно-сосудистого риска является мужской пол, а ожидаемая продолжительность жизни у мужчин ниже, чем у женщин. Развитие артериальной гипертензии у мужчин происходит в более молодом возрасте, при этом желудочковая аритмия является одной из причин их ранней смерти [2]. В то же время одним из наиболее распростра-

ненных заболеваний у мужчин с артериальной гипертензией является псориаз.

Псориаз – сложный иммуноопосредованный процесс, который запускается взаимодействием факторов окружающей среды и генетики. Это заболевание не только имеет дерматологические симптомы, но и вызывает повреждение внутренних органов и систем [3, 4], что особенно значимо при наиболее часто встречаемой кардиоваскулярной патологии [5–7]. Следует отметить, что согласно некоторым исследованиям пациенты с псориазом относятся к высокой группе риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [8–10].

При псориазе сосудистые нарушения развиваются вследствие активации провоспалительных факторов, факторов роста: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12/23, IL-17, TNF- α , хемокинов, ангиогенных факторов 1, 2 (IL-8) и VEGF, трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) [11, 12]. Длительное воздействие большого количества медиаторов воспаления и факторов роста при псориазе приводит к длительной вазоконстрикции, следовательно, может влиять на процессы ремоделирования сердца и сосудов, ухудшать течение сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. АГ [13, 14]. При АГ встречается широкий спектр аритмий, включая наджелудочковые и суправентрикулярные, которые вызваны процессом электрического ремоделирования миокарда [15, 16], так как механизмы, которые участвуют в патогенезе и прогрессировании артериальной гипертензии, способствуют и развитию аритмий [17]. В настоящее время концепция аритмогенеза объясняет возникновение нарушений ритма изменениями в структуре сердца (структурное ремоделирование), при этом частью этого процесса являются функциональные процессы электрического ремоделирования, которые трансформируются в нестабильный аритмогенный субстрат [18].

Цель исследования. Комплексная оценка электрических показателей сердца у пациентов мужского пола, страдающих артериальной гипертензией с сопутствующим вульгарным псориазом.

Материалы и методы. В исследовании, проводившемся в 2021–2023 гг., приняли участие 110 пациентов мужского пола, находившихся на амбулаторном лечении по поводу артериальной гипертензии 2-й стадии. Средний возраст составил 52,4 \pm 6,9 года. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (сравнения) – 50 пациентов с АГ, 2-я группа (основная) – 60 пациентов с АГ и вульгарным псориазом. Обе группы были сопоставимы по возрасту, длительности АГ, индексу массы тела ($p \geq 0,05$).

Дизайн исследования – когортное проспективное. Критерии включения пациентов в исследование: наличие АГ, установленной согласно актуальным клиническим рекомендациям МЗ РФ 2020 г. [2], и псориаза прогресси-

рующей стадии средней степени тяжести (индекс PASI от 10 до 20), установленного согласно актуальным клиническим рекомендациям МЗ РФ 2023 г. [19]. Критерии исключения: ИМТ менее 18,5 кг/м² и более 30 кг/м², наличие сахарного диабета, обструктивных заболеваний легких, ХСН стадии 2а и более, хронического и острого коронарного синдрома, фибрилляция предсердий, полная блокада ножек пучка Гисса.

Инструментальные методы исследования, реализуемые с помощью экспертного оборудования, включали в себя стандартную ЭКГ в 12 отведениях, сигнал-усредненную ЭКГ (СУ-ЭКГ) с анализом поздних потенциалов желудочков (ППЖ) и спектрально-временным картированием (СВК) комплекса QRS. Регистрацию ЭКГ и СУ-ЭКГ проводили на аппарате «Поли-Спектр 8/EX» («Нейрософт», Россия). Выявление ППЖ проводилось на основании вычисления значений трех показателей: продолжительности фильтрованного комплекса QRS (Total QRS) и низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов конечной части комплекса QRS (Under 40uV), мс; среднеквадратичной амплитуды последних 40 мс комплекса QRS (Last 40ms), мкВ. Критериями наличия ППЖ считали: Total QRS > 110 мс; Under 40uV > 38 мс; Last 40ms < 20 мкВ. Наличие по крайней мере двух из перечисленных критериев верифицировалось как ППЖ.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 10. При описании данных при нормальном распределении использовали среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Для сравнения двух независимых выборок использовали параметрический t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении). Для сравнения качественных показателей применяли критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе изменений показателей ЭКГ в 12 отведениях у пациентов с АГ и псориазом отмечается статистически значимо более высокая продолжительность скорректированного интервала QT и более высокая дисперсия интервалов QTc по сравнению с пациентами с АГ без псориаза (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Сравнение показателей стандартной 12-канальной ЭКГ (M±Sd)

Comparison of standard 12-lead ECG parameters (M±Sd)

Показатель ЭКГ ECG parameter	Пациенты с АГ Patients with hypertension (n=50)	Пациенты с АГ и псориазом Patients with hypertension and psoriasis (n=60)	p
QTc, мс QTc, ms	410,5±28,2	423,1±32,8	0,035*
dQTc, мс dQTc, ms	45,7±23,2	54,5±22,9	0,048*
ЧСС, уд./мин HR, bpm	71,4±12,9	73,7±13,2	0,34

Примечание. * – различие статистически значимо ($p<0,05$); QTc – скорректированный интервал QT, dQTc – дисперсия скорректированного интервала QT.

Note. * – the difference is statistically significant ($p<0.05$); QTc is the corrected QT interval, dQTc is the variance of the corrected QT interval.

При оценке частоты выявления потенциалов замедленной фрагментированной активации желудочков также выявлены статистически значимые различия. Так, ППЖ были выявлены у 8 (16 %) пациентов с АГ и у 20 (33 %) пациентов с АГ и псориазом ($\chi^2=4,32$; $p=0,048$ (по точному критерию Фишера)).

При оценке параметров деполяризации желудочков по данным СУ-ЭКГ были выяв-

лены более высокие значения продолжительности фильтрованного комплекса QRS, продолжительности низкоамплитудных сигналов конечной части комплекса QRS и амплитуды последних 40 мс комплекса QRS у пациентов с сочетанием АГ и псориаза, но при этом только различие в продолжительности фильтрованного комплекса QRS было статистически значимо (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Амплитудно-временные параметры деполяризации желудочков (M±Sd)

Amplitude-temporal parameters of ventricular depolarization (M±Sd)

Показатель СУ-ЭКГ Parameter of signal-averaged-ECG	Пациенты с АГ Patients with hypertension (n=50)	Пациенты с АГ и псориазом Patients with hypertension and psoriasis (n=60)	p
Total QRS, мс Total QRS, ms	103,2±12,4	108,4±12,7	0,033*
Under 40uV, мс Under 40uV, ms	33,5±9,5	37,3±12,1	0,073
Last 40ms, мкВ Last 40ms, mkV	32,3±20,8	34,8±17,4	0,661

Примечание. * – различие статистически значимо ($p<0,05$).

Note. * – the difference is statistically significant ($p<0.05$).

При сравнении показателей спектрально-временного картирования комплекса QRS отмечены статистически значимые различия в общем количестве регистрируемых локальных пи-

ков на протяжении желудочкового комплекса, а также в количестве локальных пиков с низкоамплитудными (менее 40 мкВ) и высокочастотными (более 90 Гц) характеристиками (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Параметры спектрально-временного картирования QRS-комплекса (M±Sd)

Parameters of spectral-temporal mapping of the QRS complex (M±Sd)

Отведения по Франку Frank leads	Пациенты с АГ Patients with hypertension (n=50)	Пациенты с АГ и псориазом Patients with hypertension and psoriasis (n=60)	p
Общее количество локальных пиков в комплексе QRS по отведениям Total number of local peaks in the QRS complex by leads			
X	2,31±1,26	2,69±1,20	0,109
Y	2,34±1,22	2,82±1,26	0,046*
Z	2,98±1,32	3,35±1,33	0,147
Количество низкоамплитудных (менее 40 мкВ) высокочастотных (более 90 Гц) пиков в комплексе QRS Number of low-amplitude (<40 μV) high-frequency (>90 Hz) peaks in the QRS complex			
X	1,24±0,65	1,48±0,70	0,067
Y	1,31±0,72	1,63±0,78	0,029*
Z	1,37±0,75	1,62±0,81	0,098
Время возникновения низкоамплитудных высокочастотных локальных пиков в комплексе QRS, мс Occurrence time of low-amplitude high-frequency local peaks in the QRS complex, ms			
X	43,2±12,5	45,7±13,1	0,311
Y	46,8±12,4	49,9±12,8	0,202
Z	44,3±13,1	49,8±13,7	0,035*

Примечание. * – различие статистически значимо (p<0,05).

Note. * – the difference is statistically significant (p<0.05).

Как видно из представленных данных, у пациентов с сочетанием АГ и псориаза отмечается большее количество регистрируемых локальных возмущений (экстремумов) в желудочковом комплексе по всем ортогональным отведениям, что свидетельствует о значимо большей неоднородности электрофизиологических свойств миокарда желудочков.

В ходе данного исследования установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией при наличии сопутствующего вульгарного псориаза наблюдаются более выраженные процессы электрофизиологического ремоделирования миокарда желудочков по

сравнению с пациентами без сопутствующего псориаза. Так, у пациентов с АГ и псориазом отмечена более частая регистрация поздних потенциалов желудочков, худшие амплитудно-временные показатели деполяризации миокарда желудочков по данным усредненной ЭКГ. У пациентов с АГ и псориазом отмечается большее количество участков миокарда с замедленной фрагментированной активностью по данным спектрально-временного картирования желудочкового комплекса, чем при АГ без псориаза.

Полученные результаты можно объяснить следующими моментами. В последнее

время имеются предположения об общности патогенеза псориаза и атеросклероза [20]. В настоящее время считается, что генез атеросклероза у больных с псориатическим процессом связан с хроническим воспалением, возникает сложный комплекс иммунных и метаболических нарушений, в т.ч. через увеличение концентрации таких биологически активных веществ, как лептин, фактор некроза опухоли α , интерлейкины, простагландины, адипонектин, инсулиноподобный фактор роста и ряд других [21]. В результате более

быстрого нарастания процессов атеросклероза на фоне АГ и псориаза развитие фиброза миокарда у данной категории пациентов, вероятно, более выражено, что и приводит к большей электрической неомогенности миокарда.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие сопутствующего вульгарного псориаза у мужчин с артериальной гипертензией оказывает негативное влияние на показатели электрического ремоделирования сердца.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Разин В.А., Нестеров А.С.
Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Разин В.А., Нестеров А.С., Курганова Ю.Н., Воротников И.М., Гимаев Р.Х.
Статистическая обработка данных: Разин В.А., Нестеров А.С., Гимаев Р.Х.
Анализ и интерпретация данных: Разин В.А., Нестеров А.С., Курганова Ю.Н., Воротников И.М., Гимаев Р.Х.
Написание и редактирование текста: Разин В.А., Нестеров А.С., Курганова Ю.Н., Воротников И.М.

Литература

1. *Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А.* Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (5): 3007. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
2. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации. 2020. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62> (дата обращения: 20.10.2023).
3. *Sobhan M., Farshchian M.* Associations between body mass index and severity of psoriasis. Dovepress. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2017; 10: 493–498.
4. *Круглова Л.С., Хотко А.А.* Иммуногенность препаратов биологической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2018; 34: 22–28.
5. *Круглова Л.С.* Ранняя диагностика псориатического артрита и возможности контроля над заболеванием (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2019; 26 (2): 44–48.
6. *Hu S.C.* Psoriasis and cardiovascular comorbidities: focusing on severe vascular events, cardiovascular risk factors and implications for treatment. International journal of molecular sciences. 2017; 18 (10). URL: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/10/2211> (дата обращения: 20.10.2023).
7. *Сидярова А.Д.* Коморбидность при псориазе. Клинический случай. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018; 10: 470–471.
8. *Ogdie A., Yu Y., Haynes K.* Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015; 74 (2): 326–332. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205675.
9. *Ahlehoff O., Gislason G., Charlott M.* Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. J Intern Med. 2011; 270 (2): 147–157. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02310.x.
10. *Han C., Robinson D.W.Jr., Hackett M.V.* Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. J. Rheumatol. 2006; 33: 2167–2172.

11. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Веселов А.В., Коротаева Т.В., Лиля А.М., Логинова Е.Ю., Соколовский Е.В., Хобейш М.М., Шапина М.В., Щукина О.Б. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. Альманах клинической медицины. 2020; 48 (6): 422–435.
12. Дворянкова Е.В., Корсунская И.М., Сорокина И. Метаболический синдром и псориаз. Врач. 2018; 7: 30–32.
13. Vide J. Moderate to severe psoriasis treatment challenges though the era of biological drugs. Anais brasileiros de dermatologia. 2017; 92 (5): 668–674.
14. Хобейш М.М., Сысоев К.А., Соколовский Е.В., Лапин С.В. Роль адипокинов и цитокинов в патогенезе псориаза у пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями. Кремлевская больница. Клинический вестник. 2018; 1: 26–35.
15. Vester E.G. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. Dtsch. Med. Wochenschr. 2008; 133 (suppl. 8): 261–265.
16. Yildirim A., Batur M.K., Oto A. Hypertension and arrhythmia: blood pressure control and beyond. Euro-race. 2002; 4: 175–182.
17. Galinier M., Balanescu S., Fourcade J., Dorobantu M., Albenque J.P., Massabuau P., Doazan J.P., Fauvel J.M., Bounhoure J.P. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. Eur. Heart J. 1997; 18: 1484–1491. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015476
18. Murgatroyd F.D., Camm A.J. Atrial arrhythmias. Lancet. 1993; 341: 1317–1322.
19. Псориаз: клинические рекомендации. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/234_2 (дата обращения: 20.10.2024).
20. Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. Exp Dermatol. 2011; 20 (4): 303–307. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
21. Miller I., Ellervik C., Yazdanyar S., Jemec G. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. J AmAcadDermatol. 2013; 69 (6): 1014–1024. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.06.053

Поступила в редакцию 28.11.2023; принята 20.02.2024.

Авторский коллектив

Разин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

Нестеров Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: nesterov-alex@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

Курганова Юлия Николаевна – врач-кардиолог, ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного врача России В.А. Егорова». 432026, Россия, г. Ульяновск, ул. Лихачева, 12; e-mail: uliasya-pantera@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2235-4462>.

Воротников Илья Михайлович – кандидат медицинских наук, врач-терапевт, ГУЗ Городская больница № 3. 432044, Россия, г. Ульяновск, ул. Хрустальная, 3Б; e-mail: Batman26121989@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5725-7550>.

Гимаев Ринат Худзятрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: cagkaff1998@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3731-3804>.

Образец цитирования

Разин В.А., Нестеров А.С., Курганова Ю.Н., Воротников И.М., Гимаев Р.Х. Электрическое ремоделирование сердца у мужчин с артериальной гипертензией на фоне вульгарного псориаза. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 40–48. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-40-48.

ELECTRICAL CARDIAC REMODELING IN MEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AFFECTED BY PSORIASIS VULGARIS

V.A. Razin¹, A.S. Nesterov¹, Yu.N. Kurganova², I.M. Vorotnikov³, R.Kh. Gimaev¹

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² Central Clinical Medical and Sanitary Unit named after Honored Doctor of Russia V.A. Egorov, Ulyanovsk, Russia;

³ City Hospital No. 3, Ulyanovsk, Russia

Psoriasis and arterial hypertension are often observed in men of working age. Biologically active molecules such as insulin-like growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), etc. play a significant role in the pathogenesis of these diseases. These factors contribute to cardiac remodeling, which is one of the arrhythmogenic substrates.

The aim of the study was a comprehensive assessment of electrical cardiac parameters in male patients suffering from arterial hypertension affected by psoriasis vulgaris.

Materials and Methods. The study was conducted in 2021–2023. It involved 110 male patients undergoing outpatient treatment for stage 2 arterial hypertension. Their average age was 52.4±6.9 years. The patients were divided into 2 groups: Group 1 (comparison) – 50 patients with arterial hypertension; Group 2 (control) – 60 patients with hypertension and psoriasis vulgaris in the progressive moderate severity stage (PASI index between 10 and 20).

Results. In males with arterial hypertension affected by psoriasis vulgaris, late ventricular potentials were statistically significantly more common (33 %) compared to those with arterial hypertension without psoriasis (16 %) ($\chi^2=4.32$; $p=0.048$). In patients with both arterial hypertension and psoriasis, a greater number of local peaks in the ventricular complex along all Frank orthogonal leads were registered in spectral-temporal mapping of the QRS complex.

Conclusion. The concomitant psoriasis vulgaris in males with arterial hypertension negatively affects the parameters of cardiac electrical remodeling.

Key words: arterial hypertension, psoriasis, electrical remodeling, signal-averaged ECG, late potentials.

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

Author contributions

Research concept and design: Razin V.A., Nesterov A.S.

Literature search, participation in research, data processing: Razin V.A., Nesterov A.S.,

Kurganova Yu.N., Vorotnikov I.M., Gimaev R.Kh.

Statistical data processing: Razin V.A., Nesterov A.S., Gimaev R.Kh.

Data analysis and interpretation: Razin V.A., Nesterov A.S., Kurganova Yu.N.,

Vorotnikov I.M., Gimaev R.Kh.

Text writing and editing: Razin V.A., Nesterov A.S., Kurganova Yu.N., Vorotnikov I.M.

References

1. Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metel'skaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar' O.P., Shal'nova S.A. Issledovanie ESSE-RF (Epidemiologiya serdechno-sosudistykh zabolovaniy i ikh faktorov riska v regionakh Rossiyskoy Federatsii). Desyat' let spustya [Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of Russian Federation (ESSE-RF study). Ten years later]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (5): 3007. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007 (in Russian).
2. *Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii* [Arterial hypertension in adults: Clinical guidelines]. 2020. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62> (accessed: October 20, 2023) (in Russian).
3. Sobhan M., Farshchian M. Associations between body mass index and severity of psoriasis. *Dovepress. Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2017; 10: 493–498.
4. Kruglova L.S., Khotko A.A. Immunogennost' preparatov biologicheskoy terapii [Immunogenicity of biological therapy drugs]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018; 34: 22–28 (in Russian).

5. Kruglova L.S. Rannaya diagnostika psoriaticheskogo artrita i vozmozhnosti kontrolya nad zabolevaniem (obzor literatury) [Early diagnosis of psoriatic arthritis and possibility of its control (literature review)]. *Meditinskiy alfavit*. 2019; 26 (2): 44–48 (in Russian).
6. Hu S.C. Psoriasis and cardiovascular comorbidities: focusing on severe vascular events, cardiovascular risk factors and implications for treatment. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18 (10). Available at: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/10/2211> (accessed: October 20, 2023).
7. Sidlyarova A.D. Komorbidnost' pri psoriaze. Klinicheskiy sluchay [Comorbidity in psoriasis. Clinical case]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2018; 10: 470–471 (in Russian).
8. Ogdie A., Yu Y., Haynes K. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (2): 326–332. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205675.
9. Ahlehoff O., Gislason G., Charlot M. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011; 270 (2): 147–157. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02310.x.
10. Han C., Robinson D.W.Jr., Hackett M.V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006; 33: 2167–2172.
11. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., Veselov A.V., Korotaeva T.V., Lila A.M., Loginova E.Yu., Sokolovskiy E.V., Khobeys M.M., Shapina M.V., Shchukina O.B. Rannee naznachenie genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov pri immunovospalitel'nykh zabolevaniyakh: vozmozhnosti i perspektivy. Pozitsiya ekspertov [Early prescription of biological agents for immune-mediated and inflammatory diseases: Opportunities and prospects. Expert's opinion]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2020; 48 (6): 422–435 (in Russian).
12. Dvoryankova E.V., Korsunskaya I.M., Sorokina I. Metabolicheskii sindrom i psoriaz [Metabolic syndrome and psoriasis]. *Vrach*. 2018; 7: 30–32 (in Russian).
13. Vide J. Moderate to severe psoriasis treatment challenges though the era of biological drugs. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017; 92 (5): 668–674.
14. Khobeys M.M., Sysoev K.A., Sokolovskiy E.V., Lapin S.V. Rol' adipokinov i tsitokinov v patogeneze psoriaza u patsientov s soputstvuyushchimi metabolicheskimi narusheniyami [The role of adipokines and cytokines in the pathogenesis of psoriasis in patients with concomitant metabolic disorders]. *Kremlevskaya bol'nitsa. Klinicheskiy vestnik*. 2018; 1: 26–35 (in Russian).
15. Vester E.G. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2008; 133 (suppl. 8): 261–265.
16. Yildirim A., Batur M.K., Oto A. Hypertension and arrhythmia: blood pressure control and beyond. *Europace*. 2002; 4: 175–182.
17. Galinier M., Balanescu S., Fourcade J., Dorobantu M., Albenque J.P., Massabuau P., Doazan J.P., Fauvel J.M., Bounhoure J.P. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. *Eur. Heart J*. 1997; 18: 1484–1491. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015476
18. Murgatroyd F.D. Camm A.J. Atrial arrhythmias. *Lancet*. 1993; 341: 1317–1322.
19. *Psoriaz: klinicheskie rekomendatsii* [Psoriasis: clinical guidelines]. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/234_2 (accessed: October 20, 2023) (in Russian).
20. Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011; 20 (4): 303–307. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
21. Miller I., Ellervik C., Yazdanyar S., Jemec G. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69 (6): 1014–1024. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.06.053

Received November 28, 2023; accepted February 20, 2024.

Information about the authors

Razin Vladimir Aleksandrovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

Nesterov Aleksey Sergeevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Dermatovenereology and Infectious Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: nesterov-alex@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

Kurganova Yuliya Nikolaevna, Cardiologist, Central Clinical Medical and Sanitary Unit named after Honored Doctor of Russia V.A. Egorov. 432026, Russia, Ulyanovsk, Likhacheva St., 12; e-mail: uliasya-pantera@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2235-4462>.

Vorotnikov Il'ya Mikhaylovich, Candidate of Sciences (Medicine), General Practitioner, City Hospital No. 3. 432044, Russia, Ulyanovsk, Khrustal'naya St., 3B; e-mail: Batman26121989@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5725-7550>.

Gimaev Rinat Khudzyatovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: cagkaff1998@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3731-3804>.

For citation

Razin V.A., Nesterov A.S., Kurganova Yu.N., Vorotnikov I.M., Gimaev R.Kh. Elektricheskoe remodelirovanie serdtsa u muzhchin s arterial'noy gipertoniey na fone vul'garnogo psoriaza [Electrical cardiac remodeling in men with arterial hypertension affected by psoriasis vulgaris]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 3: 40–48. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-40-48 (in Russian).

УДК [616.65-007.61-006.6]-07
DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-49-56

СОВРЕМЕННЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.В. Павлова¹, Е.Б. Сучалкин², Е.А. Савищенко¹, А.В. Савищенко¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия;

² ОГБУЗ «Яковлевская центральная районная больница», г. Строитель, Белгородская обл., Россия

Заболевания предстательной железы являются одними из самых распространенных у мужчин. Их частота возрастает как в Российской Федерации, так и в других странах мира.

Цель исследования. Изучение морфологических аспектов доброкачественной гиперплазии и рака с применением растровой электронной микроскопии.

Материалы и методы. Использованы морфологические данные 30 пациентов с раком I–III стадии и 10 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Образцы изучались с помощью микроскопов FEI Quanta 200 3D и FEI Quanta 600 FEG. Статистическую обработку проводили с расчетом интенсивных и экстенсивных показателей средних величин. Достоверность различий средних и относительных количественных величин определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты. Для доброкачественной гиперплазии предстательной железы характерны склероз стромы, изменения простатических желез с формированием участков железистой гиперплазии, в т.ч. атипических ее форм с наличием конгломератов клеток с рыхлыми контактами между ними. При раке, помимо этого, наблюдались кровоизлияния. По мере опухолевой прогрессии возрастал полиморфизм клеток, формировались опухолевые эмболы.

Выводы. Атипичные клетки могут быть выявлены с помощью растровой электронной микроскопии. Появление таких клеток при доброкачественной гиперплазии является плохим прогностическим признаком – индикатором возможной опухолевой прогрессии. Формирование опухолевых эмболов при раке свидетельствует о III стадии, оно сопряжено с высоким риском метастазирования.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия, рак, электронная микроскопия.

Введение. Заболевания предстательной железы (ПЖ) являются одними из самых распространенных у мужчин [1–6], их частота увеличивается с каждым годом как в Российской Федерации, так и в других странах мира [7]. Среди злокачественных опухолей у мужчин в России рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место после опухолей органов дыхательной системы [2].

Доказано, что с возрастом увеличивается частота как доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) – от 40 % в среднем возрасте до 70–90 % в пожилом, так и рака [8–12]. Роль других факторов риска, таких как наследственность, этническая принадлежность, вредные привычки (курение, прием алкоголя, постоянное использование жирной

пищи), гипокинезия, высокое содержание общего тестостерона, хронические воспалительные заболевания ПЖ, остается спорной.

Впервые выявленные случаи РПЖ составляют более 1,5 млн в год, а летальность достигает 25 % [2]. Этими обстоятельствами обусловлены разработка и внедрение новых протоколов лечения и диагностики, в т.ч. морфологической диагностики [8, 11].

Цель исследования. Изучение морфологических аспектов доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы с применением растровой электронной микроскопии.

Материалы и методы. Набор пациентов с ДГПЖ и РПЖ осуществлялся с 2021 г. по 2023 г. Все они были оперированы на базе

ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер». Материал изучали, полученные результаты анализировали и обрабатывали на кафедре патологии, а также в научно-образовательном и инновационном центре «Наноструктурные материалы и нанотехнологии» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Использованы морфологические данные 30 пациентов с раком предстательной железы I–III стадии, а также данные 10 пациентов среднего и пожилого возраста с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Для электронной растровой микроскопии (РЭМ) объекты при температуре 10–12 °С фиксировали в растворе для стандартной фиксации или оставляли в нативном виде. Затем их подвергали анализу и фотографированию в микроскопах FEI Quanta 200 3D и FEI Quanta 600 FEG.

Статистический анализ проводили с расчетом интенсивных и экстенсивных показателей средних величин. Достоверность различий средних и относительных количественных величин определяли по t-критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Расчеты проводили при помощи программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. При изучении макроскопических характеристик оброкачественной гиперплазии предстательной железы было отмечено увеличение массы, уплотнение ПЖ, часто неровная поверхность. При растровой электронной микроскопии в части образцов (25 % наблюдений) была выявлена лимфоплазмочитарная реакция. Очаговый склероз различной интенсивности был характерен для всех случаев. Среди таких участков часто

выявлялись простатические железы, тесно прилегающие друг к другу (рис. 1). В просвете некоторых из них сохранялся коллоид. Форма желез была разнообразной, что хорошо видно в трехмерном изображении. Обнаруживались структуры, имеющие дополнительные ответвления. В 85 % образцов найдены участки с железистой гиперплазией, в т.ч. с атипическими ее формами (рис. 1). В этих фрагментах наблюдался как однорядный, так и (чаще) многорядный эпителий, встречались крупные клетки неправильной формы, которые составляли конгломераты (клоны) от двух до десяти клеток. Клетки внутри клонов и клетки соседних клонов соединялись между собой и со стенками простатических желез длинными отростками, часто превышающими размеры самих клеток (рис. 1В, Г). Между ними прослеживались волокнистые структуры. Выявлено изменение строения стенки сосудов, часто с сужением просвета за счет склероза (рис. 1Г). Имелись очажки диапедеза эритроцитов за пределами сосудистой стенки.

Рак предстательной железы имел вид плотного узла, часто с нечеткими границами, грязного белесоватого или желтого оттенка. Иногда, чаще при III стадии, в узлах имелись участки кровоизлияний и некроза. При гистологическом и электронномикроскопическом анализе была диагностирована аденокарцинома, преимущественно протоковая. Она была представлена одним или несколькими слоями измененного призматического эпителия. Чаще имела папиллярное строение. Клетки были кубической или прямоугольной формы. Их размеры находились в пределах от 0,42 до 1,35 μm . Было также показано распространение опухоли внутри паренхиматозной ткани ПЖ, что больше характерно для III стадии заболевания.

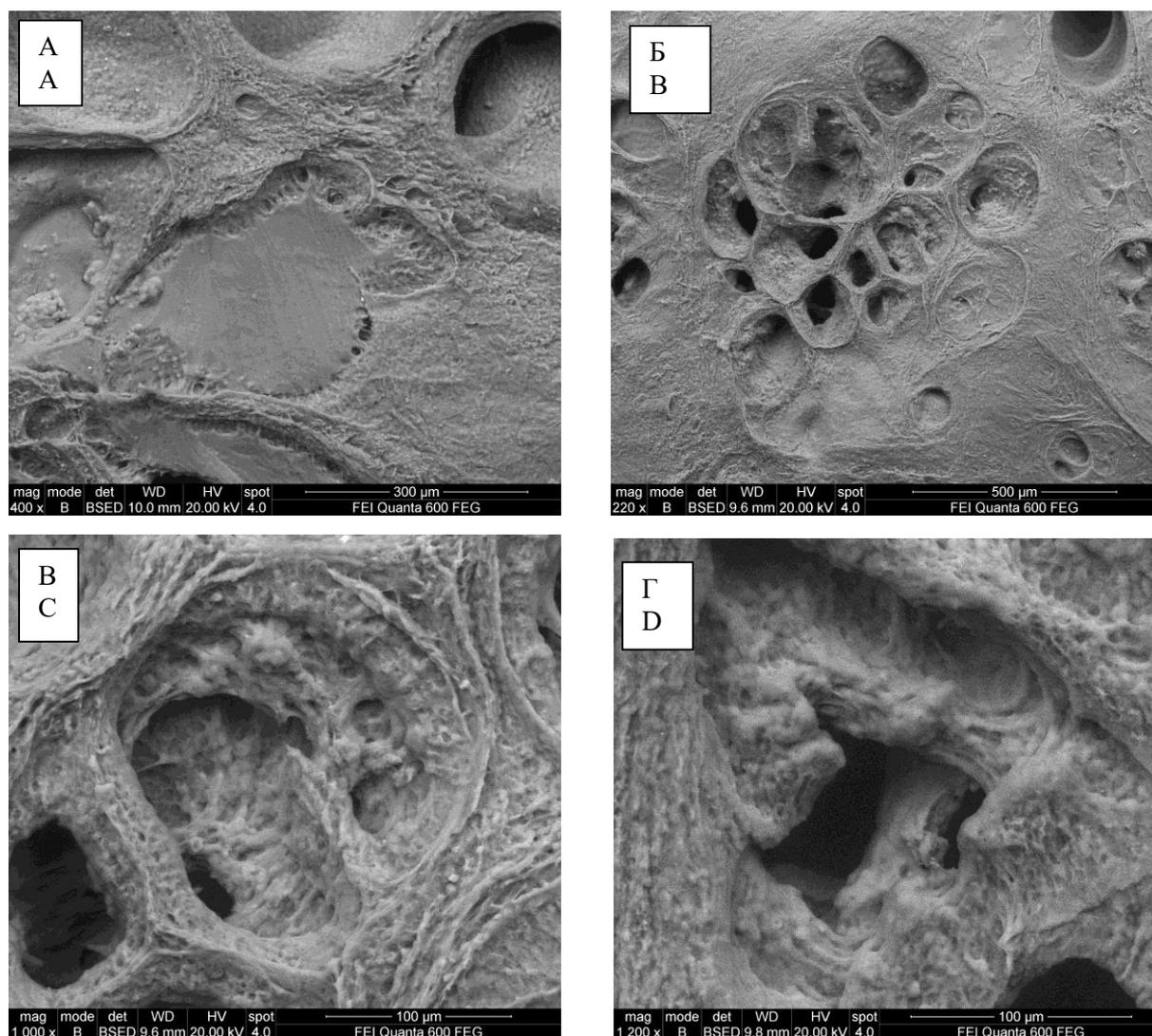


Рис. 1. Фрагмент предстательной железы при доброкачественной гиперплазии. Мужчина, 60 лет. Очаговый склероз и фиброз. Простатические железы с измененной формой. Участки с железистой гиперплазией, в т.ч. с атипическими ее формами. Крупные клетки неправильной формы составляют конгломераты от двух до десяти, рыхло соединенные между собой и стенками простатических желез длинными отростками. Изменение строения стенки сосудов с сужением просвета за счет склероза. А ($\times 400$), В ($\times 1000$), Г ($\times 1200$) – фрагменты Б ($\times 220$). РЭМ

Fig. 1. The image of benign prostatic hyperplasia (fragment), male, 60 years old. Focal sclerosis and fibrosis. Altered prostatic glands. Areas with glandular hyperplasia, including those with atypical forms. Large irregularly shaped cells form 2–10 conglomerates, loosely connected to each other and to the prostatic gland walls by long processes. Vascular wall abnormalities with narrowing of the lumen due to sclerosis.

Fig. A ($\times 400$), Fig. C ($\times 1000$), Fig. D ($\times 1200$) – fragments of Fig. B ($\times 220$). SEM

В части наблюдений обнаруживались ветвистые структуры, сформированные атипичными клетками различной формы и величины. Их плазмолемма отличалась неоднородностью рельефа. Имелись крупные и мелкие клоны клеток. Более крупные клоны (10 клеток и более) чаще наблюдались при раке III стадии, а

мелкие – при I и II стадии. Рыхлые скопления опухолевых клеток были выявлены на мембранах деформированных желез (рис. 2). Часто клетки имели слабые связи между собой (в виде длинных отростков), что было особенно характерно для случаев с прогрессией опухоли. Между структурами было показано

нарушение контактов, что увеличивало риск формирования эмбола и формировало основу для развития метастазов. Диаметр скоплений достигал 3,50–4,10 μm (больше, чем размер опухолевой клетки), однако в среднем составлял $1,85 \pm 0,72 \mu\text{m}$. Выявлена зависимость между размерами клеток и прочностью их связи: чем меньше размеры, тем прочнее связь.

Снижение межклеточных контактов соответствует первой фазе инвазии опухоли. В иных фрагментах опухоли обнаружена деградация внеклеточного матрикса, что характерно для второй фазы инвазии опухоли. При наличии метастазов возрастало количество клонов раковых клеток на эндотелии сосудов вплоть до формирования эмболов.

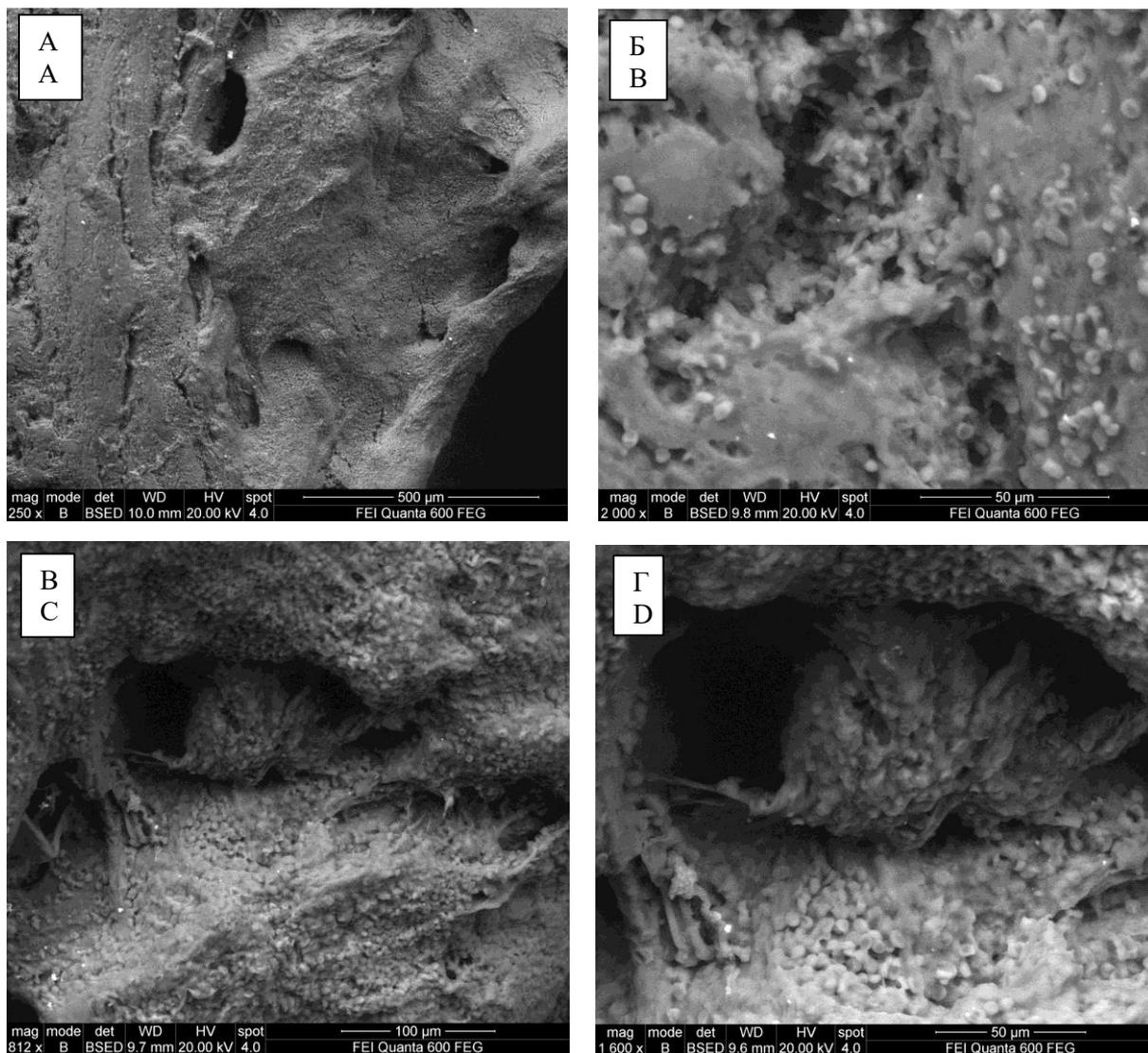


Рис. 2. Ацинарная аденокарцинома предстательной железы, стадия III T₃₆N₀M₀.

Ткань предстательной железы. Мужчина, 57 лет.

Среди участков склероза и кровоизлияний – деформированные железы с разрастанием опухолевых клеток, формированием опухолевого эмбола.

Б (×2000), В (×812), Г (×1600) – фрагменты А (×250). РЭМ

Fig. 2. Prostatic acinar adenocarcinoma, stage 3 T₃₆N₀M₀. Prostate tissue. Male, 57 years old. Abnormal glands with tumor cell proliferation, a tumor embolus are observed among the areas of sclerosis and hemorrhage.

Fig. B (×2000), Fig. C (×812), Fig. D (×1600) – fragments of Fig. A (×250). SEM

Заключение. Для ДГПЖ характерны очаговый склероз и формирование участков с железистой гиперплазией, в т.ч. с атипическими ее формами. Встречались крупные клетки неправильной формы, составляющие конгломераты от двух до десяти, рыхло соединенные между собой и с клетками стенки железистыми отростками. Склероз сосудов может быть основой для ишемии органа.

Для РПЖ характерны деструктивные и склеротические изменения, клеточный ати-

пизм и полиморфизм с нарушением формы и топографии клеток. Степень выраженности морфологических изменений усиливается по мере опухолевой прогрессии. В группах с метастазами возрастает количество клонов раковых клеток на эндотелии вплоть до формирования эмбола, что является показателем автономности клеток с утратой контактного торможения. Все указанные изменения могут быть охарактеризованы с помощью растровой электронной микроскопии.

Авторы выражают благодарность коллективу Центра коллективного пользования «Технологии и материалы» Белгородского национального исследовательского университета за помощь. Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования Белгородского государственного национального исследовательского университета «Технологии и материалы», деятельность которого подержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках договора № 075-15-2021-690 (уникальный идентификатор проекта РФ 2296.61321X0030).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Павлова Т.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Павлова Т.В.,

Сучалкин Е.Б., Савищенко Е.А.

Статистическая обработка данных: Сучалкин Е.Б.

Анализ и интерпретация данных: Павлова Т.В.

Написание и редактирование текста: Павлова Т.В., Савищенко Е.А., Савищенко А.В.

Литература

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология. 2019; 15 (2): 15–24.
2. Рак предстательной железы: клинические рекомендации, 2021–2023. URL: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/12.pdf> (дата обращения: 15.06.2023)
3. Life expectancy at birth. URL: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-\(years\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-(years)) (дата обращения: 14.06. 2023).
4. Human Development Report 2020. URL: <https://hdr.undp.org/content/human-development-report-2020> (дата обращения: 28.02.2021).
5. Healthy life expectancy (HALE). Data by country. URL: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.HALE?lang=en> (дата обращения: 22.02.2022).
6. Kench J.G., Amin M.B., Berney D.M., Compérat E.M., Cree I.A., Gill A.J., Hartmann A., Menon S., Moch H., Netto G.J., Raspollini M.R., Rubin M.A., Tan P.H., Tsuzuki T., Turjalic S., van der Kwast T.H., Zhou M., Srigley J.R. WHO Classification of Tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer. *Histopathology*. 2022; 81 (4): 447–458. DOI: 10.1111/his.14711.
7. Смирнов А.В., Брусина Е.Б., Магарилл Ю.А., Гордеева Л.А. Эпидемиологический анализ факторов риска развития рака предстательной железы. *Профилактическая медицина*. 2022; 25 (8): 75–82.
8. Павлов И.А. Клинико-морфологические изменения при раке предстательной железы в гериатрических аспектах. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022; 1: 144–153.

9. Павлова Т.В., Пилькевич Н.Б., Бессмертный Д.В., Павлов И.А. Особенности метаболического атипизма при развитии онкологической патологии мочеполовой системы. Молекулярная медицина. 2021; 19 (1): 30–34. DOI: doi.org/10.29296/24999490-2021-01-05.
10. Павлова Т.В., Малютина Е.А., Бессмертный Д.В., Новиков В.Ю., Павлов И.А., Марковская В.А., Варавин О.В. Влияние на качество жизни особенностей кальций-фосфорных взаимоотношений при опухолевом росте в пожилом возрасте. Врач. 2021; 32 (6): 78–82.
11. Павлова Т.В., Малютина Е.С., Пилькевич Н.Б., Новиков В.Ю., Павлов И.А., Бессмертный Д.В. Предикторы биохимического атипизма в пожилом возрасте. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021; 2: 119–132.
12. Попов В.В., Новикова А.А., Трохова М.В., Литвякова М.Л., Кудинова А.В. Ранняя диагностика и профилактика возраст-ассоциированных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих на Европейском Севере России. Профилактическая медицина. 2019; 22 (3): 73–78.

Поступила в редакцию 29.12.2023; принята 16.04.2024.

Авторский коллектив

Павлова Татьяна Васильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8; e-mail: Tvmolgun@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2360-2875>.

Сучалкин Евгений Борисович – главный врач, ОГБУЗ «Яковлевская центральная районная больница». 309070, Россия, Белгородская обл., г. Строитель, ул. Ленина, 26; e-mail: str-crb@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6746-7284>.

Савищенко Елена Анатольевна – кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8; e-mail: savichenco@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6840-9755>.

Савищенко Анастасия Владимировна – студент, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8; e-mail: anastasiia.savva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6821-785X>.

Образец цитирования

Павлова Т.В., Сучалкин Е.Б., Савищенко Е.А., Савищенко А.В. Современные морфологические подходы в диагностике патологии предстательной железы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 49–56. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-49-56.

MODERN MORPHOLOGICAL APPROACHES IN PROSTATE PATHOLOGY DETECTION

T.V. Pavlova¹, E.B. Suchalkin², E.A. Savishchenko¹, A.V. Savishchenko¹

¹ Pavlov University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

² Yakovlevskaya Central District Hospital, Stroitel, Belgorod Region, Russia

Prostate diseases are among the most common ones in men. Disease incidence is increasing both in the Russian Federation and all over the world.

Objective. The purpose of the study is to examine the morphological aspects of benign hyperplasia and cancer using scanning electron microscopy.

Materials and Methods. The authors analyzed morphological data of 30 patients with cancer (stage 1–3) and 10 patients with benign prostatic hyperplasia. The samples were examined using FE1 Quanta 200 3D and FE1 Quanta 600 FEG microscopes. Statistical processing was performed calculating intensive and

extensive parameters of the mean values. Statistical significance of the mean and relative quantitative values was determined by Student's *t*-test.

Results. Benign prostatic hyperplasia is characterized by stromal sclerosis, abnormal prostate glands with areas of glandular hyperplasia, including atypical conglomerates with loose cell-cell contacts. In addition, hemorrhages were observed in cancer. As the tumor progressed, cell polymorphism increased, and tumor emboli were formed.

Conclusion. Scanning electron microscopy can detect atypical cells. The detection of atypical cells in patients with benign hyperplasia is a poor prognostic sign, as it indicates possible tumor progression. Tumor emboli formation in cancer indicates stage 3 and is associated with a high risk of metastasis.

Key words: benign hyperplasia, cancer, electron microscopy.

The authors express their gratitude to the staff of the Research Equipment Sharing Center “Technologies and Materials”, Belgorod State University, for their assistance.

The work was carried out using the equipment of the Research Equipment Sharing Center “Technologies and Materials”, Belgorod State University, which work is supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of agreement No. 075-15-2021-690 (unique RF project identifier – 2296.61321X0030).

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

Author contributions

Research concept and design: Pavlova T.V.

Literature search, participation in research, data processing: Pavlova T.V., Suchalkin E.B., Savishchenko E.A.

Statistical data processing: Suchalkin E.B.

Data analysis and interpretation: Pavlova T.V.

Text writing and editing: Pavlova T.V., Savishchenko E.A., Savishchenko A.V.

References

1. Aksel' E.M., Matveev V.B. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy mochevykh i muzhskikh polovykh organov v Rossii i stranakh byvshego SSSR [Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR]. *Onkourologiya*. 2019; 15 (2): 15–24 (in Russian).
2. *Rak predstatel'noy zhelezy: klinicheskie rekomendatsii, 2021–2023* [Prostate cancer: clinical guidelines, 2021–2023]. Available at: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/12.pdf> (accessed: June 15, 2023) (in Russian).
3. *Life expectancy at birth*. Available at: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-\(years\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-(years)) (accessed: June 14, 2023).
4. *Human Development Report 2020*. Available at: <https://hdr.undp.org/content/human-development-report-2020> (accessed: February 28, 2021).
5. *Healthy life expectancy (HALE). Data by country*. Available at: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.HALE?lang=en> (accessed: February 22, 2022).
6. Kench J.G., Amin M.B., Berney D.M., Comp erat E.M., Cree I.A., Gill A.J., Hartmann A., Menon S., Moch H., Netto G.J., Raspollini M.R., Rubin M.A., Tan P.H., Tsuzuki T., Turjalic S., van der Kwast T.H., Zhou M., Srigley J.R. WHO Classification of Tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer. *Histopathology*. 2022; 81 (4): 447–458. DOI: 10.1111/his.14711.
7. Smirnov A.V., Brusina E.B., Magarill Yu.A., Gordeeva L.A. Epidemiologicheskiy analiz faktorov riska razvitiya raka predstatel'noy zhelezy [Epidemiological analysis of prostate cancer risk factors]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2022; 25 (8): 75–82 (in Russian).
8. Pavlov I.A. Kliniko-morfologicheskie izmeneniya pri rake predstatel'noy zhelezy v geriatricheskikh aspektakh [Clinical and morphological changes in prostate cancer in geriatric aspects]. *Sovremennye problemy zdavoookhraneniya i meditsinskoj statistiki*. 2022; 1: 144–153 (in Russian).
9. Pavlova T.V., Pil'kevich N.B., Bessmertnyy D.V., Pavlov I.A. Osobennosti metabolicheskogo atipizma

- pri razvitiy onkologicheskoy patologii mocheполоvoy sistemy [Features of metabolic atypism during the development of oncological pathology of the urogenital system]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2021; 19 (1): 30–34. DOI: doi.org/10.29296/24999490-2021-01-05 (in Russian).
10. Pavlova T.V., Malyutina E.A., Bessmertnyy D.V., Novikov V.Yu., Pavlov I.A., Markovskaya V.A., Varavin O.V. Vliyaniye na kachestvo zhizni osobennostey kal'tsiy-fosfornykh vzaimootnosheniy pri opukhlevom roste v pozhilom vozraste [Impact of calcium-phosphorus relationships in tumor growth in old age on the quality of life]. *Vrach*. 2021; 32 (6): 78–82 (in Russian).
 11. Pavlova T.V., Malyutina E.S., Pil'kevich N.B., Novikov V.Yu., Pavlov I.A., Bessmertnyy D.V. Prediktory biokhimicheskogo atipizma v pozhilom vozraste [Predictors of biochemical atypism in elderly people]. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoj statistiki*. 2021; 2: 119–132 (in Russian).
 12. Popov V.V., Novikova A.A., Trokhova M.V., Litvyakova M.L., Kudinova A.V. Rannyyaya diagnostika i profilaktika vozrast-assotsiirovannykh narusheniy u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta, prozhivayushchikh na Evropeyskom Severe Rossii [Early diagnosis and prevention of age-related disorders in elderly and senile people living in the European North of Russia]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019; 22 (3): 73–78 (in Russian).

Received December 29, 2023; accepted April 16, 2024.

Information about the authors

Pavlova Tat'yana Vasil'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Histology, Embryology and Cytology, Pavlov University, Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russia, Saint Petersburg, L. Tolstoy St., 6-8; e-mail: Tvmolgun@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2360-2875>.

Suchalkin Evgeniy Borisovich, Chief Physician, Yakovlevskaya Central District Hospital. 309070, Russia, Belgorod region, Stroitel, Lenin St., 26; e-mail: str-crb@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6746-7284>.

Savishchenko Elena Anatol'evna, Candidate of Sciences (Biology), Teaching Assistant, Chair of Histology, Embryology and Cytology, Pavlov University, Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russia, Saint Petersburg, L. Tolstoy St., 6-8; e-mail: savichenco@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6840-9755>.

Savishchenko Anastasiya Vladimirovna, student, Pavlov University, Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russia, Saint Petersburg, L. Tolstoy St., 6-8; e-mail: anastasiia.savva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6821-785X>.

For citation

Pavlova T.V., Suchalkin E.B., Savishchenko E.A., Savishchenko A.V. Sovremennyye morfologicheskie podkhody v diagnostike patologii predstatel'noy zhelezy [Modern morphological approaches in prostate pathology detection]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 3: 49–56. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-49-56 (in Russian).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 612.6:618

DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-57-67

ОСОБЕННОСТИ СОМНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И МЕЛАТОНИНОВОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ДЛИТЕЛЬНО ПРОЖИВАВШИХ В ЗОНЕ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ

И.М. Фабрикант^{1, 2}, Т.Л. Боташева³, Е.П. Горбанева¹, О.П. Заводнов³,
Е.В. Железнякова³, В.А. Змиенко⁴

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Волгоград, Россия;

² ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», г. Ростов-на-Дону, Россия;

³ НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия;

⁴ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Цель – изучение особенностей сомнологического статуса, мелатонинового обмена и течения периода перименопаузы у жительниц Ростовской области в сравнении с женщинами, длительно проживавшими в зоне военных действий.

Материалы и методы. Оценка сомнологического статуса включала анкетный опрос по показателям качества сна, наличие синдрома апноэ во сне, уровню дневной сонливости (шкала Epworth) и полисомнографическое исследование. Уровень 6-сульфатоксимелатонина определяли методом иммуноферментного анализа. Степень тяжести климактерического синдрома устанавливали по менопаузальному индексу Куппермана в модификации Е.В. Уваровой. Были обследованы женщины 40–50 лет: I группу составили 58 женщин, проживающих в Ростовской области не менее 10 лет; II группу – 63 женщины, проживавшие в зоне военных действий на Донбассе не менее 8–10 лет. Статистическая обработка заключалась в расчете медианы, интерквартильного размаха, критериев Манна – Уитни, Вилкоксона.

Результаты. Установлено, что у жительниц Донецкой и Луганской Народных Республик, длительно проживавших в зоне военных действий в условиях хронического стресса, более выражены сомнологические нарушения, обуславливающие снижение продукции мелатонина и большую тяжесть течения климактерических нарушений в сравнении с жительницами Ростовской области. Выявлены наиболее частые симптомы нейровегетативных отклонений: нестабильное артериальное давление, головные боли перед началом менструации, отеки, сухость кожи, потливость, повышенная возбудимость, приливы жара и нарушение сна.

Выводы. Многолетнее влияние стрессопотенцирующих социально обусловленных факторов военной зоны вызывает дисфункциональные отклонения и снижение уровня мелатонина, а также нейровегетативные, психоэмоциональные и эндокринно-метаболические нарушения, снижающие качество жизни женщин в перименопаузу, что требует разработки эффективных профилактических и коррекционных стратегий для лиц данной возрастной группы.

Ключевые слова: перименопауза, сомнологический статус, мелатониновый обмен, климактерические нарушения, хронический стресс, адаптивность.

Введение. Климактерический период в организме женщины сопровождается инволюционными процессами в репродуктивной системе, характеризующимися прекращением детородной, а затем и менструальной функции. В этот период за счет угасания функции яичников происходят системные изменения во всем организме женщины [1, 2]. В связи с напряженностью этих изменений практическое значение приобретает выделение перименопаузального периода и его фаз (перименопаузальный переход и 12 мес. менопаузы со дня прекращения последней менструации) в жизненном цикле женщин [3, 4]. В этот период на фоне возрастных изменений всего организма в репродуктивной системе доминируют инволюционные процессы, что характеризуется постепенным снижением функции яичников. В перименопаузе на фоне снижения уровня эстрогенов отмечается повышение продукции фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, способствующее развитию большинства дисфункциональных процессов в гормональном, нейровегетативном и психоэмоциональном статусе. На фоне дефицита половых гормонов могут возникать различные неблагоприятные процессы в соответствующих органах и тканях [5–10]. В регуляции синтеза половых гормонов у женщин климактерического возраста особое место принадлежит эпифизу, осуществляющему синтез мелатонина, который обладает антагонизмом по отношению ЛГ и ФСГ. Мелатонин и серотонин играют ведущую роль в регуляции нейровегетативных, гормональных и психоэмоциональных процессов во время климакса [11–13].

В связи с военными действиями в Украине с 2014 г. на территорию России прибыло большое число беженцев, среди которых значительное количество женщин климактерического возраста, составляющих высокий процент обращений в медицинские учреждения г. Ростова-на-Дону и Ростовской области. Известно, что в условиях хронического стресса процессы гормональной дисфункции при климаксе, в т.ч. структура и качество сна в рамках суточного цикла «сон-бодрствование», а также мелатониновый обмен, его аранжирующий, существенно утрируются [14–16]. В связи с чем

представляет значительный интерес изучение особенностей сомнологического статуса и характера мелатонинового обмена у женщин климактерического возраста в условиях социально обусловленного хронического стресса.

Цель исследования. Изучение особенностей сомнологического статуса, мелатонинового обмена и течения периода перименопаузы у жительниц Ростовской области в сравнении с женщинами, длительно проживавшими в зоне военных действий.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели сформированы две клинические группы: в I группу вошли 58 женщин в возрасте 41–50 лет, проживающих в Ростовской области (РО) не менее 10 лет. II группу составили 63 женщины аналогичного возраста, длительно проживавшие в зоне военных действий на Донбассе (ДБ) (также не менее 10 лет).

Критерии включения. Наличие клинических симптомов климактерического синдрома (КС), развившихся в различных стадиях репродуктивного старения (классификация STRAW) при индексе массы тела (ИМТ) 18–27 [1, 17].

Критерии невключения. Беременность, хирургическая менопауза, прием комбинированных оральных контрацептивов и/или использование внутриматочной гормональной системы, менопаузальная гормональная терапия, различные эндокринные и соматические заболевания в стадии декомпенсации или утраты функции, ИМТ >28, для группы «перименопауза» – отсутствие последней менструации более 12 мес., уровень фолликулостимулирующего гормона более 30 мМЕ/л.

Критерии исключения. Отказ от участия в исследовании на любом из его этапов, обострение хронических заболеваний на этапе проведения исследования.

Подбор участников группы. Исследование проходило в поликлиническом отделении НИИ акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета в 2018–2023 гг. Подбор участников групп осуществлялся с соблюдением критериев включения. Группы формировались из числа пациенток, обратившихся в институт за медицинской помощью самостоятельно, а также из

числа пациенток, направленных из женских консультаций и поликлинических отделений Ростовской области. Все группы были сопоставимы по уровню образования, социальному статусу и семейному положению.

Выявление особенностей сомнологического статуса у женщин обследуемых групп проводилось при помощи анкетного анализа по показателям качества сна, наличию синдрома апноэ во сне, а также по уровню дневной сонливости (шкала Epworth). Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна включала данные о времени засыпания, продолжительности сна, количестве ночных пробуждений и качестве утреннего пробуждения. Суммарная оценка 22 и более баллов характеризовала нормальный сон, 19–21 балл – пограничное состояние, менее 19 баллов – нарушения сна. При анализе уровня дневной сонливости 5–9 баллов свидетельствовали о выраженной дневной сонливости, 10 и более – о повышенной потребности во сне и необходимости консультации со специалистом.

Анкета для скрининга синдрома апноэ во сне также оценивалась в баллах. При 4 и более баллах синдром апноэ во сне был вероятен, что требовало осмотра сомнолога и полисомнографического исследования с регистрацией показателей дыхания.

Для объективизации структуры сна проведено полисомнографическое (ПСГ) исследование с использованием полисомнографа-электроэнцефалографа «Энцефалан – ЭЭГР-19/26». ПСГ-обследования осуществлялись непрерывно с 22:00 до срока естественного пробуждения в специально оборудованной палате ЭЭГ-видеомониторинга НИИ акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета. Оценивалась общая длительность сна – время, в течение которого регистрировались стадии сна с вычетом времени периода бодрствования (пробуждения), количество пробуждений, времени бодрствования внутри сна на всем его протяжении в 1–5 циклах.

По данным электрокардиографии встроенным в прибор программным обеспечением осуществлялась оценка сердечного ритма с применением стандартных рекомендованных методов количественного анализа: статистический,

вариационный, спектральный. Анализировались выбранные фрагменты длительных (ночных) записей ЭКГ при ПСГ-исследованиях женщин в соответствии со стадиями сна.

Определение уровня 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) осуществлялось в утренней порции мочи женщин методом иммуноферментного анализа (ИФА) анализатором «Пикон» с использованием стандартных наборов фирм DELFIAHfsh (WallacOy, Turku, Finland) и ELISA. Определение степени тяжести климактерических нарушений (КН) было основано на оценке менопаузального индекса Куппермана в модификации Е.В. Уваровой (1982). Шкала оценки менопаузального индекса включала 34 признака, субъективно отражающих общее состояние женщины (эндокринно-метаболические, нейровегетативные и психоэмоциональные признаки).

При этом соблюдались строгие условия времени проведения, последовательности и кратности исследований. У женщин с сохраненным менструальным циклом в позднем репродуктивном периоде и на начальных этапах перименопаузы исследования проводили в первой (с 3 по 8 день) фазе менструального цикла.

Согласно юридическим аспектам проведения научных исследований (ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», утвержден МЗ РФ от 29.12.1998) в рамках проведенного исследования, объем которого одобрен этическим комитетом НИИ акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, у обследуемых женщин обязательно брали информированное согласие, которое содержало всю доступную информацию о возможных осложнениях для здоровья, возникающих вследствие проводимого исследования.

Принципы расчета размера выборки. Объемы выборок рассчитывали по формуле $N > 50 + 8m$ (где m – количество независимых переменных) [18].

При обработке данных оценивались значения медианы и интерквартильного размаха [25 %, 75 %]; статистическая значимость результатов рассчитывалась при доверительной

вероятности 95 %; для сравнения межгрупповых различий использовался непараметрический критерий Манна – Уитни (при уровне значимости 0,05). Для выявленных статистически значимых различий проводился апостериорный анализ с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Статистическая обработка данных велась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, Excel 2010, IBM SPSS 24.0.

Результаты и обсуждение. В процессе анкетного опроса женщин было установлено, что средняя продолжительность ночного сна у женщин I группы находилась в диапазоне 6,4–

7,5 ч, во II группе – 5,2–6,1 ч. Нарушение качества сна имели 34,25 % жительниц РО и 79,6 % женщин из ДБ ($p < 0,05$). У 32,7 % женщин из РО отмечалась сонливость в утренние часы и нарушение сна при засыпании, тогда как у подавляющего числа жительниц ДБ (79,8 %) преобладала прерывистость сна, чередующаяся с бессонницей и сонливость в вечерние часы ($p = 0,024$). Наличие синдрома апноэ/гипопноэ сна статистически значимо было более выражено у жительниц ДБ ($p = 0,045$).

Данные балльной оценки субъективных характеристик сна у женщин изучаемых групп представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Особенности сна у женщин, проживающих в Ростовской области, и жительниц Донбасса в перименопаузальном периоде (баллов)

Sleep characteristics in women living in the Rostov and Donbass regions during the perimenopausal period (points)

Показатель Parameter	Клиническая группа I Clinical group 1 (n=58)	Клиническая группа II Clinical group 2 (n=63)	p
Качество сна Sleep quality	24,7 [21,4–26,2]	15,3 [14,8–17,5]	0,012
Синдром апноэ/гипопноэ сна Sleep apnea/hypopnea syndrome	2,1 [1,8–2,3]	4,5 [3,9–5,6]	0,041
Шкала сонливости (Epworth) Epworth Sleepiness Scale	2,5 [1,4–2,6]	5,9 [3,5–7,2]	0,023

Примечание. Различия достоверны при $p \leq 0,05$.

Note. The differences are significant, $p \leq 0,05$.

В случаях, когда неблагоприятное течение климактерического периода сопровождалось нарушениями сна, пациентки отмечали ухудшение общего состояния и значительное снижение работоспособности, связанные с инсомнией.

В результате анкетного опроса было установлено, что женщины с КН в обеих клинических группах в своих ответах в процессе тестирования указывали на снижение эффективности и качества сна, утомляемость и сильную сонливость в бодрствовании с их преобладанием у жительниц ДБ по сравнению с жительницами РО.

На основании анализа результатов полисомнографического исследования были установлены статистически значимо более высокие значения средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 8,4 уд./мин у жительниц ДБ по сравнению с женщинами из РО ($p < 0,05$), что свидетельствует о более выраженной симпатикотонии у респонденток во II группе.

В структуре сна во время медленноволновой фазы отмечалось снижение ЧСС на 2,3 уд./мин в первой группе и на 5,4 уд./мин во второй (с минимумом значений в III и IV стадиях медленного сна) и с их максимальным увеличением в парадоксальную фазу (на

3,5 уд./мин в первой и на 2,7 уд./мин во второй группах). Со стороны вегетативной регуляции отмечалась высокая вариабельность сердечного ритма у жительниц ДБ, максимально представленная в I стадии медленноволнового сна и в быстром сне. Статистически значимые различия ($p=0,043$) выявлены по показателям максимальных величин ЧСС. У жительниц ДБ отмечено значимое увеличение количество эпизодов храпа, индексов апноэ и апноэ/гипопноэ ($p=0,031$, $p=0,028$ и $p=0,016$ соответственно), сопровождавшееся ростом частоты обнаружения и длительности десатураций в течение сна, что свидетельствовало о проявлении нарушений дыхания во сне.

На фоне общего снижения эффективности сна у жительниц ДБ отмечалось статистически значимое более выраженное (в 1,9 раза) увеличение продолжительности периодов бодрствования во сне по сравнению с жительницами РО ($p=0,036$). У женщин из ДБ также отмечалось более выраженное увеличение количества пробуждений (в 2,7 раза) по сравнению с жительницами РО ($p=0,047$) и более выраженное снижение продолжительности сна в медленноволновой фазе ($p=0,034$) на фоне уменьшения его общей длительности ($p=0,012$).

При анализе циклической структуры сна у 73,5 % жительниц ДБ в среднем во время сна выявлялось 4 цикла, тогда как у 82,6 % жительниц РО преобладало 5 циклов ($p=0,019$). При анализе соотношения фаз в циклах сна было установлено, что у жительниц РО в первых трех циклах сна превалировала медленноволновая фаза ночного сна, а в четвертом цикле преобладала парадоксальная фаза сна.

Как уже указывалось выше, при изучении суточного цикла «сон-бодрствование» особое внимание уделяется исследованию регуляторной роли эпифиза и свойств его гормонов, особенно мелатонина [11, 12]. В связи с биоритмологическим принципом организации функциональных процессов в живых системах эпифиз обеспечивает модуляторную подстройку метаболических процессов женского организма к меняющимся в течение суток условиям среды обитания при помощи мелатонина. Возрастное снижение

секреции мелатонина сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой циклическостью и о прогрессивном угасании фертильной функции женщины [9, 11, 12].

В процессе анализа уровня 6-СОМТ в утренней порции мочи, содержание которого отражает уровень мелатонина в циркулирующей крови, были обнаружены статистически значимо более низкие значения этого показателя у женщин II группы по сравнению с I группой (75,4 нг/мл и 103 нг/мл соответственно, $p=0,029$).

В ходе изучения характера климактерических нарушений у женщин в I группе не обнаружены тяжелые проявления КС; средняя тяжесть течения КС была выявлена у 31,5 % обследуемых, тогда как проявления легкой формы КС обнаружены у 77,6 % женщин. Во II группе наиболее часто встречались проявления КС средней тяжести (73,5 %), что в 2,5 раза чаще по сравнению с женщинами I группы, и тяжелое течение КС (16,3 %), тогда как легкое течение выявлено лишь у 10,2 % жительниц ДБ.

В процессе сопоставительного анализа уровня 6-СОМТ и степени тяжести КС было обнаружено, что у женщин с тяжелой формой КС уровень 6-СОМТ в моче составлял 57,87 нг/мл в I группе и 41,68 нг/мл во II группе ($p=0,048$). При КС средней и легкой степени тяжести показатели статистически значимо не отличались и составили при среднетяжелой форме 74,12 нг/мл и 69,48 нг/мл ($p=0,057$), при легкой степени 85,36 нг/мл и 73,26 нг/мл в I и II группах соответственно ($p=0,064$). Наиболее частыми симптомами нейровегетативных отклонений были: нестабильное артериальное давление, головные боли перед началом менструации, отеки, сухость кожи, потливость, повышенная возбудимость, приливы жара и нарушение сна.

В ходе проводимых исследований подтверждено одно из характерных свойств эпифиза – его связь с эндокринным аппаратом организма человека, особенно с функцией гонад [13]. Основная роль эпифиза заключается в подавлении активности половых гонад за счет антагонизма мелатонина с фолликулостиму-

лирующим и лактотропным гормонами. Компенсаторному повышению продукции именно этой пары гормонов во время климакса приписывается важная роль в формировании климактерического синдрома различной степени тяжести, характеризующегося целым рядом нейровегетативных, психоэмоциональных и эндокринно-метаболических нарушений. Впервые доказательства участия эпифиза в блокировании гонадотропных гормонов были представлены в 1898 г. немецким врачом М. Ашкинази, который сообщил о двух случаях преждевременного полового созревания у мальчиков с опухолью эпифиза. При дальнейших исследованиях в опытах на животных была подтверждена роль эпифиза в контроле над уровнем полового развития [19]. В детском возрасте как у животных, так и у людей отмечается высокая активность эпифиза [20]. Благодаря этому эпифиз подавляет функцию гонад, предупреждая раннее половое созревание. С возрастом отмечается постепенное снижение эпифизарного контроля [21, 22]. Полученные результаты свидетельствуют, что у жительниц ДНР и ЛНР, длительно проживавших в зоне военных действий, физиологически обусловленный эндогенный гормон-дефицитарный стресс ассоциирован с экзогенным стрессом, вызванным угрозой жизни, что способствует

формированию выраженных нарушений сна в рамках суточного цикла «сон-бодрствование». Сомнологические нарушения в свою очередь обусловили снижение продукции мелатонина, максимальный синтез которого приходится на ночные часы. В результате снижения продукции мелатонина возникает снижение гормонального контроля над продукцией ЛГ и ФСГ, что вероятно способствовало формированию более тяжелых форм климактерического синдрома.

Заключение. Выявленные в процессе проведенных исследований более выраженные сомнологические нарушения и снижение уровня мелатонина у жительниц Донбасса по сравнению с жительницами Ростовской области связаны с многолетним влиянием стрессопотенцирующих социально обусловленных факторов (проживание в зоне военных действий, связанное с постоянной угрозой жизни), на фоне которых формируются более тяжелые формы нейровегетативных, психоэмоциональных и эндокринно-метаболических расстройств, существенно снижающих качество жизни женщин климактерического возраста, что требует дальнейшей разработки соответствующих профилактических и коррекционных стратегий для лиц данной возрастной группы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Боташева Т.Л.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Фабрикант И.М., Горбанева Е.П., Заводнов О.П., Змиенко В.А., Железнякова Е.В.

Статистическая обработка данных: Фабрикант И.М., Змиенко В.А., Железнякова Е.В.

Анализ и интерпретация данных: Фабрикант И.М., Боташева Т.Л., Горбанева Е.П.

Написание и редактирование текста: Фабрикант И.М., Боташева Т.Л., Горбанева Е.П.

Литература

1. *Сметник В.П.* Старение репродуктивной системы женщины: клинко-гормональное обоснование стадий, терминология. Доктор.Ру. 2014; 12 (100): 13–16.
2. *Артымук Н.В., Тачкова О.А., Марочко Т.Ю.* Современные подходы к управлению менопаузой. Гинекология. 2021; 23 (2): 137–143. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200691.
3. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. Москва; 2021. 85.
4. *Пестрикова Т.Ю.* Психоэмоциональные нарушения в климактерическом периоде у женщин как фактор междисциплинарной проблемы (обзор литературы). Дальневосточный медицинский журнал. 2023; 3: 122–130. DOI 10.35177/1994-5191-2023-3-21.

5. Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф., Алексанян А.А., Розенберг И.М., Новикова Е.Г., Минкина Г.Н., Селихова М.С., Каткова Н.Ю. Консервативные подходы к коррекции постменопаузальных урогенитальных расстройств. *Акушерство и гинекология*. 2015; 11: 102–109.
6. Лесниченко Д.А., Джеломанова Е.С., Багрий А.Э., Трунова О.А., Прохоров Е.В. Распространенность и факторы риска развития ранних проявлений климактерического синдрома, роль иммунных нарушений. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2023; 28 (3): 49–56.
7. Беляева Е.Н., Кострома Я.В., Кузнецова Л.В., Хазова Е.Л., Зазерская И.Е. Психический статус женщины с климактерическим синдромом и кардиологическими жалобами. *Гинекология*. 2021; 23 (2): 144–148. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200740.
8. Ozdemir K. Depression, anxiety, and fear of death in postmenopausal women. *Menopause*. 2020; 9: 1030–1036.
9. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Осьмакова А.А. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитострогенов. *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология*. 2015; 14 (115): 32–37.
10. Бурчаков Д.И. Ранний контроль вазомоторных симптомов и некоторых метаболических изменений в перименопаузе. *Женская клиника*. 2022; 4: 6–14.
11. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. СПб.: Система; 2008. 44.
12. Мадаева И.М., Данусевич И.Н., Жамбалова Р.М., Колесникова Л.И. Мелатонин в терапии нарушений сна при возрастном эстрогендефицитном состоянии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017; 5: 81–84.
13. Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Пономарева Т.А., Григорян О.Р. Анализ содержания мелатонина и его взаимосвязь с дисфункцией яичников у пациенток репродуктивного возраста с ожирением (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67 (1): 69–75. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12710>.
14. Эбзиева З.Х., Юренева С.В., Иванец Т.Ю. Роль орексина А в патофизиологических механизмах нарушения сна у женщин в постменопаузе. *Гинекология*. 2020; 22 (1): 50–54. DOI: 10.26442/20795696.2020.1.20003.
15. Семенова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Перспективные направления медицинских технологий коррекции нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп. *Гинекология*. 2020; 22 (5): 31–36. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200365.
16. Arnot M., Emmott E.H., Mace R. The relationship between social support, stressful events, and menopause symptoms. *PLoS One*. 2021; 1: 0245444.
17. Черносотов А.В., Лебедев Д.А., Боташиева Т.Л., Железнякова Е.В. Психоэмоциональные корреляты климактерического синдрома. Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения: материалы VII межрегиональной научно-практической конференции. Ростов-на-Дону; 2019: 209–210.
18. Samuel B. Green How many subjects does it take to do a regression analysis. *Multivariate behavioral research*. 1991; 26 (3): 499–510. DOI: 10.1207/s15327906mbr2603_7.
19. Houghton D.C. Evidence for hypothalamic control of the diurnal rhythms in prolactin and melatonin in the fetal sheep during late gestation. *Endocrinology*. 1995; 136 (1): 218–223.
20. Laakso M.L. Ontogeny of pineal melatonin rhythm in rats under 12:12-hr and 14:14-hr light: dark conditions. *J Pineal Res*. 1996; 21 (3): 155–164.
21. Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Клинические аспекты применения препаратов мелатонина. *Медицинский совет*. 2021; 10: 80–84. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-10-80-84.
22. Redfern P.H. *Circadian Rhythms in the Central Nervous System*. Weinheim: VCH; 1985.

Поступила в редакцию 09.10.2023; принята 11.05.2024.

Авторский коллектив

Фабрикант Илья Михайлович – врач травматолог-ортопед, ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2» г. Ростова-на-Дону. 344029, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33; аспирант кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; e-mail: forilusha@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0967-3037>.

Боташева Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, e-mail: t_botasheva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>.

Горбанева Елена Петровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400001, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; e-mail: gorbaneva@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1598-6194>.

Заводнов Олег Павлович – кандидат биологических наук, научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, e-mail: t_botasheva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>.

Железнякова Елена Васильевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ акушерства и педиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, e-mail: elena.gel.1961@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>.

Змиенко Вера Андреевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, e-mail: vesazonova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9959-846X>.

Образец цитирования

Фабрикант И.М., Боташева Т.Л., Горбанева Е.П., Заводнов О.П., Железнякова Е.В., Змиенко В.А. Особенности сомнологического статуса и мелатонинового обмена у женщин климактерического возраста, длительно проживавших в зоне военных действий. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 57–67. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-57-67.

CHARACTERISTICS OF SOMNOLOGICAL STATUS AND MELATONIN METABOLISM IN WOMEN IN CLIMACTERIC PERIOD WHO LIVED IN A WAR ZONE FOR A LONG TIME

**I.M. Fabrikant^{1,2}, T.L. Botasheva³, E.P. Gorbaneva¹, O.P. Zavodnov³,
E.V. Zheleznyakova³, V.A. Zmienko⁴**

¹ Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia;

² Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia;

³ Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia;

⁴ Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

The aim of the study is to examine the characteristics of somnological status, melatonin metabolism and perimenopause course in women of the Rostov region in comparison with women who lived in the war zone for a long time.

Materials and Methods. The assessment of the somnological status included a questionnaire-based survey on sleep quality parameters, sleep apnea syndrome, daytime sleepiness (Epworth sleepiness scale) and a polysomnographic study. Enzyme immunoassay was used to determine the level of 6-sulfatoxymelatonin. The severity of the climacteric syndrome was established according to the Kupperman-Uvarova modified menopausal index. The authors examined 121 women aged 40–50: Group 1 consisted of 58 women living in the Rostov region for at least 10 years; Group 2 included 63 women who lived in the war zone in Donbass for at least 8–10 years. Statistical processing was used to calculate the median, interquartile range, Mann-Whitney and Wilcoxon criteria.

Results. It was found that women who had lived in the war zone (Donetsk and Lugansk People's Republics) under chronic stress for a long time, had more pronounced somnological disorders, which caused a decrease in melatonin production and more severe climacteric disorders in comparison with women living in the Rostov Region. The most frequent symptoms of neurovegetative deviations were identified: fluctuating blood pressure, headaches before the menstruation, swelling, dry skin, sweating, increased excitability, hot flashes and sleep disorders.

Conclusion. Long-term influence of stress-potentiating socially conditioned factors of the war zone causes dysfunctional deviations, decrease in melatonin level, neurovegetative, psychoemotional and endocrine-metabolic disorders that reduced the quality of life in perimenopausal women. Thus, it is desirable to develop effective preventive and corrective strategies for women of this age group.

Key words: perimenopause, somnological status, melatonin metabolism, climacteric disorders, chronic stress, adaptability.

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

Author contributions

Research concept and design: Botasheva T.L.

Literature search, participation in research, data processing: Fabrikant I.M., Gorbaneva E.P., Zavodnov O.P., Zmienko V.A., Zheleznyakova E.V.

Statistical data processing: Fabrikant I.M., Zmienko V.A., Zheleznyakova E.V.

Data analysis and interpretation: Fabrikant I.M., Botasheva T.L., Gorbaneva E.P.

Text writing and editing: Fabrikant I.M., Botasheva T.L., Gorbaneva E.P.

References

1. Smetnik V.P. Starenie reproduktivnoy sistemy zhenshchiny: kliniko-gormonal'noe obosnovanie stadiy, terminologiya [Aging of the female reproductive system: Clinical and hormonal substantiation of stages, terminology]. *Doktor.Ru.* 2014; 12 (100): 13–16 (in Russian).
2. Artymuk N.V., Tachkova O.A., Marochko T.Yu. Sovremennye podkhody k upravleniyu menopauzoy [Modern approaches to the management of menopause]. *Ginekologiya.* 2021; 23 (2): 137–143. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200691 (in Russian).
3. *Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny: klinicheskie rekomendatsii* [Menopause and climacteric state in women: Clinical guidelines]. Moacow; 2021. 85 (in Russian).
4. Pestrikova T.Yu. Psikhooemotsional'nye narusheniya v klimaktericheskom periode u zhenshchin kak faktor mezhdistsiplinarnoy problemy (obzor literatury) [Psychoemotional disorders during female menopause as an interdisciplinary issue (literature review)]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2023; 3: 122–130. DOI 10.35177/1994-5191-2023-3-21 (in Russian).
5. Lebedenko E.Yu., Mikhel'son A.F., Aleksanyan A.A., Rozenberg I.M., Novikova E.G., Minkina G.N., Selikhova M.S., Katkova N.Yu. Konservativnye podkhody k korrektsii postmenopauzal'nykh urogenital'nykh rasstroystv [Conservative approaches to correcting postmenopausal urogenital disorders]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 11: 102–109 (in Russian).
6. Lesnichenko D.A., Dzhelomanova E.S., Bagriy A.E., Trunova O.A., Prokhorov E.V. Rasprostranennost' i faktory riska razvitiya rannikh proyavleniy klimaktericheskogo sindroma, rol' immunnykh narusheniy [Prevalence and risk factors for the development of early manifestations of menopausal syndrome, the role of immune disorders]. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i.* 2023; 28 (3): 49–56 (in Russian).
7. Belyaeva E.N., Kostroma Ya.V., Kuznetsova L.V., Khazova E.L., Zazerskaya I.E. Psikhicheskiy status zhenshchiny s klimaktericheskim sindromom i kardiologicheskimi zhalobami [Psychic status in a woman with climacteric syndrome and cardiac complaints]. *Ginekologiya.* 2021; 23 (2): 144–148. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200740 (in Russian).
8. Ozdemir K. Depression, anxiety, and fear of death in postmenopausal women. *Menopause.* 2020; 9: 1030–1036.
9. Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Shestakova I.G., Os'makova A.A. Menopauzal'nyy sindrom – terapiya i profilaktika: dokazannye vozmozhnosti fitoestrogenov [Menopausal syndrome: Treatment and prevention: Proven properties of phytoestrogens]. *Doktor.Ru. Ginekologiya. Endokrinologiya.* 2015; 14 (115): 32–37 (in Russian).

10. Burchakov D.I. Ranniy kontrol' vazomotornykh simptomov i nekotorykh metabolicheskikh izmeneniy v perimenopauze [Early control of vasomotor symptoms and metabolic changes in perimenopause]. *Zhenskaya klinika*. 2022; 4: 6–14 (in Russian).
11. Anisimov V.N., Vinogradova I.A. *Starenie zhenskoy reproduktivnoy sistemy i melatonin* [Aging of the female reproductive system and melatonin]. St. Petersburg: Sistema; 2008. 44 (in Russian).
12. Madaeva I.M., Danusevich I.N., Zhambalova R.M., Kolesnikova L.I. Melatonin v terapii narusheniy sna pri vozrastnom estrogendefitsitnom sostoyanii [Melatonin in therapy of sleep disorders in age-related estrogen deficiency]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2017; 5: 81–84 (in Russian).
13. Mikheev R.K., Andreeva E.N., Sheremet'eva E.V., Absatarova Yu.S., Ponomareva T.A., Grigoryan O.R. Analiz sodержaniya melatonina i ego vzaimosvyaz' s disfunktsiey yaichnikov u patsientok reproduktivnogo vozrasta s ozhireniem (obzor literatury) [Analysis of melatonin concentration and its correlation with ovarian dysfunction among obese women of reproductive age (literature review)]. *Problemy endokrinologii*. 2021; 67 (1): 69–75. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12710> (in Russian).
14. Ebzieva Z.Kh., Yureneva S.V., Ivanets T.Yu. Rol' oreksina A v patofiziologicheskikh mekhanizмах narusheniya sna u zhenshchin v postmenopauze [The role of orexin A in the pathophysiological mechanisms of sleep disorders in postmenopausal women]. *Ginekologiya*. 2020; 22 (1): 50–54. DOI: 1
15. Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Perspektivnye napravleniya meditsinskikh tekhnologiy korrektsii narusheniy sna v klimaktericheskom periode u zhenshchin razlichnykh etnicheskikh grupp [Promising directions of medical technologies for the correction of sleep disorders in menopausal women of various ethnic groups]. *Ginekologiya*. 2020; 22 (5): 31–36. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200365 (in Russian).
16. Arnot M., Emmott E.H., Mace R. The relationship between social support, stressful events, and menopause symptoms. *PLoS One*. 2021; 1: 0245444.
17. Chernositov A.V., Lebedev D.A., Botasheva T.L. Zheleznyakova E.V. Psikhoemotsional'nye korrelyaty klimaktericheskogo sindroma [Psychoemotional correlates of climacteric syndrome]. *Prioritetnye zadachi okhrany reproduktivnogo zdorov'ya i puti ikh resheniya: materialy VII mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Priority tasks of reproductive health protection and ways of their solution: Proceedings of the 7th interregional science-to-practice conference]. Rostov-na-Donu; 2019: 209–210 (in Russian).
18. Samuel B. Green How many subjects does it take to do a regression analysis. *Multivariate behavioral research*. 1991; 26 (3): 499–510. DOI: 10.1207/s15327906mbr2603_7.
19. Houghton D.C. Evidence for hypothalamic control of the diurnal rhythms in prolactin and melatonin in the fetal sheep during late gestation. *Endocrinology*. 1995; 136 (1): 218–223.
20. Laakso M.L. Ontogeny of pineal melatonin rhythm in rats under 12:12-hr and 14:14-hr light: dark conditions. *J Pineal Res*. 1996; 21 (3): 155–164.
21. Tsenteradze S.L., Poluektov M.G. Klinicheskie aspekty primeneniya preparatov melatonina [Therapeutic aspects of melatonin applications]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; 10: 80–84. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-10-80-84 (in Russian).
22. Redfern P.H. *Circadian Rhythms in the Central Nervous System*. Weinheim: VCH; 1985.

Received October 09, 2023; accepted May 11, 2024.

Information about the authors

Fabrikant Il'ya Mikhaylovich, Orthopedic Traumatologist, Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don. 344029, Russia, Rostov-on-Don, 1-y Konnoy Armii St., 33; Postgraduate Student, Chair of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russia, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1; e-mail: forilusha@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0967-3037>.

Botasheva Tat'yana Leonidovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy Lane, 29; e-mail: t_botasheva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>.

Gorbaneva Elena Petrovna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 400001, Russia,

Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1; e-mail: gorbaneva@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1598-6194>.

Zavodnov Oleg Pavlovich, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy Lane, 29; e-mail: t_botasheva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>.

Zheleznyakova Elena Vasil'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Scientific Researcher, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy Lane, 29; e-mail: elena.gel.1961@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>.

Zmienko Vera Andreevna, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy Lane, 29; e-mail: vesazonova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9959-846X>.

For citation

Fabrikant I.M., Botasheva T.L., Gorbaneva E.P., Zavodnov O.P., Zheleznyakova E.V., Zmienko V.A. Osobennosti somnologicheskogo statusa i melatoninovogo obmena u zhenshchin klimaktericheskogo vozrasta, dlitel'no prozhivavshikh v zone voennykh deystviy [Characteristics of somnological status and melatonin metabolism in women in climacteric period who lived in a war zone for a long time]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 3: 57–67. DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-57-67 (in Russian).

УДК 613.27-055.21(571.1)
DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-68-77

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОСТУПЛЕНИЯ С ПИЩЕЙ МАГНИЯ, КАЛИЯ, ВИТАМИНОВ С И В₆ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ Г. ХАНТЫ-МАНСИЙСКА

М.О. Гайков

БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
г. Ханты-Мансийск, Россия

Повышенный уровень психоэмоционального напряжения в наиболее выраженной форме чаще всего наблюдается у медицинских работников, а их нетрудоспособность в половине случаев связана именно со стрессом. В регуляции психоэмоциональной сферы наибольшую роль играют магний, калий, витамины В₆ и С. Медработники Севера подвержены двойному прессингу со стороны негативных климатогеографических условий.

Цель. Провести оценку поступления с пищей магния, калия, витаминов В₆ и С у медицинских работников г. Ханты-Мансийска.

Материалы и методы. При помощи программы «АСПОН-питание» изучено поступление с пищей магния, калия, витаминов В₆ и С в течение 3 дней у 123 врачей и медицинских сестер Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска (32 (26,0 %) мужчины и 91 (74,0 %) женщина; 59 (48,0 %) врачей, 64 (52,0 %) медицинских сестры). Средний возраст составил 37,8±1,5 года. Результаты сравнивали с физиологической потребностью (ФП) согласно с МР 2.3.1.0253-2.

Результаты. У медицинских работников северного региона установлен дефицит поступления с пищей микронутриентов, принимающих участие в регулировании деятельности психоэмоциональной сферы человека: магний – 84,8 % ФП, калий – 79,6 % ФП, витамин В₆ – 78,7 % ФП, витамин С – 60,8 % ФП, что может в дальнейшем детерминировать развитие заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной и других систем.

Выводы. Дополнительный прием магния, калия, витамина В₆ и С в виде витаминно-минеральных комплексов и обогащение ими питания являются эффективной и безопасной мерой профилактики недостаточной обеспеченности организма человека этими микронутриентами и связанных с ними нарушений обмена и развития заболеваний.

Ключевые слова: северный регион, медицинские работники, рацион, питание, магний, калий, витамин В₆, витамин С.

Введение. Профессиональную деятельность медицинских работников отличают повышенное психоэмоциональное напряжение, сопряженное с беспокойством за жизнь больного, высокая ответственность за здоровье и жизнь пациента; негативные последствия невнимательного отношения к больному или неквалифицированных действий; высокие запросы к уровню эмпатии для облегчения страданий больного; высочайший уровень ответственности за результаты собственной деятельности, связанный с ее спецификой; осознание незначительности лечебного воздействия на итог развития болезни; невозможность проконтролировать и изменить большое количество сопутствующих патологическому

процессу факторов и др. [1]. Все это способствует формированию профессионального выгорания у медработников и оказывает негативное влияние на их личную жизнь и профессиональную карьеру [2, 3].

Эссенциальные химические элементы и витамины создают условия для осуществления множества биохимических взаимодействий, выполняют важные функции в организме человека, тесно связаны между собой с образованием многообразных метаболических сетей для обеспечения стабильного метаболизма всех видов [4, 5]. Многие жизненно важные химические элементы являются составной частью и активаторами гормонов, ферментов, биологически активных веществ [6–8]. Систе-

матическое несбалансированное (в сторону избытка или дефицита) поступление биоэлементов в организм человека может явиться причиной элементного дисбаланса [7], к тому же проблемы со здоровьем могут оказаться спровоцированными биогенными характеристиками территории проживания [9, 10].

Выявлена и доказана связь между отклонениями от физиологически оптимальных значений обеспечения организма человека конкретными химическими элементами и витаминами и развитием болезней, связанных с психоэмоциональной сферой [11–13]. Микронутриентами, оказывающими наиболее значимое воздействие на психоэмоциональную сферу человека, являются магний, калий, тесно связанный с их обменом витамин В₆ и аскорбиновая кислота [14–18].

Здоровье людей – это важнейший фактор сохранения общества, который в значительной степени определен средой обитания. В этой связи с учетом возросшего значения северных территорий для экономики России сохранение здоровья жителей столь неблагоприятного для проживания региона является исключительно важной задачей [19]. Ханты-Мансийск – столица Ханты-Мансийского автономного округа, богатейшего нефтегазодобывающего региона, входящего в состав северных территорий Тюменской области и характеризующегося экстремальными климатогеографическими условиями проживания (короткое холодное лето, длительная морозная зима, геомагнитные бури, сильные ветры и др.). Доказано, что проживание более пяти лет на Севере соизмеримо жизнедеятельности с добавочными функциональными нагрузками, что ведет к развитию синдрома полярного напряжения с базовой перестройкой всех обменных процессов, включая активизацию окислительного стресса [13]. Следовательно, медицинские работники северных регионов, в т.ч. г. Ханты-Мансийска, испытывают двойной стресс: со стороны негативных факторов среды обитания и профессионально обусловленный. В этой связи очевидной является необходимость оптимального обеспечения микронутриентами организма

врачей и медицинских сестер, трудовая деятельность которых реализуется в условиях высоких широт.

Цель исследования. Провести оценку поступления с пищей магния, калия, витаминов В₆ и С у медицинских работников г. Ханты-Мансийска.

Материалы и методы. В течение 2023 г. проведены исследования фактических рационов 123 медицинских работников (врачей и медицинских сестер) хирургических, реанимационных и терапевтических отделений БУ «Окружная клиническая больница г. Ханты-Мансийска» (32 (26,0 %) мужчины и 91 (74,0 %) женщина, 59 (48,0 %) врачей и 64 (52,0 %) медицинских сестры). Средний возраст составил 37,8±1,5 года.

Все находящиеся под наблюдением лица добровольно согласились с условиями проведения исследования и обработкой полученных данных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Критерии включения: стаж работы по специальности 5 и более лет, наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения: хронические заболевания ЖКТ и надпочечников, соблюдение радикальной диеты, применение инъекционного лифтинга за последние три месяца, неподписанное информационное согласие.

С использованием программы «АСПОН-питание» проведена оценка поступления с пищей магния, калия, витамина В₆ и аскорбиновой кислоты при помощи метода ретроспективного 24-часового воспроизведения потребленных продуктов и блюд с соответствующим заполнением индивидуальных анкет [20]. Анализировали суточные рационы трех дней: два рабочих и один праздничный или выходной. Количественная оценка съеденной пищи проводилась с использованием альбома порций и продуктов. Полученные данные сопоставляли с параметрами оптимальной физиологической потребности согласно МР 2.3.1.0253-21 [21].

Результаты и обсуждение. В табл. 1 представлено поступление с пищей магния,

калия, витаминов В₆ и С в сравнении с физиологической потребностью (ФП). Потребность в изучаемых микронутриентах у взрос-

лых лиц не зависит от возраста, гендерной принадлежности и уровня физической активности.

Таблица 1

Table 1

**Поступление магния, калия, витаминов В₆ и С с суточными рационами
у медработников г. Ханты-Мансийска**

**Intake of magnesium, potassium, vitamins В₆ and С in daily diets of healthcare workers
in Khanty-Mansiysk**

Показатель Parameter	Нормы физиологической потребности Physiological need	Медработники г. Ханты-Мансийска, мг/% Healthcare workers in Khanty-Mansiysk, mg/%
Магний, мг Magnesium, mg	420	356,1 / 84,8
Калий, мг Potassium, mg	3500	2786 / 79,6
Витамин В ₆ , мг Vitamin В ₆ , mg	2	1,5 / 75,0
Витамин С, мг Vitamin С, mg	100	60,8 / 60,8

Установлен дефицит поступления с пищей всех изучаемых микронутриентов. Ученые считают, что важнейшим фактором, который способствует деградации психоэмоционального состояния, понижению толерантности к стрессовым ситуациям, формированию депрессивных состояний и даже развитию психических заболеваний, относится недостаточность магния [14, 18, 22, 23].

Наибольшие объемы магния содержат злаковые культуры, орехи, семена, листовая зелень и не подвергнутые обработке овощи и фрукты [15]. При этом дефицит потребления магния современным человеком связан с уменьшением его поступления с овощами и фруктами в сочетании с особенностями сельскохозяйственного производства, широким использованием технологически переработанных и консервированных продуктов питания. Доказано реальное всасывание в кишечнике от 30 % до 40 % поступившего в организм магния, причем существенное воздействие на этот процесс оказывает наличие оптимального содержания кальция и витамина D [24, 25].

Вместе с тем проблемная ситуация с обеспеченностью кальцием и магнием для населе-

ния г. Ханты-Мансийска осложняется повседневным употреблением с питьевой целью маломинерализованной воды с крайне низкой концентрацией этих биоэлементов (в 3–4 раза ниже физиологических норм) [26]. В то же время синтез витамина D в коже на Севере существенно затруднен ввиду малого количества солнечных дней и низкого стояния солнца над линией горизонта, что также препятствует усвоению тесно связанных с метаболизмом витамина D кальция и магния [15].

В состоянии стресса максимальному расходованию подвержен именно магний [27]. Это связано с тем, что увеличенная при стрессе экскреция катехоламинов в кровяное русло детерминирует потерю магния и выделение его с мочой вследствие уменьшения обратного всасывания почками, а также за счет интенсификации липолиза с повышением концентрации свободных жирных кислот, обладающих способностью связывать ионизированный магний плазмы крови. Понижение концентрации магния ведет к нарушению соотношения «магний/кальций» в клетках коры надпочечников, усиливая секрецию минералокортикоидов, что в еще большей степени увеличивает расходование магния организмом.

Стресс и гипомагниемия взаимосвязаны между собой и оказывают обоюдное негативное воздействие с усугублением проявлений друг друга [18, 28].

Важно подчеркнуть, что стресс неизменно приводит к магнеурии и, соответственно, к его недостаточности, а десять минут стресса приводят к сгоранию суточной потребности магния [15, 29].

К болезням, сопряженным с магниевой недостаточностью, относятся гипертоническая болезнь, ИБС, сахарный диабет 2-го типа, болезнь Альцгеймера, остеопороз, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, фибромиалгия и др. С одной стороны, недостаточность магния вызывает снижение способности организма справляться со стрессовыми ситуациями и детерминирует формирование болезней, а с другой – сама стрессовая ситуация и заболевания, с ней связанные, способны вызывать уменьшение концентрации магния. Формируется порочный круг [18].

В особенности высокому риску развития психоэмоционального напряжения и стресса подвержены медицинские работники, что сопряжено с добавочными стресс-реакциями из-за нарушения ритма сна и отдыха вследствие ночных и суточных дежурств, повышенной нагрузки на работе, разбалансированной двигательной активности и негативных пищевых привычек (злоупотребление кофе, алкогольными напитками, сладостями) в сочетании с курением.

В нашем исследовании медицинские работники ежедневно потребляли от 2 до 5 чашек кофе, являющегося кальций-магниевым напитком [15, 29]. На злоупотребление алкоголем не указал ни один из обследуемых лиц, а на курение – 33 (26,8 %) медработника.

Магний и калий функционально тесно взаимосвязаны и являются биоэлементами-синергистами, потенцирующими функциональную активность друг друга. При этом магний выступает регулятором баланса внутриклеточного калия, содействует его всасыванию и фиксации в клетке, а основным предназначением калия является обеспечение адекватного содержания магния в организме и оптимизация его физиологического функционирования

[7, 15, 30]. Оптимальная обеспеченность магнием и калием особенно важна для клеток сердечной мышцы для поддержания биоэлектрической активности кардиомиоцитов, регулирования нервно-мышечной возбудимости и сердечной проводимости [31].

Перманентное психоэмоциональное напряжение на работе, нарушение сна, частое потребление кофе и курение обуславливают дисбаланс микроэлементов, в первую очередь магния и калия, вызывая развитие стресса, на одоление которого организм человека, функционируя на максимальных оборотах, истощает ресурсы магния, калия и прочих жизненно важных микроэлементов [15, 31].

Животными продуктами, содержащими калий в существенных объемах, являются молоко, мясо животных и курицы, рыба, печень; растительными – авокадо, абрикосы, виноград, бананы, картофель, бобовые, цитрусовые, томаты, различные семена и орехи, курага, изюм и др. [16]. В анкетах находящихся под наблюдением медработников практически не встречалось упоминание об употреблении семян, орехов, кураги и изюма – наиболее богатых калием пищевых продуктов.

Ввиду тесного взаимодействия магния и калия при недостаточности магния обязательно формируется и дефицит калия, который не может быть скорректирован без коррекции уровня магния. Базовые механизмы формирования недостаточности калия на фоне гипомагниемии детерминированы функционированием Na^+ -, K^+ -АТФазы, Na-K-Cl -котранспортом [27].

Многочисленные исследования доказали, что для эффективного усвоения магния и калия необходим витамин B_6 , который способствует всасыванию их в кишечнике, обеспечивает транспорт и внутриклеточное аккумуляцию и функционирование этих микроэлементов. В свою очередь магний обеспечивает активацию витамина B_6 в печени [15, 29–31].

Растворимый в воде витамин B_6 представлен тремя производными: пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин, – взаимно легко трансформирующимися. Главные источники этого витамина – печень, молоко, рыба, морковь, зерновые и бобовые [16]. Определенная

часть витамина В₆ может быть синтезирована здоровой микрофлорой кишечника. Ни в одной анкете мы не встретили указание на потребление молока в натуральном виде, каши на молоке в трехдневных рационах присутствовали 0–3 раза, рыба – 2–4 раза, печень – 0–2 раза, а зерновой хлеб и бобовые – 1–3 раза. Таким образом, установлено недостаточное поступление витамина В₆ с продуктами питания. Доказано, что дефицит витамина В₆ приводит к недостаточности выработки дофамина и серотонина, что повышает риск формирования нарушений психоэмоциональной сферы и даже депрессий. Также отметим, что курение ухудшает всасывание витамина В₆ [28].

Витамины В₆ и С объединены в группу, специализацией которой является обеспечение функционирования нервной системы за счет участия в синтезе и метаболизме биогенных аминов [32].

Витамину С по праву принадлежит роль важнейшего водорастворимого витамина, который не способен синтезироваться организмом человека. Поэтому аскорбиновая кислота должна полностью получаться со свежими овощами, фруктами и ягодами – главными ее источниками [15, 33]. Помимо роли витамина С в антиоксидантной функции, биосинтезе коллагена и эластина, обезвреживании токсинов и др., необходимо отметить его значимость для психоэмоциональной сферы в связи со способностью к стимуляции синтеза нейротрансмиттеров, нейропептидов, детерминирующих передачу всех ощущений человека, гормонов, прежде всего адреналина и норадреналина, учащающих пульс, повышающих артериальное давление, вызывающих приливы крови к мускулатуре в случае экстремальных ситуаций. Вместе с тем психоэмоциональная нагрузка влечет за собой значительные потери аскорбиновой кислоты, из-за чего потребность организма в ней значительно увеличивается [15].

Важно подчеркнуть самое низкое поступление с пищей у обследуемых медработников г. Ханты-Мансийска именно витамина С, составляющее только 60 % ФП (табл. 1). Согласно рекомендациям ВОЗ за сутки необходимо принимать не менее 5 порций овощей, фруктов и

ягод (1 порция – это большое яблоко, апельсин, 2 мандарина, 2 киви, порция овощного салата, стакан свежевыжатого сока и пр.), а в нашем исследовании медработники употребляли в пищу 2–4 порции вышеназванных свежих овощей и фруктов за день. Также известно, что курение, переохлаждение, стрессы способствуют разрушению витамина С. Кроме всего прочего, г. Ханты-Мансийск, как и остальные северные территории, обеспечивается в значительной степени привозными овощами, фруктами и ягодами, которые при длительном хранении подвергаются разрушению [15].

Таким образом, магний, калий, витамины В₆ и С представляют собой группу жизненно важных микронутриентов, дефицит потребления которых способствует нарушениям психоэмоциональной сферы и потенцирует развитие патологических состояний.

Заключение. Повседневное психоэмоциональное напряжение, хронические стрессы являются неотъемлемым элементом трудовой деятельности медицинских работников. Обязательность продолжительной концентрации внимания, суточные и ночные дежурства, длительные по времени оперативные вмешательства, одновременное исполнение множества функций, напряжение интеллектуальной сферы, необходимость постоянно сдерживать проявление эмоций способствуют формированию неудовлетворенности эффективностью собственного труда [28].

Утрата возможности расслабиться, уменьшение продолжительности сна и отдыха, чрезмерное стимулирование мозговой активности при помощи кофе и курения в итоге ведет к нарушению способности организма проявлять адекватную реакцию на избыток психоэмоционального стимулирования. Это может привести не только к потере эффективности в трудовой деятельности, но и к развитию патологических состояний и болезней, в первую очередь сердечно-сосудистой, эндокринной и желудочно-кишечной систем [34, 35].

У медицинских работников северного региона установлен дефицит поступления с пищей микронутриентов, принимающих участие в регулировании деятельности психоэмоциональной сферы человека: магния (84,8 % ФП),

калия (79,6 % ФП), витамина В6 (78,7 % ФП), витамина С (60,8 % ФП). В связи с полученными данными может быть рекомендован дополнительный прием магния, калия, витамина В6 и аскорбиновой кислоты в виде витаминно-

минеральных комплексов и обогащение ими рационов, что является эффективной и безопасной мерой профилактики пищевого дефицита данных микронутриентов и сопряженных с ним нарушений метаболизма [16].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Матюшкина Е.Я., Рой А.П., Рахманина А.А., Холмогорова А.Б. Профессиональный стресс и профессиональное выгорание у медицинских работников. Современная зарубежная психология. 2020; 9 (1): 39–49. DOI: 10.17759/jmfp.2020090104.
2. Taher A., Crawford S., Kocerginski J., Argintaru N., Beaumont-Boileau R., Hart A., Bigham B. Position Statement on Resident Wellnes. Canadian Journal of Emergency Medicine. 2018; 20 (5): 671–684. DOI: 10.1017/cem.2018.8.
3. Friganović A., Selic P., Ilic D., Sedic B. Stress and burnout syndrome and their associations with coping and job satisfaction in critical care nurses: a literature review. Psychiatric Danub. 2019; 6 (1-2): 21–31. URL: <https://bib.irb.hr/datoteka/1039497> (дата обращения: 13.02.2024).
4. Коденцова В.М., Русник Д.В. Микронутриентные метаболические сети и множественный дефицит микронутриентов: обоснование преимуществ витаминно-минеральных комплексов. Микроэлементы в медицине. 2020; 21 (4): 3–20. DOI: 10.19112/2413-6174-2020-21-4-3-20.
5. Sattigere V.D., Ramesh Rumar P., Prakash V. Science-based regulatory approach for safe nutraceuticals. J. Sci Food Agric. 2018. DOI: 10.1002/jsfa.9381.
6. Корчина Т.Я., Терникова Е.М., Корчин В.И. Оценка обеспеченности биоэлементами, входящими в состав ферментативного звена антиоксидантной системы защиты, у пожилых жителей Ханты-Мансийского автономного округа. Микроэлементы в медицине. 2022; 23 (1): 35–40. DOI: 10.19112/2413-6174-2022-23-1-35-40.
7. Скальный А.В. Микроэлементы. 4-е изд., перераб. М.: Фабрика блокнотов; 2018: 295.
8. Skal'naya M.G., Skal'ny A.V. Essential trace elements in human health: a physician's view. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University; 2018: 224.
9. Корчин В.И., Миняйло Л.А., Корчина Т.Я. Содержание химических элементов в водопроводной воде городов Ханты-Мансийского автономного округа с различной очисткой питьевой воды. Журнал медико-биологических исследований. 2018; 6 (2): 188–197. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.188.
10. Ngole-Jeme V.M., Fantke P. Ecological and human health risks associated with abandoned gold mine tailings contaminated soil. PLoS One. 2017; 12 (2): e0172517. DOI: 10.1371/journal.pone.0172517.
11. Агаджанян Н.А., Нотова С.В. Стресс, физиологические и экологические аспекты адаптации, пути коррекции. Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ; 2009: 274.
12. Корчина Т.Я., Кузьменко А.П., Корчина И.В. Элементный статус медицинского персонала выездных бригад скорой медицинской помощи г. Ханты-Мансийска. Гигиена и санитария. 2014; 2: 50–54.
13. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах. Экология человека. 2012; 1: 3–11.
14. Головачева В.Г., Табеева Г.Р. Невротическое расстройство, головная боль, стресс: опыт ведения коморбидного пациента и роль препаратов магния. Медицинский совет. 2021; 2: 94–100. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-2-94-100.
15. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой. М.: МЦНМО; 2013: 693.
16. Погожева А.В., Коденцова В.М., Шарафетдинов Х.Х. Роль магния и калия в профилактическом и лечебном питании. Вопросы питания. 2022; 91 (5): 29–42. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-5-29-42>.
17. Поздеев В.К. Пиридоксин-зависимая и пиридоксаль-5'-фосфат-зависимая эпилепсия. Сообщение 1. Метаболизм витамина В6, гиповитаминоз, гипервитаминоз, клинические проявления его

- дефицита и терапия, гипергомоцистеинемия. Психическое здоровье. 2018; 11: 48–80. DOI: 10.25557/2074-014X.2018.11.48080.
18. Grober U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015; 7 (9): 8199–8226. DOI: 10.3390/nu7095388.
19. Корчин В.И., Корчина Т.Я., Бикбулатова Л.Н., Терникова Е.М., Лапенко В.В. Влияние климатогеографических факторов Ямало-Ненецкого автономного округа на здоровье населения. *Журнал медико-биологических исследований*. 2021; 1: 77–88. DOI: 10.37482/2687-1491-Z046.
20. Никитюк Д.Б. Способ оценки индивидуального потребления пищи методом 24-часового воспроизводства питания. М.: Изд-во ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий»; 2016: 38.
21. МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». 2021.
22. Botturi A., Ciappolino V., Delvecchio G., Boscutti A., Viscardi B., Brambilla P. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020; 12 (6): 1661. DOI: 10.3390/nu12061661.
23. Guo W., Nazim H., Liang Z., Yang D. Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *Crop J*. 2016; 4 (2): 83–91. DOI: 10.1016/j.cj.2015.11.003.
24. Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. 2018; 10 (9): 1202. DOI: 10.3390/nu10091202.
25. Дикке Г.Б. Элементарная метабомика и доступные инструменты скрининга, диагностики и лечения гипомagneмии в период беременности. *Медицинский совет*. 2020; 3: 10–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-10-16.
26. Корчина Т.Я., Корчин В.И. Сравнительный анализ химического состава природных вод Ханты-Мансийского и Ямало-Ненецкого автономных округов. *Здоровье населения и среда обитания*. 2022; 30 (1): 27–31. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-1-27-31.
27. Янковская Л.В. Риск развития и возможности коррекции ряда заболеваний при дефиците микроэлементов: акцент на магний и калий. *Медицинские новости*. 2015; 9: 8–13.
28. Якубова Л.В. Усиление адаптационных возможностей организма в условиях хронического стресса. *Лечебное дело*. 2018; 61: 40–43.
29. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: Миклош; 2012: 456.
30. Спасов А.А., Косолапов В.А. Применение магния L-аспарагината и комбинаций солей магния с витамином В6 в медицине. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23 (2): 89–95. DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-2-89-95.
31. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Блохина О.Е. Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (91): 67–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190240.
32. Шавловская О.А. Витамины группы «В» в неврологической практике. *Российский медицинский журнал*. 2013; 21 (30): 1582–1585.
33. Zheng J., Zhou Y., Li Sha, Zhang P., Zhou T., Xu D., Li H. Effects and mechanisms of fruit and vegetable juices on cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18: 555. DOI: 10.3390/iims18030555.
34. Zhang M., Liu L., Shi Y., Yang Y., Yu X., Angerer P.S., Kristensen T.S., Li J. Longitudinal associations of burnout with heart rate variability in patients following acute coronary syndrome: A one-year follow-up study. *General Hospital Psychiatry*. 2018; 53: 59–64. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2018.05.008.
35. Verougstraete D., Hachimi I.S. The impact of burn-out on emergency physicians and emergency medicine residents: a systematic review. *Acta Clinica Belgica*. 2020; 75: 1: 57–79. DOI: 10.1080/17843286.2019.1699690.

Поступила в редакцию 16.01.2024; принята 26.06.2024.

Автор

Гайков Максим Олегович – аспирант кафедры медицинской и биологической химии, БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; e-mail: maxgaykov@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-4563-286X>.

Образец цитирования

Гайков М.О. Физиологическая оценка поступления с пищей магния, калия, витаминов С и В₆ у медицинских работников г. Ханты-Мансийска. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 68–77. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-68-77.

PHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF DIETARY INTAKE OF MAGNESIUM, POTASSIUM, VITAMINS C AND B₆ IN HEALTHCARE WORKERS OF KHANTY-MANSIYSK**M.O. Gaykov**

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

Increased level of psycho-emotional stress in its most pronounced form is most often observed in healthcare workers. Moreover, half the time their disability is associated with stress. Magnesium, potassium, vitamins B₆ and C play a great role in regulating everyone's psycho-emotional state. In the north of the Russian Federation, healthcare workers are subject to double pressure from negative climatic and geographical conditions. Objective. The purpose of the study is to assess the dietary intake of magnesium, potassium, vitamins B₆ and C in healthcare workers in Khanty-Mansiysk.

Materials and Methods. Using the automated dietary control and intervention system, we studied 3-day dietary intake of magnesium, potassium, vitamins B₆ and C in 123 doctors and nurses of the Khanty-Mansiysk District Clinical Hospital (32 (26.0 %) men and 91 (74.0 %) women; 59 (48.0 %) doctors, 64 (52.0 %) nurses). The average age was 37.8±1.5 years. The results were compared with the physiological need (PhN) according to the guideline MP 2.3.1.0253-2.

Results. It is observed that healthcare workers of the northern region have a deficiency of micronutrients that regulate the activity of human psycho-emotional sphere: magnesium – 84.8 % of PhN, potassium – 79.6 % of PhN, vitamin B₆ – 78.7 % of PhN, vitamin C – 60.8 % of PhN. Vitamin deficiency may contribute to the development of cardiovascular, endocrine, gastrointestinal and other diseases.

Conclusion. Additional intake of magnesium, potassium, vitamins B₆ and C, e.g. vitamin-mineral complexes, and vitamin enrichment of food are an effective and safe measures to prevent insufficient supply of the human body with these micronutrients, associated metabolic disorders and disease development.

Key words: northern region, healthcare workers, diet, nutrition, magnesium, potassium, vitamin B₆, vitamin C.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Matyushkina E.Ya., Roy A.P., Rakhmanina A.A., Kholmogorova A.B. Professional'nyy stress i professional'noe vygoranie u meditsinskikh rabotnikov [Professional stress and burnout in healthcare professionals]. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya*. 2020; 9 (1): 39–49. DOI: 10.17759/jmfp.2020090104 (in Russian).
2. Taher A., Crawford S., Kocerginski J., Argintaru N., Beaumont-Boileau R., Hart A., Bigham B. Position Statement on Resident Wellnes. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2018; 20 (5): 671–684. DOI: 10.1017/cem.2018.8.
3. Friganović A., Selic P., Ilic D., Sedic B. Stress and burnout syndrome and their associations with coping and job satisfaction in critical care nurses: a literature review. *Psychiatric Danub*. 2019; 6 (1-2): 21–31. Available at: <https://bib.irb.hr/datoteka/1039497> (accessed: February 13, 2024).
4. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Mikronutrientnye metabolicheskie seti i mnozhestvennyy defitsit mikronutrientov: obosnovanie preimushchestv vitaminno-mineral'nykh kompleksov [Micronutrient metabolic networks and multiple micronutrient deficiency: A rationale for the advantages of vitamin-mineral supplements]. *Mikroelementy v meditsine*. 2020; 21 (4): 3–20. DOI: 10.19112/2413-6174-2020-21-4-3-20 (in Russian).
5. Sattigere V.D., Ramesh Rumar P., Prakash V. Science-based regulatory approach for safe nutraceuticals. *J. Sci Food Agric*. 2018. DOI: 10.1002/jsfa.9381.
6. Korchina T.Ya., Ternikova E.M., Korchin V.I. Otsenka obespechennosti bioelementami, vkhodyashchimi v sostav fermentativnogo zvena antioksidantnoy sistemy zashchity, u pozhilykh zhiteley Khanty-

- Mansiyskogo avtonomnogo okruga [Assessment of bioelement supply included in the enzymatic link of the antioxidant protection system in the elderly residents of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug]. *Mikroelementy v meditsine*. 2022; 23 (1): 35–40. DOI: 10.19112/2413-6174-2022-23-1-35-40 (in Russian).
7. Skal'nyy A.V. *Mikroelementy* [Microelements]. 4-e izd., pererab. Moscow: Fabrika bloknotov; 2018: 295 (in Russian).
 8. Skalnaya M.G., Skalny A.V. Essential trace elements in human health: a physician's view. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University; 2018: 224.
 9. Korchin V.I., Minyaylo L.A., Korchina T.Ya. Soderzhanie khimicheskikh elementov v vodoprovodnoy vode gorodov Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga s razlichnoy ochistkoy pit'evoy vody [The chemical composition of tap water with different quality of purification (exemplified by the cities of the Khanty-Mansi Autonomous Area)]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2018; 6 (2): 188–197. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.188 (in Russian).
 10. Ngole-Jeme V.M., Fantke P. Ecological and human health risks associated with abandoned gold mine tailings contaminated soil. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0172517. DOI: 10.1371/journal.pone.0172517.
 11. Agadzhanyan N.A., Notova S.V. *Stress, fiziologicheskie i ekologicheskie aspekty adaptatsii, puti korrektsii* [Stress, physiological and ecological aspects of adaptation, ways of correction]. Orenburg: IPK GOU OGU; 2009: 27. (in Russian).
 12. Korchina T.Ya., Kuz'menko A.P., Korchina I.V. Elementnyy status meditsinskogo personala vyezdnykh brigad skoroy meditsinskoy pomoshchi g. Khanty-Mansiyska [Elemental status of the medical personnel of the emergency medical services in the city of Khanty-Mansiysk]. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 2: 50–54 (in Russian).
 13. Khasnulin V.I., Khasnulin P.V. Sovremennyye predstavleniya o mekhanizmax formirovaniya severnogo stressa u cheloveka v vysokikh shirotakh [Modern concepts of the mechanisms of formation of northern stress in humans in high latitudes]. *Ekologiya cheloveka*. 2012; 1: 3–11 (in Russian).
 14. Golovacheva V.G., Tabeeva G.R. Nevroticheskoe rasstroystvo, golovnaya bol', stress: opyt vedeniya komorbidnogo patsienta i rol' preparatov magniya [Neurotic disorder, headache, and stress: Experience of managing a comorbid patient and the role of magnesium drugs]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; 2: 94–100. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-2-94-100 (in Russian).
 15. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitaminy i mineraly mezhdru Stsilloy i Kharibdoy* [Vitamins and minerals between Scylla and Charybdis]. Moscow: MTsNMO; 2013: 693 (in Russian).
 16. Pogozheva A.V., Kodentsova V.M., Sharafetdinov Kh.Kh. Rol' magniya i kaliya v profilakticheskom i lechebnom pitanii [The role of magnesium and potassium in preventive and therapeutic nutrition]. *Voprosy pitaniya*. 2022; 91 (5): 29–42. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-5-29-42> (in Russian).
 17. Pozdeev V.K. Piridoksin-zavisimaya i piridoksal'-5'-fosfat-zavisimaya epilepsiya. Soobshchenie 1. Metabolizm vitamina V6, gipovitaminoz, gipervitaminoz, klinicheskie proyavleniya ego defitsita i terapiya, gipergomotsisteinemiya [Pyridoxine-dependent and pyridoxal-5'-phosphate-dependent epilepsy. Message 1. Vitamin B6 metabolism, hypovitaminosis, hypervitaminosis, clinical manifestations of its deficiency and therapy, hyperhomocysteinemia]. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2018; 11: 48–80. DOI: 10.25557/2074-014X.2018.11.48080 (in Russian).
 18. Grober U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015; 7 (9): 8199–8226. DOI: 10.3390/nu7095388.
 19. Korchin V.I., Korchina T.Ya., Bikbulatova L.N., Ternikova E.M., Lapenko V.V. Vliyanie klimatograficheskikh faktorov Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga na zdorov'e naseleniya [Influence of climatic and geographic factors of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug on the population health]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2021; 1: 77–88. DOI: 10.37482/2687-1491-Z046 (in Russian).
 20. Nikityuk D.B. *Sposob otsenki individual'nogo potrebleniya pishchi metodom 24-chasovogo vosproizvodstva pitaniya* [Method for assessing individual food consumption using the 24-hour nutrition reproduction method]. Moscow: Izd-vo FGBUN «FITs pitaniya i biotekhnologiy»; 2016: 38 (in Russian).
 21. MP 2.3.1.0253-21 «Normy fiziologicheskikh potrebnostey v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiyskoy Federatsii» [Guidelines MP 2.3.1.0253-21 “Norms of physiological needs for energy and nutrients for various population groups of the Russian Federation”]. 2021 (in Russian).
 22. Botturi A., Ciappolino V., Delvecchio G., Boscutti A., Viscardi B., Brambilla P. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020; 12 (6): 1661. DOI: 10.3390/nu12061661.

23. Guo W., Nazim H., Liang Z., Yang D. Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *Crop J.* 2016; 4 (2): 83–91. DOI: 10.1016/j.cj.2015.11.003.
24. Worker J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients.* 2018; 10 (9): 1202. DOI: 10.3390/nu10091202.
25. Dikke G.B. Elementarnaya metabolomika i dostupnye instrumenty skrininga, diagnostiki i lecheniya gipomagniemii v period beremennosti [Elementary metabolomics and affordable tools for screening, diagnosis and treatment of hypomagnesemia in pregnancy]. *Meditsinskiy sovet.* 2020; 3: 10–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-10-16 (in Russian).
26. Korchina T.Ya., Korchin V.I. Sravnitel'nyy analiz khimicheskogo sostava prirodnykh vod Khanty-Mansiyskogo i Yamalo-Nenetskogo avtonomnykh okrugov [Comparative analysis of the chemical composition of natural waters in Khanty-Mansi and Yamalo-Nenets Autonomous Okrugs]. *Zdorov'e nasele-niya i sreda obitaniya.* 2022; 30 (1): 27–31. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-1-27-31 (in Russian).
27. Yankovskaya L.V. Risk razvitiya i vozmozhnosti korrektsii ryada zabolevaniy pri defitsite mikroelementov: aktsent na magniy i kaliy [Risk of development and possibility of correction of a number of diseases with microelement deficiency: Focus on magnesium and potassium]. *Meditsinskie novosti.* 2015; 9: 8–13 (in Russian).
28. Yakubova L.V. Usilenie adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma v usloviyakh khronicheskogo stressa [Strengthening the adaptive capacity of the organism under chronic stress]. *Lechebnoe delo.* 2018; 61: 40–43 (in Russian).
29. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Magniy i piridoksin: osnovy znaniy* [Magnesium and pyridoxine: Basic knowledge]. Moscow: Miklosh; 2012: 456 (in Russian).
30. Spasov A.A., Kosolapov V.A. Primenenie magniya L-asparaginata i kombinatsiy soley magniya s vitaminom V6 v meditsine [Use of Mg-L- asparaginate and combinations of Mg salts with vitamin B6 in medicine]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; 23 (2): 89–95. DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-2-89-95 (in Russian).
31. Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I., Blokhina O.E. Defitsit kaliya i magniya, ikh rol' v razvitiy serdechno-sosudistykh zabolevaniy i vozmozhnost' korrektsii [Potassium and magnesium deficiency, their role in cardiovascular disease development and the possibilities of correction]. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (91): 67–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190240 (in Russian).
32. Shavlovskaya O.A. Vitaminy gruppy «B» v nevrologicheskoy praktike [B vitamins in neurological practice]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 21 (30): 1582–1585 (in Russian).
33. Zheng J., Zhou Y., Li Sha, Zhang P., Zhou T., Xu D., Li H. Effects and mechanisms of fruit and vegetable juices on cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 555. DOI: 10.3390/iims18030555.
34. Zhang M., Liu L., Shi Y., Yang Y., Yu X., Angerer P.S., Kristensen T.S., Li J. Longitudinal associations of burnout with heart rate variability in patients following acute coronary syndrome: A one-year follow-up study. *General Hospital Psychiatry.* 2018; 53: 59–64. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2018.05.008.
35. Verougstraete D., Hachimi I.S. The impact of burn-out on emergency physicians and emergency medicine residents: a systematic review. *Acta Clinica Belgica.* 2020; 75: 1: 57–79. DOI: 10.1080/17843286.2019.1699690.

Received January 16, 2024; accepted June 26, 2024.

Information about the author

Gaykov Maksim Olegovich, Postgraduate Student, Chair of Medical and Biological Chemistry, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira St., 40; e-mail: maxgaykov@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-4563-286X>.

For citation

Gaykov M.O. Fiziologicheskaya otsenka postupleniya s pishchey magniya, kaliya, vitaminov C i B₆ u meditsinskikh rabotnikov g. Khanty-Mansiyska [Physiological assessment of dietary intake of magnesium, potassium, vitamins C and B₆ in healthcare workers of Khanty-Mansiysk]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2024; 3: 68–77. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-68-77 (in Russian).

УДК 613.84, 616.12

DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-78-86

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО КУРЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ ПОДРОСТКОВ-СЕВЕРЯН

Ю.Г. Солонин

Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Сыктывкар, Россия

Цель работы – анализ влияния систематического курения на физиологические системы подростков-северян (65° с.ш.).

Материалы и методы. Общепринятыми методами у 34 мальчиков 14–15 лет (11 курящих не менее 2–3 лет и 23 некурящих) определяли морфофункциональные, физиометрические, физиологические и психологические показатели с оценкой уровня физического здоровья (по Апанасенко).

Результаты. У курящих подростков, по сравнению с некурящими, статистически значимо выше масса тела и индекс массы тела (ИМТ), систолическое (СД), диастолическое (ДД), пульсовое (ПД) и среднединамическое (СДД) артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС) при нагрузке и ее рабочий прирост, время восстановления ЧСС после нагрузки (проба Мартине – Кушелевского), двойное произведение (ДП), показатель активности в пробе САН, но ниже силовой индекс (СИ), максимальное давление выдоха (МДВ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и жизненный индекс (ЖИ), индекс Скибинской (ИС), уровень физического здоровья (УФЗ), показатели самочувствия и настроения в пробе САН. У курящих, по сравнению с 11 некурящими той же упитанности, статистически значимо ниже рост, сила и СИ, время пробы Генчи, МДВ, ЖЕЛ и ЖИ, ИС и УФЗ, показатели самочувствия и настроения, но выше ЧСС при нагрузке и ее рабочий прирост, время восстановления ЧСС. Избыточная масса тела у курящих приводит к гипертензии, а длительное курение у подростков-северян вызывает ухудшение физиологического статуса организма и снижение уровня физического здоровья. Полученные нами результаты в некоторых случаях (снижение у курящих силы, времени пробы Генчи, ЖЕЛ и ЖИ, повышение ЧСС и гипертензивные реакции, ухудшение здоровья) перекликаются с данными других авторов, полученными как в нашей стране, так и за рубежом.

Ключевые слова: подростки-северяне, курение, индекс массы тела, показатели кровообращения, показатели дыхания, уровень физического здоровья.

Введение. Общеизвестно, что курение табака опасно для здоровья человека, так как оно занимает лидирующее место среди факторов, вызывающих развитие многих соматических заболеваний [1]. Табакокурение повышает риск образования злокачественных опухолей различных органов. Глобальная распространенность потребления табака и никотинсодержащих продуктов в последние годы достигла масштабов эпидемии. Эта проблема особенно актуальна для подросткового возраста [2].

Курение молодежи является серьезной общественной и медико-социальной проблемой, поскольку приводит к высокой заболеваемости, инвалидности и смертности, отставанию в физическом и, вероятно, в умственном развитии [3]. Литература о влиянии курения

на организм человека в целом весьма обширна, но недостаточно данных о его воздействии на физиологические системы и здоровье человека. Зафиксированы начальные признаки нарушения функции внешнего дыхания у курящих молодых людей, более выраженные у пациентов с бронхиальной астмой [4]. Ряд работ посвящен сравнению отдельных показателей у курящих и некурящих студентов [5–6], школьников [7]. Однако в доступной нам литературе не встретилось четких данных о воздействии систематического курения на морфологический, физиологический и психологический статус подростков-северян, хотя имеются сведения об отрицательном влиянии на их здоровье социальных и природно-климатических факторов [8].

Цель исследования. Анализ влияния систематического курения на морфофункциональные, физиометрические, физиологические и психологические показатели подростков-северян.

Материалы и методы. В комфортных условиях сельской школы в переходный период года (март) были обследованы 34 практически здоровых (1-я и 2-я группы здоровья) мальчика 14–15 лет, проживающих в Республике Коми (с. Ижма, 65° с.ш.). Группу систематически курящих (курение не менее 10–15 сигарет в день в течение 2–3 лет) с индексом курения 1,8 [1,3–2,2] составили 11 подростков. Остальные 23 обследованных отнесли себя к некурящим.

Исследование было одобрено локальным комитетом по биоэтике при Институте физиологии Коми НЦ УрО РАН. В день обследования курящих просили с утра не курить.

Общепринятыми методами определяли морфофункциональные, физиометрические, физиологические и психологические показатели. Рост и массу тела измеряли на медицинском весоростомере, далее рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Содержание жира определяли японским измерителем жира Omron. Силу мышц кисти измеряли ручным динамометром, после чего рассчитывали силовой индекс (СИ), равный частному от деления силы на массу тела. Проводили пробы с задержкой дыхания на вдохе (Штанге) и выдохе (Генчи). При помощи тонометра определяли максимальное давление выдоха. Жизненную емкость легких (ЖЕЛ) определяли сухим спирометром, рассчитывали должную ЖЕЛ (ДЖЕЛ) и жизненный индекс (ЖИ), равный делению ЖЕЛ на массу тела. Артериальное давление (систолическое (СД) и диастолическое (ДД)) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли электронным прибором мо-

дели UA-767 (A&D Company Ltd., Япония). Рассчитывали пульсовое (ПД) и среднединамическое давление (СДД), двойное произведение (ДП) Робинсона, вегетативный индекс Кердо (ВИК), кардиореспираторный индекс Самко (КРИС), индекс Скибинской (ИС), уровень физического здоровья (УФЗ) по Апанащенко. Для изучения реакции организма на физическую нагрузку использовали пробу Мартине – Кушелевского (20 приседаний за 30 с) с измерением динамики ЧСС. Из психологических тестов применяли пробу на внимание Шульте – Платонова и опросник САН (самочувствие, активность, настроение).

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с помощью программы Statistica 6.0. С учетом неправильного типа распределения основные результаты исследования представлены в виде Me [IQR] (медианы с квантилями). Различия между двумя группами сравнения оценивали с помощью критерия Манна – Уитни и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Данные табл. 1 показывают, что у курящих подростков, по сравнению с некурящими, статистически значимо выше масса тела и ИМТ, СД, ДД, ПД, СДД, ЧСС при нагрузке и ее рабочий прирост, время восстановления ЧСС, ДП, значения показателя активности в пробе САН, но ниже СИ, МДВ, ЖЕЛ, ДЖЕЛ и ЖИ, ИС, УФЗ, значения показателей самочувствия и настроения в пробе САН. Таким образом, систематически курящие оказались массивнее некурящих, но слабее их (по значениям СИ и МДВ). Они отстают по показателям внешнего дыхания и хуже выглядят как по показателям гемодинамики (склонность к гипертензии), так и по таким интегральным показателям здоровья, как ИС и УФЗ, а также обнаруживают худшее психологическое состояние (самочувствие и настроение).

Таблица 1
TableПоказатели здоровья у курящих и некурящих подростков-северян,
Me (25–75 %)Health parameters in smoking and non-smoking adolescents living
in the north of Russia, Me (25–75 %)

Показатель Parameter	Все некурящие All non-smokers (n=23)	Все курящие All smokers (n=11)	Некурящие, близкие к курящим по степени упитанности Non-smokers close to smokers in weight (n=11)
Рост, см Height, cm	163,1 (161,2–164,8)	165,1 (163,8–166,6)	171,0* (169,0–173,0)
Масса тела, кг Body weight, kg	51,6 (49,2–54,2)	58,8* (55,7–61,7)	60,9 (58,1–63,7)
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	19,21 (18,56–19,84)	21,53** (20,85–22,19)	20,70 (20,02–21,40)
Содержание жира, % Fat, %	12,6 (10,4–14,8)	15,1 (12,6–17,6)	14,8 (12,6–17,0)
Сила мышц кисти, кг Hand muscle strength, kg	36,3 (34,1–38,3)	33,0 (30,6–35,4)	41,8* (39,4–44,0)
Силовой индекс, % Strenght index, %	70,3 (66,9–73,5)	55,0** (51,5–58,7)	69,4** (65,8–72,8)
Проба Штанге, с Stange test, s	39,0 (37,5–40,5)	38,1 (36,5–39,7)	40,2 (38,6–41,8)
Проба Генчи, с Genchi test, s	17,1 (16,2–18,2)	16,2 (15,0–17,2)	19,8* (18,5–20,9)
Максимальное давление выдоха, мм рт. ст. Maximum expiratory pressure, mm Hg	96,2 (89,9–102,1)	78,1 * (70,7–85,7)	105,0** (98,5–111,7)
Жизненная емкость легких, мл Vital capacity, ml	3505 (3364–3644)	2960** (2814–3106)	3935*** (3791–4081)
Жизненная емкость легких, % от должной Vital capacity, % of the expected	82,6 (79,5–85,9)	68,8** (65,5–72,3)	88,6*** (85,2–91,8)
Жизненный индекс, мл/кг Vital index, ml/kg	68,9 (66,1–71,5)	50,5*** (47,3–53,5)	65,6** (62,5–68,5)
Систолическое давление, мм рт. ст. Systolic pressure, mm Hg	113,1 (110,7–115,9)	125,0** (121,9–128,1)	118,5 (115,6–121,2)
Диастолическое давление, мм ст. ст. Diastolic pressure, mm Hg	65,3 (63,9–66,9)	70,6* (68,7–72,3)	70,4 (68,2–72,0)
Пульсовое давление, мм рт. ст. Pulse pressure, mm Hg	47,8 (45,8–50,0)	54,5* (51,7–57,3)	48,2 (45,3–50,9)
Среднединамическое давление, мм рт. ст. Average dynamic pressure, mm Hg	81,1 (79,4–82,6)	89,6** (87,6–91,4)	85,3 (83,4–87,0)
ЧСС в покое, уд./мин Resting heart rate, b/min	79,5 (78,0–81,0)	80,0 (78,4–81,6)	81,5 (79,5–83,3)
ЧСС при нагрузке, уд./мин Heart rate during exercise, b/min	114,2 (111,9–116,1)	120,6* (118,3–122,7)	114,3* (111,8–116,6)

Рабочий прирост ЧСС, уд./мин Heart rate increase while working, b/min	34,4 (32,5–36,4)	40,6* (38,5–42,5)	33,9* (31,7–35,9)
Относительный прирост ЧСС, % Relative heart rate growth, %	48,0 (45,2–50,8)	51,2 (48,3–54,1)	43,1 (40,6–46,2)
Время восстановления ЧСС, с Heart rate recovery, s	161,5 (155,6–166,8)	177,6* (171,1–183,5)	146,0** (141,8–152,8)
Двойное произведение, усл. ед. Rate pressure product, RU	88,0 (84,9–91,3)	100,6** (96,8–103,6)	93,5 (91,2–97,8)
Вегетативный индекс Кердо, % Vegetative Kerdo index, %	16,2 (13,9–18,5)	11,1 (8,7–13,5)	12,3 (9,8–14,8)
Кардиореспираторный индекс Самко, усл. ед. Cardiorespiratory Samko index, RU	0,720 (0,670–0,770)	0,580 (0,525–0,635)	0,746 (0,676–0,816)
Индекс Скибинской, баллов Skibinskaya index, points	18,2 (16,8–19,2)	14,3* (13,0–16,0)	20,1** (18,6–21,4)
Уровень физического здоровья, баллов Level of physical health, points	8,8 (7,5–9,9)	2,5** (0,8–4,0)	9,4** (7,8–10,8)
Проба Шульте-Платонова, с Schulte-Platonov test, s	164,0 (155–173)	163,5 (154–173)	161,4 (151,8–171,0)
Самочувствие, баллов Well-being, points	36,2 (35,3–37,3)	28,0*** (25,9–30,1)	38,5*** (37,0–39,8)
Активность, баллов Activity, points	46,0 (44,9–47,3)	50,4* (49,0–51,8)	48,3 (47,2–49,2)
Настроение, баллов Mood, points	23,5 (21,3–25,3)	15,0** (12,6–17,4)	25,3*** (23,4–27,0)

Примечание. Звездочками отмечены статистически значимые различия по сравнению предыдущей группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note. The differences are significant compared with the previous group: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$.

Выявленная разница по многим показателям могла быть вызвана не только курением, но и повышенной упитанностью у курящих подростков. Для того чтобы элиминировать влияние массы тела, в группе некурящих были отобраны подростки, близкие к курящим по степени упитанности. Их данные представлены в последнем столбце таблицы.

У курящих, по сравнению с некурящими такой же упитанности, статистически значимо ниже рост, сила и СИ, время пробы Генчи, МДВ, ЖЕЛ и ЖИ, ИС и УФЗ, значения показателей самочувствия и настроения, но выше ЧСС при нагрузке и ее рабочий прирост, время восстановления ЧСС. При исключении влияния массы тела разница между группами осталась по большинству показателей, за исключением артериального давления. Можно сказать, что избыточная масса тела приводит к гипертензии, а курение отрицательно воздействует

на силовые показатели, показатели физического здоровья и состояния внешнего дыхания, оказывает усиленное хронотропное влияние на сердце, ухудшает самочувствие и настроение.

У некурящих с повышенной упитанностью, по сравнению с остальными некурящими, статистически значимо выше только рост, масса тела, сила мышц, ЖЕЛ, ДД. По остальным показателям различия не выявлены. Следовательно, длительное (не менее 2–3 лет) систематическое курение вызывает у подростков-северян ухудшение физиологического статуса организма и снижение уровня физического здоровья.

Обсуждение. Некоторые наши результаты перекликаются с данными других авторов, полученными как в нашей стране, так и за рубежом. Например, среди 219 студентов-медиков одного из московских вузов курящие в среднем массивнее, основной обмен у них

протекает быстрее на 9 %. Кроме того, средний балл ЕГЭ у курящих на 5 % ниже, чем у некурящих [5].

Обследованы были и 180 студентов 1-го курса университета в Саранске [6]. Между группами сравнения не было выявлено достоверных различий по антропометрии. Но у курящих были ниже: значения пробы Штанге – на 22 % у юношей и 18 % у девушек, значения пробы Генчи – на 30 % у юношей и 34 % у девушек. Также у курящих девушек, по сравнению с некурящими, на 18 % была выше ЧСС, на 34 % ниже ЖЕЛ и ЖИ. Функциональные пробы свидетельствуют о снижении резервных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем у курящей молодежи [6].

В Тульской области проведено анкетирование 1192 школьников [7]. Более 70 % пристрастились к курению после первой сигареты. Средняя концентрация СО в выдыхаемом воздухе у курящих составила 14 ppm, более 20 ppm – у 12 % из них. Среди заболеваний у курящих превалировала бронхиальная астма. Выявлена прямая зависимость между уровнем окиси углерода и статусом курения. Показано, что курение является одним из главных факторов формирования хронической бронхолегочной патологии. Маркером нарушений функции внешнего дыхания у курящих подростков можно считать уровни СО, превышающие 10 ppm [7].

Относительный риск развития гипертонической болезни у курящих подростков, по сравнению с некурящими сверстниками, в школах Алматы был выше в 1,6 раза [9]. Среди подростков с нормальным артериальным давлением курящих было только 12,7 %, а среди лиц с артериальной гипертонией – 22,6 %.

Опрос через Интернет показал, что одним из мотивов курения у подростков и молодежи является контроль за массой и стройностью тела [10].

Изучение организма юношей Вятского гуманитарного университета при непосредственном выкуривании сигареты показало, что повышаются ЧСС, СД, ДД и СДД (что свидетельствует об активации симпатического отдела вегетативной нервной системы) и возрастает моз-

говой кровоток. Авторы пришли к выводу, что улучшение мозгового кровотока является стимулом для повторного многократного воспроизведения рефлекса курения, т.е. одним из элементов биологической основы формирования табачной зависимости [11].

В одной из работ [12] показано, что через 20 мин после курения у подростков повышается уровень глюкозы, через 40 мин он достигает пика и лишь через 80 мин возвращается к норме. Таким образом, курение способствует гипергликемии, что и подавляет чувство голода.

В другом исследовании [13], проводившемся в целях изучения памяти, приняли участие десятиклассники Воронежа. Обнаружено, что успешность учебной деятельности некурящих определяется проявлением непроизвольного, произвольного, механического, логического видов запоминания. Деятельность курящих подростков обеспечивается за счет только одного вида запоминания – логического, что ведет к снижению у них успеваемости.

В обзорной работе [14] показано, что для курящих детей и подростков характерны как повышенное, так иногда и пониженное артериальное давление, а также нарушения ритма сердца.

В Оренбурге у курящих детей и подростков 12–18 лет, по сравнению с некурящими, выявлены нарушения со стороны дыхательной системы: снижение пиковой скорости выдоха, увеличение частоты дыхания, кашель, одышка, приступы удушья, более частые заболевания бронхитами [15].

Среди 3488 школьников Швейцарии такие респираторные симптомы, как ринит, одышка и хрипы, чаще встречались среди постоянных или эпизодических курящих, чем среди некурящих [16].

У курящих выявили замедление времени реакции на раздражители (световой и звуковой) по сравнению с некурящими [17].

У 111 курящих наблюдаются снижение силы кистей и более быстрая утомляемость по сравнению с 66 некурящими [18].

Курение мальчиками сигарет и кальяна повышает ЧСС и снижает ДД и СДД по сравнению с некурящими [19].

Исследование, проведенное с участием 9394 китайских подростков 9–16 лет, продемонстрировало, что курение сверстников или курение обоих родителей усиливает связь между низкой успеваемостью и намерением курить, ухудшается также и состояние здоровья курящих [20].

Заключение. Систематически курящие подростки-северяне оказываются массивнее некурящих, но слабее по силовым показателям (СИ и МДВ). Они отстают по показателям внешнего дыхания и хуже выглядят как по показателям гемодинамики (склонность к гипертензии), так и по таким интегральным показателям здоровья, как ИС и УФЗ, а также обнаруживают худшее психологическое состояние (самочувствие и настроение). Следовательно,

механизмы влияния курения на растущий организм подростков-северян захватывают дыхательную, сердечно-сосудистую, нервно-мышечную системы и мозг. У курящих, по сравнению с некурящими той же упитанности (при элиминации влияния массы тела), разница между сравниваемыми параметрами остается прежней, за исключением показателей артериального давления, которые свидетельствуют о гипертензивной реакции при избыточной массе тела. Недостатком нашего исследования является весьма ограниченное количество обследованных подростков, положительным моментом – гораздо большее, чем в других работах, число изучаемых физиологических показателей, характеризующих влияние систематического курения на организм подростков.

Работа выполнена в рамках темы НИР Института физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН FUUU-2022-0063 (регистрационный номер 1021051201877-3).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan J.* Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) in 2019: a systemic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022; 10 (5): 447–458. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
2. *Ely A.V., Wetherill R.R.* Reward and inhibition in obesity cigarette smoking: Neurobiological overlaps and clinical implications. *Physiol Behav.* 2023; 260: 114049. DOI: 10.1016/j.physbeh.2022.114049.
3. *Кожевникова Т.Н., Геппе Н.А., Османов И.М., Герасименко Н.Ф., Машукова Н.Г., Ильенкова Н.А., Малахов А.Б., Чепурная М.М., Одинаева Н.Д., Саввина Н.В.* Проблема табакокурения подростков: вчера, сегодня, завтра. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2021; 2: 101–108.
4. *Андреева Н.П., Леженина С.В., Родионов В.А., Петрова Т.И.* Влияние курения на функциональные показатели дыхания у пациентов с бронхиальной астмой и здоровых подростков и юношей. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; 2: 44–49.
5. *Стулина Д.Д., Архангельская А.Н., Пустовалов Д.А., Куденцова С.Н., Анищенко А.П., Рогозная Е.В., Бурдюкова Е.В., Осадченко И.В., Гуревич К.Г.* Поведенческие и неповеденческие факторы риска у курящей молодежи и их влияние на состояние здоровья. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2016; 1: 101–105.
6. *Мельникова Н.А., Седова Д.Г.* Сравнительная оценка показателей кардиореспираторной системы у студентов, приобщенных к курению и не имеющих данной привычки. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке».* 2017; 19 (11): 44–49.
7. *Кожевникова Т.Н., Гривас И.В., Помогаев И.В., Малышев В.С.* Влияние табакокурения на респираторную функцию у подростков. *Доктор.РУ.* 2017; 4 (133): 8–13.
8. *Солонин Ю.Г.* Влияние социальных и природно-климатических факторов на здоровье подростков-северян. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2012; 5: 28–31.
9. *Соколова Л.Ю., Мышкина И.Н., Бекенова Ж.А., Маниченко Е.Ю., Диденко Н.Н.* Влияние активного и пассивного курения на уровень артериального давления у подростков. *Medicus.* 2021; 5 (41): 19–26.
10. *Ульянов Д.А., Колесников Е.А.* Курение у подростков как способ снижения массы тела. *Молодежный инновационный вестник.* 2020; 9 (S2): 73–74.

11. Попова Г.А., Власова О.В., Ковальногов А.В., Циркин В.И. Особенности центральной гемодинамики и мозгового кровотока у некурящих и курящих юношей и их изменение под влиянием выкуривания сигареты. Вятский медицинский вестник. 2008; 3-4: 49–57.
12. Кожокина О.М., Колмыкова Н.М. Зависимость уровня глюкозы в крови подростков от курения. Центральный научный вестник. 2018; 3 (15-16): 8–9.
13. Кожокина О.М., Складчикова Г.В., Ковалева Т.А., Колмыкова М.Р., Ряскин К.А. Действие курения на состояние памяти подростков. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013; 7: 54–56.
14. Павлова М.К., Хайретдинова Т.Б. Влияние курения на сердечно-сосудистую систему детей и подростков. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2011; 90 (5): 148–153.
15. Скачкова М.А., Никитина О.В., Чайникова И.Н., Карпова Е.Г., Абубакирова А.В., Тарасенко Н.Ф. Курение как фактор риска формирования заболеваний органов дыхания у детей и подростков. Оренбургский медицинский вестник. 2015; III (2 (10)): 35–38.
16. Mozun R., Ardura-Garcia C., de Jong CCM, Goutaki M., Usemann J., Singer F., Latzin P., Kuehni C.E., Moeller A. Cigarette, shisha, and electronic smoking and respiratory symptoms in Swiss children: The LUIS study. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55 (10): 2806–2815. DOI: 10.1002/ppul.24985.
17. Ross K.C., Juliano L.M. Perceived smoking availability differentially affects mood and reaction time. *Addict Behav.* 2015; 45: 234–238. DOI: 10.1016/j.addbeh.2015.02.007.
18. Al-Obaidi S, Al-Sayegh N, Nadar M. Smoking impact on grip strength and fatigue resistance: implications for exercise and hand therapy practice. *J Phys Act Health.* 2014; 11 (5): 1025–1031. DOI: 10.1123/jpah.2011-0357.
19. Alomari M.A., Al-Sheyab N.A., Mokdad A.H. Gender-specific blood pressure and heart rate differences in adolescents smoking cigarettes, waterpipes or both. *Subst Use Misuse.* 2020; 55 (2): 296–303. DOI: 10.1080/10826084.2019.1666146.
20. Zhou A, Li X, Song Y, Hu B, Chen Y, Cui P, Li J. Academic performance and peer or parental tobacco use among non-smoking adolescents: influence of smoking interactions in intention to smoke. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20 (2): 1048. DOI: 10.3390/ijerph20021048.

Поступила в редакцию 27.12.2023; принята 24.06.2024.

Автор

Солонин Юрий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167892, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: solonin@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2737-9738>.

Образец цитирования

Солонин Ю.Г. Влияние систематического курения на организм подростков-северян. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 78–86. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-78-86.

IMPACT OF HABITUAL SMOKING ON THE ORGANISM OF ADOLESCENTS LIVING IN THE NORTH OF RUSSIA

Yu.G. Solonin

Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktывkar, Russia

The aim of the work is to analyze the impact of habitual smoking on the physiological systems of adolescents living in the north of Russia (65° N).

Materials and Methods. Using generally accepted methods, morphofunctional, physiometric, physiological and psychological parameters were determined in 34 boys aged 14–15 years (11 smokers for at least

2–3 years and 23 non-smokers). The level of physical health was assessed according to Apanasenko method.

Results. Compared with non-smokers, smoking adolescents have statistically significantly higher body weight, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), pulse pressure (PP), mean blood pressure (MBP) during exercise, heart rate (HR) during exercise and its increase while working, HR recovery after exercise (Martine-Kushelevsky test), rate pressure product (RPP), and scores of activity (WAM questionnaire). At the same time, they demonstrated lower strength index (SI), maximum expiratory pressure (MEP), vital capacity (VC), vital index (VI), Skibinskaya index (SI), level of physical health (LPH), and WAM parameters. Smokers, compared to 11 non-smokers of the same weight, have statistically significantly lower height, strength and SI, Genchi test time, MEP, VC, VI, SI, LPH, and scores of well-being and mood (WAM parameters). However, they have higher HR during exercise, its increase while working, and HR recovery. Excess body weight in smokers leads to hypertension, while long-term smoking in teenagers living in the north of Russia causes physiological decline and physical health deterioration. In some cases, our results (decrease in strength, Genchi test time, VC, VI, increased HR, hypertensive reactions, and health deterioration in smokers) correlate with the data obtained both in our country and abroad.

Key words: adolescents living in the north of Russia, smoking, body mass index, blood circulation parameters, respiratory parameters, level of physical health.

The work is carried out within the research of the Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences FUUU-2022-0063 (registration number 1021051201877-3).

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan J. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) in 2019: a systemic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022; 10 (5): 447–458. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
2. Ely AV, Wetherill RR. Reward and inhibition in obesity cigarette smoking: Neurobiological overlaps and clinical implications. *Physiol Behav.* 2023; 260: 114049. DOI: 10.1016/j.physbeh.2022.114049.
3. Kozhevnikova T.N., Geppe N.A., Osmanov I.M., Gerasimenko N.F., Mashukova N.G., Il'enkova N.A., Malakhov A.B., Chepurnaya M.M., Odinaeva N.D., Savvina N.V. Problema tabakokureniya podrostkov: vchera, segodnya, zavtra [The problem of teenage tobacco smoking: Yesterday, today, tomorrow]. *Pediatriya. Consilium Medicum.* 2021; 2: 101–108 (in Russian).
4. Andreeva N.P., Lezhenina S.V., Rodionov V.A., Petrova T.I. Vliyanie kureniya na funktsional'nye pokazateli dykhaniya u patsientov s bronkhial'noy astmoy i zdorovykh podrostkov i yunoshey [The impact of smoking on functional respiratory parameters in patients with bronchial asthma and healthy adolescents and young men]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016; 2: 44–49 (in Russian).
5. Stulina D.D., Arkhangel'skaya A.N., Pustovalov D.A., Kudentsova S.N., Anishchenko A.P., Rogoznaya E.V., Burdyukova E.V., Osadchenko I.V., Gurevich K.G. Povedencheskie i nepovedencheskie faktory riska u kuryashchey molodezhi i ikh vliyanie na sostoyanie zdorov'ya [Behavioral and nonbehavioral risk factors and their impact on health status in young smokers]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e».* 2016; 1: 101–105 (in Russian).
6. Mel'nikova N.A., Sedova D.G. Sravnitel'naya otsenka pokazateley kardiorespiratornoy sistemy u studentov, priobshchennykh k kureniyu i ne imeyushchikh dannoy privyчки [Comparative assessment of cardiorespiratory parameters in smoking and non-smoking students]. *Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy vestnik «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke».* 2017; 19 (11): 44–49 (in Russian).
7. Kozhevnikova T.N., Grivas I.V., Pomogaev I.V., Malyshev V.S. Vliyanie tabakokureniya na respiratornyuyu funktsiyu u podrostkov [The impact of tobacco smoking on respiratory function in adolescents]. *Doktor.RU.* 2017; 4 (133): 8–13 (in Russian).
8. Solonin Yu.G. Vliyanie sotsial'nykh i prirodno-klimaticheskikh faktorov na zdorov'e podrostkov-severyan [The impact of social and natural-climatic factors on health of adolescents-northerners]. *Zdra-vookhranenie Rossiyskoy Federatsii.* 2012; 5: 28–31 (in Russian).

9. Sokolova L.Yu., Myshkina I.N., Bekenova Zh.A., Manichenko E.Yu., Didenko N.N. Vliyanie aktivnogo i passivnogo kureniya na uroven' arterial'nogo davleniya u podrostkov [The effect of active and passive smoking on blood pressure level in adolescents]. *Medicus*. 2021; 5 (41): 19–26 (in Russian).
10. Ul'yanov D.A., Kolesnikov E.A. Kurenje u podrostkov kak sposob snizheniya massy tela [Smoking in teenagers as a way to reduce body weight]. *Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik*. 2020; 9 (S2): 73–74 (in Russian).
11. Popova G.A., Vlasova O.V., Koval'nogov A.V., Tsirkin V.I. Osobennosti tsentral'noy gemodinamiki i mozgovogo krovotoka u nekuryashchikh i kuryashchikh yunoshey i ikh izmenenie pod vliyaniem vykurivaniya sigarety [Characteristics of central hemodynamics and cerebral blood flow in non-smoking and smoking adolescents and their changes under cigarette smoking]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2008; 3-4: 49–57 (in Russian).
12. Kozhokina O.M., Kolmykova N.M. Zavisimost' urovnya glyukozy v krvi podrostkov ot kureniya [Correlation between blood glucose levels and smoking in adolescents]. *Tsentral'nyy nauchnyy vestnik*. 2018; 3 (15-16): 8–9 (in Russian).
13. Kozhokina O.M., Skladchikova G.V., Kovaleva T.A., Kolmykova M.R., Ryaskin K.A. Deystvie kureniya na sostoyanie pamyati podrostkov [The impact of smoking on the memory of adolescents]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2013; 7: 54–56 (in Russian).
14. Pavlova M.K., Khayretdinova T.B. Vliyanie kureniya na serdechno-sosudistuyu sistemu detey i podrostkov [The impact of smoking on the cardiovascular system of children and adolescents]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2011; 90 (5): 148–153 (in Russian).
15. Skachkova M.A., Nikitina O.V., Chaynikova I.N., Karpova E.G., Abubakirova A.V., Tarasenko N.F. Kurenje kak faktor riska formirovaniya zabolevaniy organov dykhaniya u detey i podrostkov [Smoking as a risk factor for the development of respiratory diseases in children and adolescents]. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik*. 2015; III (2 (10)): 35–38 (in Russian).
16. Mozun R., Ardura-Garcia C., de Jong CCM, Goutaki M., Usemann J., Singer F., Latzin P., Kuehni CE., Moeller A. Cigarette, shisha, and electronic smoking and respiratory symptoms in Swiss children: The LUIS study. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55 (10): 2806–2815. DOI: 10.1002/ppul.24985.
17. Ross K.C., Juliano L.M. Perceived smoking availability differentially affects mood and reaction time. *Addict Behav*. 2015; 45: 234–238. DOI: 10.1016/j.addbeh.2015.02.007.
18. Al-Obaidi S, Al-Sayegh N, Nadar M. Smoking impact on grip strength and fatigue resistance: implications for exercise and hand therapy practice. *J Phys Act Health*. 2014; 11 (5): 1025–1031. DOI: 10.1123/jpah.2011-0357.
19. Alomari M.A., Al-Sheyab N.A., Mokdad A.H. Gender-specific blood pressure and heart rate differences in adolescents smoking cigarettes, watepipes or both. *Subst Use Misuse*. 2020; 55 (2): 296–303. DOI: 10.1080/10826084.2019.1666146.
20. Zhou A, Li X, Song Y, Hu B, Chen Y, Cui P, Li J. Academic performance and peer or parental tobacco use among non-smoking adolescents: influence of smoking interactions in intention to smoke. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20 (2): 1048. DOI: 10.3390/ijerph20021048.

Received December 27, 2023; accepted June 24, 2024.

Information about the author

Solonin Yuriy Grigor'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167892, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: solonin@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2737-9738>.

For citation

Solonin Yu.G. Vliyanie sistematicheskogo kureniya na organizm podrostkov-severyan [Impact of habitual smoking on the organism of adolescents living in the north of Russia]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 3: 78–86. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-78-86 (in Russian).

УДК 612.8.04-159.91

DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-87-97

РОЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНО-МОТИВАЦИОННОГО КОМПОНЕНТА В ДИНАМИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ШКОЛЬНИКОВ

Г.А. Яманова¹, Р.А. Кудрин¹, А.А. Антонова², Н.В. Сибирякова²

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия;

² ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, Россия

Высокий уровень заболеваемости детей и подростков школьного возраста, который фиксируется на протяжении последнего десятилетия в нашей стране, обуславливает необходимость пересмотра причин, механизмов и факторов, способствующих этой тенденции.

Цель – оценить функциональные возможности нервной системы школьников-подростков с учетом тревожности и мотивационного компонента.

Материалы и методы. Исследование проведено среди 424 учащихся средних общеобразовательных школ г. Астрахани в возрасте 10–17 лет. Осуществлен анализ времени простой и сложной зрительно-моторной реакции. Для изучения особенностей черт личности, тревожности и уровня мотивации участников использовались детский вариант опросника Айзенка EPQ, тест школьной тревожности Филлипса, методика диагностики мотивации Спилберг – Андреева.

Результаты. Отмечено значительное снижение показателя уровня функциональных возможностей нервной системы при сравнении с возрастной нормой. Функциональный уровень нервной системы растет с возрастом, при этом его значения у обследованных в 12–13 и 14–15 лет ниже средних возрастных. Выявлено снижение уровня мотивации среди обследованных. Положительное отношение к учению и эффективная мотивация в возрасте 10–11 лет выявлены у 53,6 % учащихся; в 12–13 лет – у 38,6 %; в 14–15 лет – у 30,3 %, в 16–17 лет – у 30 %. Высокий уровень общей тревожности в возрасте 10–11 лет выявлен у 40,9 % детей, в 12–13 лет – у 63,6 %; в 14–15 лет – у 12,8 %, в 16–17 лет – у 6 %.

Выводы. Показатели функциональных возможностей нервной системы в большинстве случаев характеризуются значениями ниже средних. Уровень тревожности значительно снижается с возрастом, что свидетельствует об адекватном влиянии условий обучения на учащихся. Наиболее высокий уровень тревоги, выявленный среди обследованных детей, приходился на возраст 12–13 лет. Мотивация к обучению снижается с возрастом, что, вероятно, обусловлено возрастными изменениями психики и вектора мотивации в подростковом периоде.

Ключевые слова: подростки, уровень функциональных возможностей, тревожность, мотивация, нейротизм.

Введение. Актуальность изучения адаптации детского организма к условиям образовательной среды обусловлена достаточно высоким уровнем заболеваемости среди детей школьного возраста. По данным Федеральной службы государственной статистики, за последние 20 лет общая заболеваемость среди детей в возрасте до 14 лет выросла на 10,3 % (2002 г. – 159 581,2 случая на 100 тыс. населения, 2022 г. – 175 973,3 случая на 100 тыс. населения), при этом стоит отметить неуклонность роста на всем протяжении данного периода [1].

Несмотря на то что первые позиции в структуре заболеваемости продолжают занимать заболевания дыхательной системы, травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних факторов, а также COVID-19, в последние три года обращает на себя внимание рост доли болезней нервной системы [2]. В возрастной группе от 0 до 14 лет за период 2020–2022 гг. рост показателей заболеваемости по группе болезней нервной системы составил 7,8 % (2020 г. – 2876,5 случая на 100 тыс. населения; 2022 г. –

3099,7 на 100 тыс.), в возрасте 15–17 лет – 18,9 % (2020 г. – 3124,5 случая на 100 тыс.; 2022 г. – 3713,7 случая на 100 тыс.) [3, 4].

Учебный процесс, несомненно, является одним из ведущих факторов, влияющих на развитие ребенка в процессе роста. В период школьного обучения, который приходится на возраст 7–17 лет, приоритетными сферами деятельности являются операционно-техническая и мотивационно-потребностная [5]. Ведущим видом деятельности детей в возрасте от 7 до 11 лет является процесс обучения, направленный на овладение универсальными способами действий в системе научных понятий, то же касается и возраста 15–17 лет, однако в этот период обучение предполагает овладение знаниями и умениями в области профессионального самоопределения [6]. Младший подростковый возраст, который приходится на 12–15 лет, характеризуется преобладанием мотивационного компонента в деятельности ребенка, направленностью на усвоение норм социального поведения и межличностного общения. Кризис 15 лет, по Эльконину, обусловлен несоответствием внутренних мотивов подростка и внешних социальных факторов, в т.ч. и института образования.

Ритм жизни современного школьника, высокий уровень информационной, интеллектуальной, сенсорной нагрузки с учетом возрастных особенностей физиологического и психического развития приводит к формированию условий, в которых риск развития нервно-психических отклонений значительно возрастает. Результаты наблюдений многих авторов свидетельствуют о высоком уровне тревожности, эмоциональной лабильности среди российских школьников, что сочетается с высоким уровнем распространенности психоневрологических проявлений, таких как цефалгия, головная боль напряжения, синкопальные состояния, когнитивные нарушения [7–9].

Возрастной особенностью, которую нельзя не учитывать, при изучении реакций детского организма, является эмоциональный тип реагирования личности [5, 10, 11]. Выраженная эмоциональная окраска ответа стресс-системы ребенка на влияние экзогенных фак-

торов определяется формированием функциональных систем с участием лимбическо-ретикулярных структур головного мозга [12].

Как известно, особенностями психоэмоционального стресса являются отсутствие непосредственного влияния экзогенных факторов на гомеостаз, прямая симпатическая активация, индивидуальный характер силы стрессорного воздействия, а также ограничение эффекторного ответа стресс-системы в результате влияния социальных аспектов [13]. Дезинтеграция функциональных систем и механизмов саморегуляции является результатом образования патологической детерминанты, которая формируется под влиянием суммации отрицательных эмоций и вызывает постоянное возбуждение мозга, в основе которого лежат изменения чувствительности лимбико-ретикулярных структур к нейротрансмиттерам и нейропептидам [14]. Особенности наследственно-конституционных свойств церебральных систем и лимбико-ретикулярного комплекса влияют на формирование ответа, а также силу соматических проявлений стресса.

Отдельно необходимо отметить значимость связи эмоционального и поведенческого компонентов в деятельности. Результатом эмоционального напряжения становится изменение поведения и мотивов, побуждающих к деятельности. Характер и сила эмоционального переживания определяется величиной потребности, информационной характеристикой среды, а также характером взаимодействия с объектом [15]. Исследования П.В. Симонова указывают на то, что возбуждение нервного аппарата эмоций тесно связано с мотивом деятельности, результатом целенаправленного поведенческого акта. При этом под воздействием факторов внешней среды у людей с различным уровнем и направленностью мотивации будут формироваться положительное или отрицательное эмоциональное реагирование на ситуацию [16].

Мотивация детей к обучению в школьной среде также характеризуется возрастной динамикой, что не всегда учитывается в организации образовательного процесса. Мотивированная на достижение успеха деятельность ребенка приводит к формированию цели актив-

ности и адекватных потребности функциональных систем [17–21].

Цель исследования. Оценить функциональные возможности нервной системы школьников-подростков в связи с эмоциональным и мотивационным компонентами.

Материалы и методы. Исследование проведено среди 424 учащихся средних общеобразовательных школ (СОШ) г. Астрахани в возрасте 10–17 лет. Было выделено 4 возрастные категории: 10–11 лет ($n=110$), 12–13 лет ($n=112$), 14–15 лет ($n=102$), 16–17 лет ($n=100$).

Функциональные параметры центральной нервной системы (ЦНС) определялись при помощи аппаратно-программного комплекса «Здоровье-экспресс» (модуль «Система контроля уровня стресса»). Проводилась оценка времени простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР). Анализ временных показателей исследуемых параметров проводился с использованием программного обеспечения с результатом данных в виде показателей функционального состояния ЦНС: среднее время реакции (СВР), функциональный уровень системы (ФУС); устойчивость реакции (УР); уровень функциональных возможностей (УФВ).

Для выявления особенностей эмоциональной лабильности, а также склонности к беспокойству и тревожности использовался детский вариант опросника Айзенка EPQ [22]. Анализ результатов проводился по трем шкалам: нейротизм, экстраверсия-интроверсия, корректурная шкала.

Уровень школьной тревожности как один из наиболее наглядных показателей психоэмоционального реагирования определялся с помощью теста школьной тревожности Филлипса [22].

Мотивационный компонент школьников определялся по методике диагностики мотивации учения и эмоционального отношения к учению (модификация А.Д. Андреевой).

Анализ результатов исследования, а также статистическая обработка проводились с помощью программного обеспечения Microsoft Excel (версия 16.68, Microsoft Corporation, США) и пакета статистических программ Statistica (версия 10, TIBCO Software Inc., США). Результаты представлены в формате

относительных показателей и средних величин (M) с учетом ошибки среднего (m). Для определения статистической значимости различий в сравниваемых выборках использовались непарный t -критерий Стьюдента и непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Пороговое значение достигнутого уровня значимости p принято равным 0,05.

Результаты и обсуждение. *Функциональное состояние ЦНС.* Результаты анализа функционального состояния ЦНС учащихся, проведенного на основании определения ПЗМР и СЗМР, продемонстрировали снижение показателей по отношению к средним возрастным значениям (табл. 1). У большинства детей в возрасте 10–11 лет (80 %, $n=88$) устойчивость реакции соответствовала средним возрастным значениям ($2,8–4,8 \text{ с}^{-1}$). Со значениями показателей УР ниже среднего выявлено 15,5 % детей ($n=17$), с низкими – 1,3 % ($n=2$), выше среднего – 2,7 % ($n=3$).

В возрастной категории 12–13 лет УР у большинства обследованных детей (75 %, $n=84$) соответствовала показателям ниже средних (средние возрастные значения – $3,1–5,9 \text{ с}^{-1}$), низкие показатели были выявлены у 6,3 % детей ($n=7$). Средние значения среди детей этого возраста зафиксированы лишь у 16,1 % учащихся ($n=18$), выше среднего – у 2,7 % ($n=3$), высоких значений выявлено не было.

В группе учащихся 14–15 лет средние показатели также были выявлены лишь у 17,6 % ($n=18$) ($p=0,24$), большинство детей (68,6 %, $n=70$) имели значения ниже средних, низкие значения зафиксированы у 9,8 % ($n=10$). Показатели значений выше среднего уровня отмечались у 3,9 % ($n=4$), высоких значений в данной возрастной категории также зафиксировано не было.

В возрасте 16–17 лет было выявлено примерно одинаковое количество детей со средними (40 %, $n=40$) значениями УР и значениями ниже средних (42 %, $n=42$), низкий уровень выявлен у 3 % ($n=3$). При этом количество детей с уровнем выше среднего было больше, чем в других возрастных категориях, – 15 % ($n=15$), и эти различия были статистически значимыми ($p=0,042$).

Кроме того, отмечается статистически значимое увеличение усредненного показателя УР на $0,6 \text{ с}^{-1}$ ($p=0,047$) при сравнении возрастных категорий 10–11 и 16–17 лет.

Таблица 1
Table 1Оценка уровня функционального состояния ЦНС учеников СОШ
Assessment of CNS functional state in secondary school students

Показатель Parameter		Возраст Age			
		10–11 лет 10–11 years old (n=110)	12–13 лет 12–13 years old (n=112)	14–15 лет 14–15 years old (n=102)	16–17 лет 16–17 years old (n=100)
ПЗМР SVMR	УФВ, с ⁻² LF, s ⁻²	12,5±2,3	13,3±8,5	15,5±4,3	21,3±5,2*
	УР, с ⁻¹ RS, s ⁻¹	3,0±0,8	2,8±1,7	3,0±0,6	3,6±0,9*
	ФУС, с ⁻² SFL, s ⁻²	63,5±15,5	61,2±28,8	75,6±10,3	92,3±11,3*
СЗМР CVMR	СВР, мс ART, ms	352,6±31,6	285,4±32,5	258,2±39,2	219,5±35,4*
	Ошибка, шт. Errors, numbers	≤2	≤2	0	0

Примечание. * p<0,05 при сравнении показателей детей во возрасте 10–11 лет и 16–17 лет.

Note. LF – level of functionality; RS – response stability; SFL – system functional level; ART – average reaction time; SVMR – simple visual-motor response; CVMR – complex visual-motor response; * p < 0.05 – the difference is significant when comparing parameters for secondary school students aged 10–11 with those aged 16–17.

Значения ФУС большинства учащихся (74,5 %, n=82) в возрасте 10–11 лет соответствовало средним возрастным (60,4–92,8 с⁻²). В то же время 20 % (n=22) учащихся характеризовалось значениями ниже средних, 2,7 % (n=3) – низкими. Значения выше средних имели 2,7 % (n=3) учащихся, высокие выявлены не были.

В возрасте 12–13 лет количество учащихся со средним и ниже среднего значением ФУС оказалось примерно одинаковым (39,3 %, n=44 и 35,7 %, n=40 соответственно) (p=0,48). Кроме того, в этой возрастной категории выявлена значительная доля учащихся с низким уровнем – 21,4 % (n=24). Высокие значения ФУС у детей в возрасте 12–13 лет не зафиксированы, значения выше среднего отмечены у 3,6 % (n=4).

Аналогичное распределение количества учащихся по показателю ФУС наблюдалось в возрастной категории 14–15 лет. Средний уровень выявлен у 39,2 % (n=40) учащихся, ниже среднего – у 40,2 % (n=41). В то же время низкий

уровень ФУС отмечен у меньшего количества учащихся по сравнению с группой 12–13 лет – 11,8 % (n=12) (p=0,046). Значения показателя выше среднего выявлены у 8,8 % (n=9).

В возрастной категории 16–17 лет также преобладали значения среднего и ниже среднего уровней: у 64 % (n=64) и 29 % (n=29) соответственно. Низкий уровень выявлен только у 2 % (n=2), что статистически значимо меньше по сравнению с возрастными категориями 12–13 и 14–15 лет (p=0,031). Значения выше среднего выявлены примерно с той же частотой, как и в других возрастных категориях, – у 5 % (n=5) (p=0,21).

УФВ во всех возрастных категориях характеризуется сниженными значениями по сравнению со средневозрастными (10–11 лет – 14,1–26,1 с⁻², 12–13 лет – 16,4–35,5 с⁻², 14–15 лет – 20,1–41,5 с⁻², 16–17 лет – 20,0–46,0 с⁻²). Однако выявлен рост функциональной активности нервной системы и, соответственно, ее адаптационных возможностей с возрастом (рис. 1).

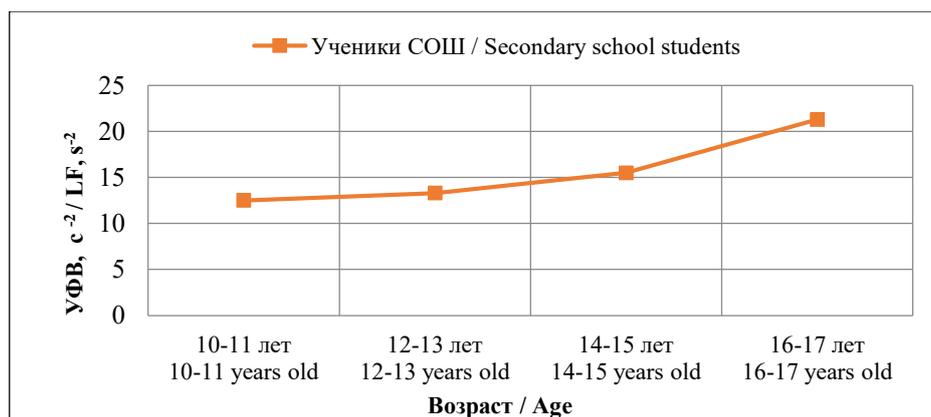


Рис. 1. Уровень функциональных возможностей центральной нервной школьников

Fig. 1. CNS functional level in secondary school students

Эмоциональный компонент и уровень мотивации учеников СОШ. Уровень эмоциональной неустойчивости определялся в нашем исследовании по уровню нейротизма. Полу-

ченные результаты свидетельствуют о наибольшей распространенности высокого и повышенного уровня среди детей 12–13 и 14–15 лет (рис. 2).

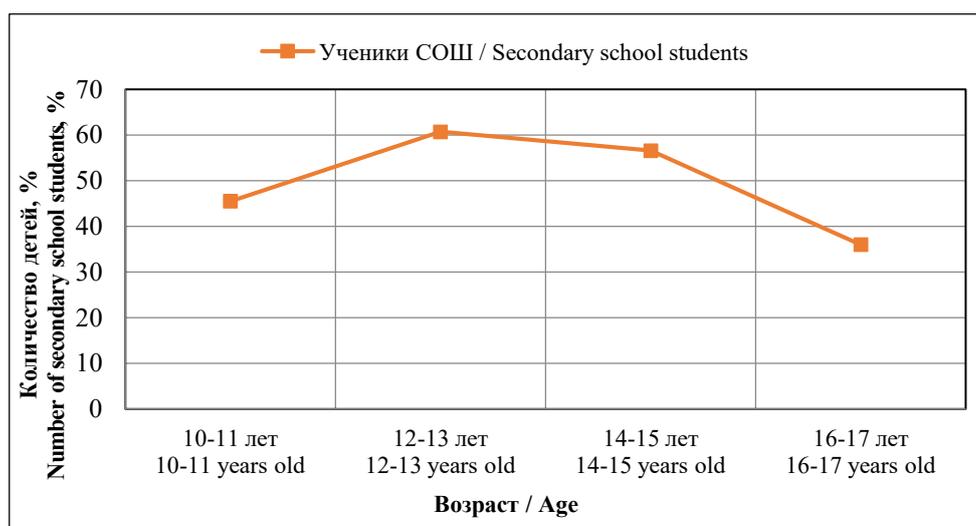


Рис. 2. Количество школьников с высоким уровнем нейротизма

Fig. 2. Number of secondary school students with high levels of neuroticism

Почти у половины (45,5 %, n=50) учеников в возрасте 10–11 лет выявлен высокий уровень нейротизма, средний определен у трети учащихся (32,7 %, n=36), низкий – у 21,8 % (n=24). В возрастной категории 12–13 лет также преобладали дети с высоким (59,8 %, n=67) ($p=0,26$) и средним (34,8 %, n=39) ($p=0,46$) уровнями. Однако среди этой категории учащихся также выявлены дети с низким (4,5 %, n=5) и очень высоким уровнями (0,9 %,

n=1). В возрастной группе 14–15 лет отмечено статистически значимо большее количество детей с низким уровнем нейротизма по сравнению с детьми 12–13 лет – 15,7 % (n=16) ($p=0,045$). В то же время высокий уровень данного показателя остается стабильно распространенным и выявлен у 56,6 % детей (n=57). Средний уровень нейротизма выявлен у 28,4 % школьников (n=29). В группе 16–17 лет отмечается снижение количества детей с высоким

уровнем нейротизма (36 %, n=36), однако различия статистически незначимы ($p=0,2$); средний уровень выявлен у 44 % (n=44) ($p=0,34$), низкий – у 20 % (n=20) ($p=0,15$).

Согласно методике диагностики мотивации учения и эмоционального отношения к учению (модификация А.Д. Андреевой) выделяются следующие уровни мотивационной активности:

1 уровень – продуктивная активность со значительным преобладанием познавательной мотивации к обучению и позитивным отношением к нему;

2 уровень – положительное отношение к учению и эффективная мотивация;

3 уровень – средний уровень с несколько сниженной мотивацией к познанию;

4 уровень – «школьная скука» и негативное отношение к учебе.

Распределение количества школьников с различным уровнем мотивационной активности в зависимости от возраста наглядно представлено на рис. 3. Отмечается явное снижение познавательной и эффективной мотивации с возрастом.

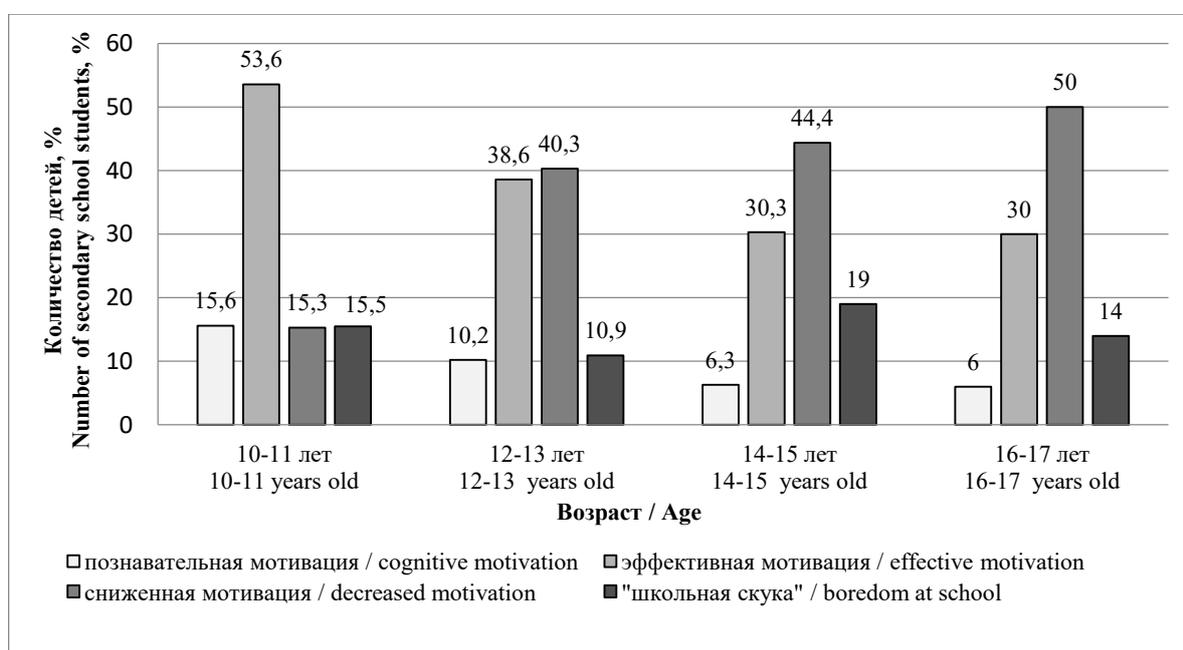


Рис. 3. Уровень мотивации школьников

Fig. 3. Level of motivation of schoolchildren

Результаты исследования школьной тревожности продемонстрировали высокий уровень почти у половины детей – 40,9 % (n=45), повышенный – у 11,8 % (n=13). Среди школьников возрастной категории 12–13 лет отмечено наибольшее число детей с высоким (63,6 %, n=59) и повышенным уровнями тревожности (22,7 %, n=25), при этом различия по сравнению с категорией 10–11 лет были статистически значимыми ($p=0,042$). В возрастных категориях 14–15 и 16–17 лет преобладали школьники с уровнем тревоги,

не превышающим норму (61,7 % и 79 % соответственно). В группе 14–15 лет в состоянии повышенной тревожности находились 25,5 % (n=25) учащихся, в состоянии высокой тревожности – 12,7 % (n=8). Среди школьников 16–17 лет в состоянии повышенной тревожности находились 15 % учащихся (n=15), в состоянии высокой тревожности – 6 % (n=6).

Структура наиболее значимых факторов школьной тревожности среди обследованных детей представлена в табл. 2.

Таблица 2
Table 2Структура факторов школьной тревожности учеников СОШ, %
Structure of school anxiety factors in secondary school students, %

Фактор Factor	10–11 лет 10–11 years old	12–13 лет 12–13 years old	14–15 лет 14–15 years old	16–17 лет 16–17 years old
Страх проверки знаний Test anxiety	51,9	50	15,7	9,4
Страх отношения с учителями Student-teacher relationship anxiety	28,8	38,4	5,1	4,1
Страх не соответствовать ожиданиям окружающих Fear of disappointing others	69,2	38,4	35,8	33,6
Социальный стресс Social stress	19,2	28,8	17,9	24,1
Фрустрация потребности в достижении успеха Frustration of achievement need	7,5	8,6	7,7	36,5
Страх самовыражения Fear of self-expression	5,3	7,2	30,8	35,7

Анализ взаимосвязи между функциональными показателями центральной нервной системы и психофизиологическими особенностями исследуемой группы выявил обратную корреляционную связь средней силы ($r=-0,84$) между УФВ и количеством детей с высоким уровнем тревожности в разных возрастных группах. Также существует прямая корреляционная связь слабой силы между уровнем тревоги и мотивации ($r=0,33$), что скорее всего обусловлено страхом не оправдать ожидания.

Заключение. Проведенное исследование наглядно демонстрирует динамику показателей функциональных возможностей нервной системы в подростковый период школьников. Отмечено, что функциональные возможности ЦНС обследованных школьников в преобладающем большинстве характеризуются значениями ниже средних возрастных, что наиболее характерно для детей в возрасте 12–13 и 14–15 лет. Несмотря на это в динамике выявлен значительный и быстрый рост уровня функциональных возможностей нервной си-

стемы, что свидетельствует об успешной адаптации к условиям образовательной среды.

Аналогичное снижение уровня тревожности среди обследованных свидетельствует о адекватном влиянии условий обучения на учащихся, что способствует росту их функциональных резервов. Динамика уровня нейротизма повторяет изменения функциональных возможностей нервной системы – рост количества детей с высоким уровнем нейротизма характерен для возраста 12–15 лет. При этом наиболее высокий уровень тревоги, выявленный среди обследованных детей, также приходился на возраст 12–13 лет. Наиболее частой причиной являлся страх не оправдать ожидания, что указывает на высокую значимость в формировании повышенной тревожности не только образовательного учреждения, но и семьи. Уровень мотивации к обучению школьников явно снижается с возрастом, что, вероятно, обусловлено возрастными изменениями психики и вектора мотивации в подростковом возрасте.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кудрин Р.А., Антонова А.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Яманова Г.А., Антонова А.А., Сибирякова Н.В.

Анализ и интерпретация данных: Яманова Г.А., Кудрин Р.А., Антонова А.А.

Написание и редактирование текста: Яманова Г.А., Кудрин Р.А.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 18.11.2023).
2. Касимовская Н.А. Сравнительная характеристика заболеваемости выпускников школ и студентов медицинских вузов. Социальные аспекты здоровья населения. 2020; 66 (2): 5. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1149/30/lang,ru/> (дата обращения: 18.11.2023). DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-2-5.
3. Российский статистический ежегодник. 2023. М.; 2023. 701.
4. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13964> (дата обращения: 18.11.2023).
5. Эльконин Д.Б. Психическое развитие в детских возрастах: избранные психологические труды. 2-е изд., стереотип. НПО МОДЭК, 1997. 416.
6. Складорова Т.В., Янушкявичене О.Л. Возрастная педагогика и психология: учебное пособие для студентов педагогических вузов. М.: Покров, 2004. 143.
7. Четверик О.Н., Тарасова О.Л., Казин Э.М. Особенности психофизиологической адаптации пятиклассников к различным режимам учебного процесса. Психология. Психофизиология. 2019; 12 (2): 89–97. DOI: 10.14529/jpps190208.
8. Макарова В.В., Зорина И.Г. Невротические расстройства и расстройства поведения современных школьников. Непрерывное медицинское образование и наука. 2022; 17 (2): 20–26.
9. Дранкина О.М., Федин А.И., Дорофеева О.А., Медведев В.Э., Карева Е.Н., Джисоева О.Н., Кузлин С.Г., Соловьева Э.Ю., Абдулганиева Д.И., Ким З.Ф., Григорович М.С., Шапошник И.И., Корягина Н.А., Середенин С.Б. Влияние психосоциальных факторов риска на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (5): 64–70.
10. Митина Г.В., Нугаева А.Н., Шурухина Г.А. Психология эмоций и мотивации: учебно-методическое пособие. Уфа. 2020. 110.
11. Борискин М.Л., Улесикова И.В., Шатыр Ю.А. Мулик И.Г., Булатецкий С.В., Мулик А.Б. Возрастные и гендерные особенности предрасположенности человека к рискованному поведению. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2018; 6 (4 (23)): 741–756.
12. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные основы эмоционального стресса. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 112.
13. Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Стресс (общий адаптационный синдром): лекция. Байкальский медицинский журнал. 2022; 1 (1): 70–80. DOI: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-70-80.
14. Бердников Д.В., Бобынцев И.И., Апчел В.Я. Саморегуляция как основа взаимодействия человека со средой. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014; 4 (48): 228–234.
15. Hogeveen J., Salvi C., Grafman J. Emotional Intelligence: Lessons from Lesions. Trends Neurosci. 2016; 39 (10): 694–705. DOI: 10.1016/j.tins.2016.08.007.
16. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. СПб.: Питер. 2021. 288.
17. Боброва К.В. Мотивация достижения успеха у подростков. Народное образование. 2019; 2 (1473): 208–211.
18. Рамазанова Э.А., Абдулатипова Э.А. Формирование у младших школьников позитивной мотивации к учебной деятельности как условие социальной адаптации. Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Психолого-педагогические науки. 2018; 12 (2): 87–92.
19. Валиуллина Е.В. Потребность в достижении успеха и эмоциональность личности. Концепт. 2019; 9.
20. Дерипаска Е.И., Маршшин С.В. Мотивация подростков, обучающихся в общеобразовательной школе. Философия образования и проблемные пространства детства: сборник научных трудов на

основе материалов XXVIII Международной конференции к 225-летию РГПУ им. А.И. Герцена. 13–15 апреля 2022 г. Санкт-Петербург; 2022: 162–167.

21. *Заусенко И.В., Озерова Е.В.* Связь тревожности и мотивации к обучению у студентов. Педагогическое образование в России. 2019; 5: 90–96.
22. *Райгородский Д.Я.* Практическая психодиагностика М.: Бахрах-М; 2011. 627.

Поступила в редакцию 21.12.2023; принята 25.02.2024.

Авторский коллектив

Яманова Галина Александровна – ассистент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400066, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; e-mail: galina_262@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2362-8979>.

Кудрин Родион Александрович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, доцент, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400066, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; e-mail: rodion.kudrin76@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0022-6742>.

Антонова Алёна Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, доцент, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; e-mail: fduesn-2010@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>.

Сибирякова Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, доцент, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, e-mail: natasha_ru1478@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8344-6408>.

Образец цитирования

Яманова Г.А., Кудрин Р.А., Антонова А.А., Сибирякова Н.В. Роль эмоционально-мотивационного компонента в динамике функциональных возможностей нервной системы у школьников. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 87–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-87-97.

ROLE OF THE EMOTIONAL-MOTIVATIONAL COMPONENT IN THE DYNAMICS OF CNS FUNCTIONAL CAPACITY IN SECONDARY SCHOOL STUDENTS

G.A. Yamanova¹, R.A. Kudrin¹, A.A. Antonova², N.V. Sibiryakova²

¹ Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia;

² Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

The main clinical syndromes of chronic cerebral ischemia (CCI) are impaired gait and balance disorders, High morbidity level among school children, which has been recorded over the past decade in our country, necessitates a review of the contributing causes, mechanisms and factors.

Objective. The purpose of the study is to assess CNS functional capacity in secondary school students taking into account anxiety and the motivational component.

Materials and Methods. The study enrolled 424 secondary school students aged 10–17, living in Astrakhan. Simple and complex visual-motor reaction test was carried out. To study personality traits, anxiety and motivation levels of the participants, the authors used Junior Eysenck Personality Questionnaire (JEPQ), School Anxiety Test (Phillips Test), and Spielberg-Andreeva motivation questionnaire.

Results. A significant decrease in the level of CNS functional capacity was noted when compared with the age norm. CNS functional level increases with age, while its values in the examined 12–13 and 14–15 year-old participants are below the average age ones. A decrease in the motivation level was revealed among the trial subjects. A positive attitude towards learning and effective motivation was revealed in 53.6 % of secondary school students aged 10–11; 38,6 % aged 12–13; 30,3 % aged 14–15 and 30 % aged 16–17. A

high level of general anxiety was revealed in 40.9 % of secondary school students aged 10–11; 63.6 % aged 12–13; 12.8 % aged 14–15 and 6 % aged 16–17.

Conclusion. The parameters of CNS functional capacity in most cases are characterized by below average values. The anxiety level significantly decreases with age, which indicates an adequate influence of learning environment on students. The highest anxiety level was revealed in the trial subjects aged 12–13. Motivation for learning decreases with age, which is probably due to psychological and motivational age-related changes in adolescence.

Key words: adolescents, functional capacity level, anxiety, motivation, neuroticism.

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

Author contributions

Research concept and design: Kudrin R.A., Antonova A.A.

Literature search, participation in research, data processing: Yamanova G.A., Antonova A.A., Sibiryakova N.V.

Data analysis and interpretation: Yamanova G.A., Kudrin R.A., Antonova A.A.

Text writing and editing: Yamanova G.A. Kudrin R.A.

References

1. *Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki* [Federal State Statistics Service] Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (accessed: November 18, 2023) (in Russian).
2. Kasimovskaya N.A. Sravnitel'naya kharakteristika zaboлеваemosti vypusknikov shkol i studentov meditsinskikh vuzov [Comparative analysis of morbidity among school graduates and medical students]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2020; 66 (2): 5. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1149/30/lang,ru> (accessed: November 18, 2023). DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-2-5 (in Russian).
3. *Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik* [Russian statistical yearbook]. 2023. Moscow; 2023. 701 (in Russian).
4. *Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki* [Federal State Statistics Service]. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13964> (accessed: November 18, 2023) (in Russian).
5. El'konin D.B. *Psikhicheskoe razvitiye v detskikh vozrastakh: izbrannye psikhologicheskie trudy* [Mental development in childhood: Selected psychological works]. 2-e izd., stereotip. NPO MODEK, 1997. 416 (in Russian).
6. Sklyarova T.V., Yanushkyavichene O.L. *Vozrastnaya pedagogika i psikhologiya: uchebnoe posobie dlya studentov pedagogicheskikh vuzov* [Age-related pedagogy and psychology: Workbook for students of pedagogical universities]. Moscow: Pokrov, 2004. 143 (in Russian).
7. Chetverik O.N., Tarasova O.L., Kazin E.M. Osobennosti psikhofiziologicheskoi adaptatsii pyatiklassnikov k razlichnym rezhimam uchebnogo protsessa [Features of psychophysiological adaptation to studying at different modes of educational activity in 5-grade pupils]. *Psikhologiya. Psikhofiziologiya*. 2019; 12 (2): 89–97. DOI: 10.14529/jpps190208 (in Russian).
8. Makarova V.V., Zorina I.G. Nevroticheskie rasstroystva i rasstroystva povedeniya sovremennykh shkol'nikov [Neurotic and behavioral disorders in schoolchildren]. *Nepreryvnoe meditsinskoe obrazovanie i nauka*. 2022; 17 (2): 20–26 (in Russian).
9. Drapkina O.M., Fedin A.I., Dorofeeva O.A., Medvedev V.E., Kareva E.N., Dzhioeva O.N., Kuklin S.G., Solov'eva E.Yu., Abdulganieva D.I., Kim Z.F., Grigorovich M.S., Shaposhnik I.I., Koryagina N.A., Seredenin S.B. Vliyaniye psikhosotsial'nykh faktorov riska na techeniye i prognoz serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Influence of psychosocial risk factors on the course and prognosis of cardiovascular diseases]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2022; 21 (5): 64–70 (in Russian).
10. Mitina G.V., Nugaeva A.N., Shurukhina G.A. *Psikhologiya emotsiy i motivatsii: uchebno-metodicheskoe posobie* [Psychology of emotions and motivation: Educational and methodological manual]. Ufa. 2020. 110 (in Russian).
11. Boriskin M.L., Ulesikova I.V., Shatyr Yu.A., Mulik I.G., Bulatetskiy S.V., Mulik A.B. Vozrastnye i gendernye osobennosti predispozitsionnosti cheloveka k riskovannomu povedeniyu [Age and gender peculiarities of human predisposition to risky behavior]. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'e, adaptatsiya, razvitiye*. 2018; 6 (4 (23)): 741–756 (in Russian).
12. Sudakov K.V., Umryukhin P.E. *Sistemnye osnovy emotsional'nogo stressa* [Systemic bases of emotional stress]. Moscow: GEOTAR-Media. 2010. 112 (in Russian).

13. Gutsol L.O., Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N., Seminskiy I.Zh. Stress (obshchiy adaptatsionnyy sindrom): lektsiya [Stress (general adaptation syndrome): Lecture]. *Baykal'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2022; 1 (1): 70–80. DOI: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-70-80 (in Russian).
14. Berdnikov D.V., Bobyntsev I.I., Apchel V.Ya. Samoregulyatsiya kak osnova vzaimodeystviya cheloveka so sredoy [Self-regulation as basis man-environment interrelation]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2014; 4 (48): 228–234 (in Russian).
15. Hogeveen J., Salvi C., Grafman J. Emotional Intelligence: Lessons from Lesions. *Trends Neurosci*. 2016; 39 (10): 694–705. DOI: 10.1016/j.tins.2016.08.007.
16. Simonov P.V. *Emotsional'nyy mozg* [Emotional brain]. St. Petersburg: Piter. 2021. 288 (in Russian).
17. Bobrova K.V. Motivatsiya dostizheniya uspekha u podrostkov [Motivation for achieving success in adolescents]. *Narodnoe obrazovanie*. 2019; 2 (1473): 208–211 (in Russian).
18. Ramazanova E.A., Abdulatipova E.A. Formirovanie u mladshikh shkol'nikov pozitivnoy motivatsii k uchebnoy deyatel'nosti kak uslovie sotsial'noy adaptatsii [Formation of positive motivation for educational activities in primary school students as a condition for social adaptation]. *Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Psikhologo-pedagogicheskie nauki*. 2018; 12 (2): 87–92 (in Russian).
19. Valiullina E.V. Potrebnost' v dostizhenii uspekha i emotsional'nost' lichnosti [The need for success and emotionalism of a person]. *Kontsept*. 2019; 9 (in Russian).
20. Deripaska E.I., Marishin S.V. Motivatsiya podrostkov, obuchayushchikhsya v obshcheobrazovatel'noy shkole [Motivation of adolescents studying in a comprehensive school]. *Filosofiya obrazovaniya i problemnye prostranstva detstva: sbornik nauchnykh trudov na osnove materialov XXVIII Mezhdunarodnoy konferentsii k 225-letiyu RGPU im. A.I. Gertsena. 13-15 aprelya 2022* [Philosophy of education and problem spaces of childhood: Proceedings of the 28th International Conference devoted to 225th anniversary of Herzen State Pedagogical University of Russia. April 13-15, 2022]. St. Petersburg; 2022: 162–167 (in Russian).
21. Zausenko I.V., Ozerova E.V. Svyaz' trevozhnosti i motivatsii k obucheniyu u studentov [The relationship of anxiety and motivation to learning in students]. *Pedagogicheskoe obrazovanie v Rossii*. 2019; 5: 90–96 (in Russian).
22. Raygorodskiy D.Ya. *Prakticheskaya psikhodiagnostika* [Practical psychodiagnostics]. Moscow: Bakhrakh-M; 2011. 627 (in Russian).

Received December 21, 2023; accepted February 25, 2024.

Information about the authors

Yamanova Galina Aleksandrovna, Teaching Assistant, Chair of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 400066, Russia, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1; e-mail: galina_262@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2362-8979>.

Kudrin Rodion Aleksandrovich, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Associate Professor, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 400066, Russia, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1; e-mail: rodion.kudrin76@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0022-6742>.

Antonova Alena Anatol'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya St., 121; e-mail: fduecn-2010@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>.

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: natasha_ru1478@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8344-6408>.

For citation

Yamanova G.A., Kudrin R.A., Antonova A.A., Sibiryakova N.V. Rol' emotsional'no-motivatsionnogo komponenta v dinamike funktsional'nykh vozmozhnostey nervnoy sistemy u shkol'nikov [Role of the emotional-motivational component in the dynamics of CNS functional capacity in secondary school students]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 3: 87–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-87-97 (in Russian).

УДК 615.849.12

DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-98-106

ОЦЕНКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В МОДЕЛИ ЛУЧЕВОГО ГЕПАТИТА

Г.А. Демьяшкин, В.А. Якименко, М.А. Вадюхин, Д.И. Угурчиева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, г. Москва, Россия

Воздействие ионизирующего излучения при лечении злокачественных новообразований печени вызывает радиационно-индуцированную гибель гепатоцитов с развитием лучевого гепатита. Потенциальным радиопротектором печени в условиях облучения электронами может быть аскорбиновая кислота.

Цель. Иммуногистохимическая оценка уровней экспрессии IL-1 β , IL-6, IL-10 после введения аскорбиновой кислоты в модели лучевого гепатита.

Материалы и методы. Крысы породы «Вистар» (n=40) были поделены на четыре группы: I – контрольная (n=10); II (n=10) – облучение электронами в дозе 30 Гр; III (n=10) – введение аскорбиновой кислоты перед облучением электронами; IV (n=10) – введение аскорбиновой кислоты. Через неделю после последней фракции животных выводили из эксперимента, а фрагменты печени исследовали морфологически, иммуногистохимически и методом ELISA (IL-1 β , IL-6, IL-10). Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса с апостериорным критерием Данна, множественные сравнения проводили при помощи U-теста Манна – Уитни.

Результаты. Облучение электронами привело к резкому увеличению экспрессии факторов воспаления и цитокиновому дисбалансу с преобладанием провоспалительных маркеров (IL-1 β , IL-6) над противовоспалительным (IL-10). В группе предлучевого введения аскорбиновой кислоты уровни интерлейкинов также превышали контрольные значения, однако баланс про- и противовоспалительных факторов был частично сохранен.

Выводы. Через неделю после воздействия локального облучения электронами в суммарной дозе 30 Гр происходит развитие признаков лучевого гепатита. В печени выявлено статистически значимое увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов. В то же время предлучевое введение аскорбиновой кислоты обеспечивает частичную радиопroteкцию здоровых гепатоцитов, а также восстановление цитокинового баланса и уменьшение клеточной воспалительной инфильтрации.

Ключевые слова: электроны, печень, цитокины, радиопротектор, иммуногистохимия.

Введение. Воздействие ионизирующего излучения при лечении злокачественных новообразований печени и/или органов брюшной полости вызывает радиационно-индуцированную гибель интактных гепатоцитов, попадающих в зону облучения [1]. В некоторых случаях это приводит к развитию признаков лучевого гепатита с исходом в острую печеночную недостаточность [2]. Нарушение функций печени в половине случаев происходит уже при дозе 43 Гр при γ -облучении, а при дозе 60 Гр авторы наблюдали увеличение риска летального исхода в результате декомпенсации печеночной недостаточности более чем в 70 % случаев [3].

В единичных работах показано, что воздействие X-лучей в суммарной дозе 12 Гр сопровождается вакуолизацией гепатоцитов и воспалением, а также гибелью 20 % животных [4].

В другом исследовании было показано развитие радиационно-индуцированного фиброза печени уже спустя две недели после однократного воздействия ионизирующего излучения в дозе 20 Гр [5].

Однако не смотря на множественные данные о радиационно-индуцированном поражении печени в ответ на воздействие X- и γ -лучей актуальным остается проведение исследований постлучевых осложнений электронотерапии, которая оказывает более «щадящее»

влияние на здоровые ткани, при этом сохраняя высокую эффективность в отношении атипичных клеток [6]. В связи с этим интерес представляет исследование маркеров воспалительной реакции в печени при облучении электронами с целью оценки степени лучевого гепатита.

Известно, что в ответ на γ -облучение печени образуется цитокиновый дисбаланс с преобладанием провоспалительных цитокинов [7], в то время как другие исследователи указывают на увеличение активности противовоспалительного IL-10 [8]. Учитывая противоречивость данных в научных работах, а также отсутствие исследований, посвященных изучению постлучевых эффектов электронотерапии в печени, необходимо проведение иммунофенотипической оценки воспалительной реакции.

Не менее важным представляется экспериментальная апробация методов защиты здоровых тканей от ионизирующего излучения. Среди потенциальных радиопротективных средств наиболее перспективными являются препараты из группы антиоксидантов, к которым относится аскорбиновая кислота [9]. Ее способность связывать свободные радикалы и индуцировать эндогенную систему антиоксидантной защиты была доказана в экспериментах на многих органах [10]. На основании этого мы ожидаем позитивные результаты ее применения при оксидативном стрессе, развивающемся в ответ на воздействие электронами.

Результаты данного исследования могут послужить основой для внедрения предлучевого введения аскорбиновой кислоты в клиническую практику при назначении электронотерапии пациентам с злокачественными новообразованиями органов брюшной полости с целью протекции здоровых гепатоцитов, попадающих в зону облучения.

Цель исследования. Иммуногистохимическая оценка уровней экспрессии IL-1 β , IL-6, IL-10 после введения аскорбиновой кислоты в модели лучевого гепатита.

Материалы и методы. Самцы крыс породы «Вистар» (*Rattus Wistar*, возраст 8–9 нед.; вес 220 \pm 20 г; n=40) были поделены на четыре экспериментальные группы:

I (n=10) – введение 0,9 % раствора NaCl (контрольная);

II (n=10) – фракционное локальное облучение электронами в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр;

III (n=10) – интраперитонеальное введение аскорбиновой кислоты в дозе 50 мг/кг за 1 ч до локального облучения электронами в СОД 30 Гр;

IV (n=10) – интраперитонеальное введение аскорбиновой кислоты в дозе 50 мг/кг.

Локальное облучение электронами животных проводили на линейном акселераторе NOVAC-11. Животных всех групп выводили из эксперимента путем введения высоких доз анестетика через неделю после последней фракции. Все манипуляции выполняли согласно Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (ЕЭС, Страсбург, 1985) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

ELISA. Образцы печени взвешивали и добавляли физиологический раствор в пропорции 1:1. Затем готовили гомогенат в условиях охлаждающей водяной бани, который центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 мин, а супернатант забирали для дальнейшего исследования. Количественный анализ экспрессии цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10 проводили с использованием коммерческих наборов ELISA (Cloud-Clone Corp., США).

Гистологическое исследование. Фрагменты печени фиксировали в растворе забуференного формалина, после проводки в автоматическом режиме заливали в парафиновые блоки, готовили серийные срезы (толщиной 2 мкм), депарафинировали, дегидратировали и окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические микропрепараты изучали под микроскопом Leica DM2000 с микрофото съемкой. Оценивали степень повреждения печени по стандартным критериям в соответствии с адаптированной балльной шкалой Histologic Activity Index (HAI) [11].

Иммуногистохимическое исследование. В качестве первичных использовали поликлональные антитела к интерлейкину-1 β (IL-1 β ; ThermoFisher, 1:100, США), интерлейкину-6

(IL-6; ThermoFisher, 1:100, США), интерлейкину-10 (IL-10; ThermoFisher, 1:100, США). Для определения вторичных антител использовались универсальная двухкомпонентная система детекции HiDef Detection™ HRP Polymer system, (Cell Marque, США), анти-IGG мыши/кролика, пероксидаза хрена (HRP) и субстрат DAB. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Иммуногистохимический анализ проводили в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении $\times 400$.

Статистическая обработка. Полученные в результате подсчета данные обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 12 for Windows (IBM Analytics, США). Данные выражены как среднее значение и стандартная ошибка. Для оценки нор-

мальности распределения использовали критерий Шапиро – Уилка. При сравнении исследуемых групп при распределении, отличном от нормального, применяли критерий Краскела – Уоллиса с апостериорным критерием Данна. Множественные сравнения проводили при помощи U-теста Манна – Уитни. Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты. При гистологическом исследовании фрагментов печени контрольной группы наблюдали четко определяющиеся печеночные балки, состоящие из гепатоцитов полигональной формы с крупным ядром в центре клетки (0 баллов по HAI) (рис. 1А). Аналогичную морфологическую картину наблюдали в необлученной группе, которой вводили аскорбиновую кислоту.

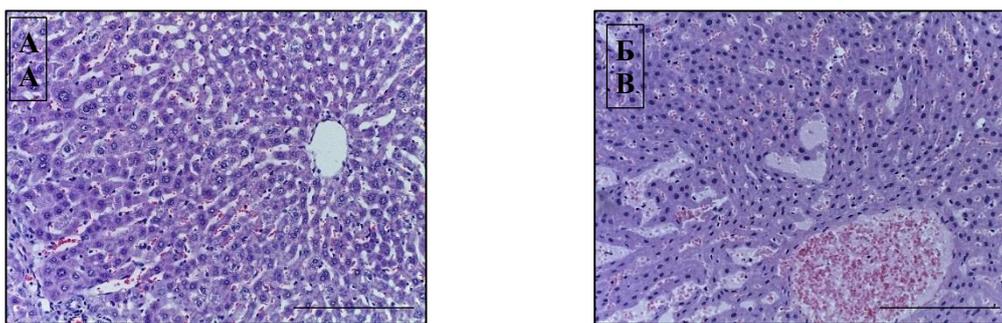
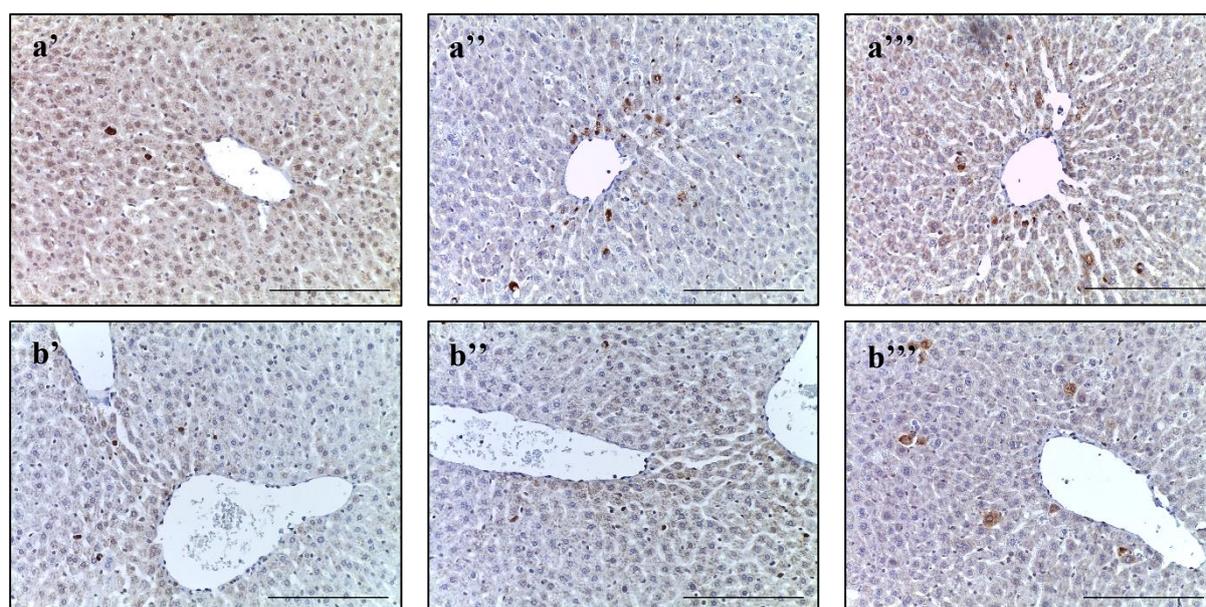


Рис. 1. Печень контрольной (А) и облученной (Б) групп. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 400$, отрезок – 50 мкм

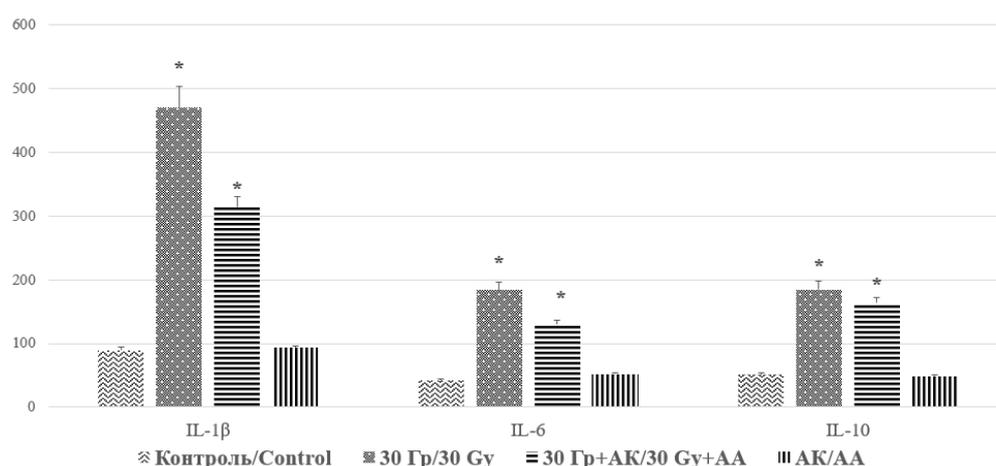
Fig. 1. Liver of control (A) and irradiated (B) groups. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$, segment – 50 μm

Облучение электронами в суммарной дозе 30 Гр приводило к нарушению гистоархитектоники печени и развитию признаков гепатита (9 баллов по HAI): фокальная атрофия печеночных долек, баллонная дистрофия гепатоцитов, фокальный некроз, умеренная клеточная инфильтрация портальных трактов, расширение синусоидов, кровоизлияния в перисинусоидном пространстве, гиперплазия клеток Купфера (рис. 1Б). При предлучевом введении аскорбиновой кислоты отмечали менее выраженные признаки лучевого гепатита (4 балла по HAI) со слабой степенью атрофии печеночных долек, вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов, воспалительной инфильтрации портальных трактов.

При иммуногистохимическом исследовании печени крыс II группы после воздействия электронами в суммарной дозе 30 Гр обнаружили увеличение количества окрашенных на цитокины клеток по сравнению с контролем. В большинстве образцов (92 %) количество IL-1 β - и IL-6-позитивных клеток преобладало над числом IL-10-клеток. При этом иммунные клетки располагались преимущественно периваскулярно: в интерстициальной ткани и перисинусоидном пространстве (зона III) (рис. 2А). Выявленный дисбаланс цитокиновой системы подтвержден результатами количественного анализа гомогената печени методом ELISA (рис. 2Б).



A / A



Б / В

Рис. 2. А – печень крыс контрольной группы (а, б), облученной группы (а', б') и группы предлучевого введения аскорбиновой кислоты (а'', б''). Иммуногистохимические реакции с антителами к IL-1 (а–а''') и IL-10 (б–б'''), $\times 400$, отрезок – 50 мкм.

Б – распределение экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов в гомогенате печени контрольной и опытных групп в пг/мл (* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, $p \leq 0,05$)

Fig. 2. А – Liver of control group (a, b), irradiated group (a', b') and group of pre-radiation administration of ascorbic acid (a'', b''). Immunohistochemical reactions with antibodies to IL-6 (a–a''') and IL-10 (b–b'''), $\times 400$, segment – 50 μm .

В – Distribution of pro- and anti-inflammatory cytokine expression in liver homogenate, control and experimental groups, pg/ml (* – the differences are statistically significant compared with the control, $p \leq 0.05$)

Предлучевое введение аскорбиновой кислоты привело к частичному сохранению баланса между провоспалительными (IL-1 β , IL-6) и противовоспалительными (IL-10) цитокинами, однако экспрессия этих цитокинов превышала значения контрольной группы (рис. 2).

Обсуждение. Воздействие локального облучения электронами в СОД 30 Гр привело к развитию морфологических признаков лучевого гепатита.

Следует отметить, что сравнение наших результатов и данных, полученных другими

исследователями при использовании X- и γ -облучения [4, 12], демонстрирует, что электроны оказывают более «щадящее» токсическое действие на гепатоциты, однако не уступают в противоопухолевой эффективности другим видам ионизирующего излучения [6].

Так, облучение влияет на гепатоциты напрямую (посредством нарушения структуры ДНК заряженными частицами) и опосредованно (путем генерации многочисленных продуктов радиолитического распада воды), что вызывает гибель гепатоцитов с высвобождением молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMPs), а также продукцией цитокинов и аларминов выжившими клетками [13]. В результате в печени происходит резкое увеличение экспрессии этих молекул с вовлечением иммунных клеток в облученную зону для утилизации патологически измененных клеток и демаркации воспаления, что было подтверждено результатами иммуногистохимического исследования и количественного анализа экспрессии про- (IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных (IL-10) факторов. Аналогичные результаты были получены в исследованиях других авторов, но при воздействии на печень X-излучения в дозе 4 Гр, в ответ на которое развивалась локальная воспалительная реакция, более выраженная по изучаемым показателям [4].

Кроме того, необходимо отметить, что по результатам количественного анализа мы наблюдали значительное увеличение концентраций провоспалительных цитокинов по сравнению с противовоспалительными. Обнаруженный цитокиновый дисбаланс, вероятно, связан с декомпенсацией локальной иммун-

ной защиты в печени после воздействия облучения электронами [14].

Предлучевое введение аскорбиновой кислоты демонстрировало частичное сохранение баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Вероятно, это связано со способностью аскорбиновой кислоты защищать клетки от прямых механизмов радиационного повреждения: в единичных исследованиях была доказана протективная активность этого антиоксиданта в отношении молекул ДНК [15]. Кроме того, являясь мощным утилизатором свободных токсических радикалов, аскорбиновая кислота также частично предотвращает гибель гепатоцитов от косвенных механизмов цитотоксического действия электронов, снижая степень оксидативного стресса в паренхиме печени [16]. Более того, по данным проведенного иммуногистохимического исследования экспрессии маркеров воспалительной реакции, не исключены косвенные противовоспалительные эффекты данного вещества, однако для доказательства данной гипотезы необходимо проведение молекулярно-биологических и молекулярно-генетических тестов с изучением конкретных сигнальных путей.

Заключение. Через неделю после воздействия локального облучения электронами в суммарной дозе 30 Гр происходит развитие признаков лучевого гепатита. В печени выявлено статистически значимое увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов. В то же время предлучевое введение аскорбиновой кислоты обеспечивает частичную радиопротекцию здоровых гепатоцитов, а также восстановление цитокинового баланса и уменьшение клеточной воспалительной инфильтрации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Демяшкин Г.А., Якименко В.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Якименко В.А., Вадюхин М.А., Угурчиева Д.И.

Статистическая обработка данных: Якименко В.А., Вадюхин М.А.

Анализ и интерпретация данных: Якименко В.А., Угурчиева Д.И., Демяшкин Г.А.

Написание и редактирование текста: Демяшкин Г.А., Вадюхин М.А., Якименко В.А.

Литература

1. *Koay E.J., Owen D., Das P.* Radiation-Induced Liver Disease and Modern Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2018; 28 (4): 321–331. DOI: 10.1016/j.semradonc.2018.06.007.
2. *Kim J., Jung Y.* Radiation-induced liver disease: current understanding and future perspectives. *Exp Mol Med.* 2017; 49 (7): e359. DOI: 10.1038/emm.2017.85.
3. *Yang W., Shao L., Zhu S.* Transient Inhibition of mTORC1 Signaling Ameliorates Irradiation-Induced Liver Damage. *Front Physiol.* 2019; 10: 228. DOI: 10.3389/fphys.2019.00228.
4. *Li W., Jiang L., Lu X., Liu X., Ling M.* Curcumin protects radiation-induced liver damage in rats through the NF- κ B signaling pathway. *BMC Complement Med Ther.* 2021; 21 (1): 10. DOI: 10.1186/s12906-020-03182-1.
5. *Cheng W., Xiao L., Ainiwaer A.* Molecular responses of radiation-induced liver damage in rats. *Mol Med Rep.* 2015; 11 (4): 2592–2600. DOI: 10.3892/mmr.2014.3051.
6. *Calvo F.A., Serrano J., Cambeiro M.* Intra-Operative Electron Radiation Therapy: An Update of the Evidence Collected in 40 Years to Search for Models for Electron-FLASH Studies. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (15): 3693. DOI: 10.3390/cancers14153693.
7. *Attia A.A., Hamad H.A., Fawzy M.A., Saleh S.R.* The Prophylactic Effect of Vitamin C and Vitamin B12 against Ultraviolet-C-Induced Hepatotoxicity in Male Rats. *Molecules.* 2023; 28 (11): 4302. DOI: 10.3390/molecules28114302.
8. *Khalil A., Omran H., Alsheikh F.* Balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in livers of high fat diet rats exposed to fractionated gamma irradiation. *BMC Res Notes.* 2018; 11 (1): 741. DOI: 10.1186/s13104-018-3851-2.
9. *Aliper A.M., Bozdaganyan M.E., Sarkisova V.A.* Radioprotectors.org: an open database of known and predicted radioprotectors. *Aging (Albany NY).* 2020; 12 (15): 15741–15755. DOI: 10.18632/aging.103815.
10. *Zheng H., Xu Y., Liehn E.A., Rusu M.* Vitamin C as Scavenger of Reactive Oxygen Species during Healing after Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (6): 3114. DOI: 10.3390/ijms25063114.
11. *Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C.* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981; 1 (5): 431–435. DOI: 10.1002/hep.1840010511.
12. *El-Maraghi E.F., Abdel-Fattah K.I., Soliman S.M., El-Sayed W.M.* Taurine abates the liver damage induced by γ -irradiation in rats through anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways. *Int J Radiat Biol.* 2020; 96 (12): 1550–1559. DOI: 10.1080/09553002.2020.1828656.
13. *Yamaga S., Aziz M., Murao A., Brenner M., Wang P.* DAMPs and radiation injury. *Front Immunol.* 2024; 15: 1353990. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1353990.
14. *Zhang C., Liang Z., Ma S., Liu X.* Radiotherapy and Cytokine Storm: Risk and Mechanism. *Front Oncol.* 2021; 11: 670464. DOI: 10.3389/fonc.2021.670464.
15. *Cai L., Koropatnick J., Cherian M.G.* Roles of vitamin C in radiation-induced DNA damage in presence and absence of copper. *Chem Biol Interact.* 2001; 137 (1): 75–88. DOI: 10.1016/s0009-2797(01)00210-1.
16. *Ali A., Riaz S., Khalid W., Fatima M., Mubeen U., Babar Q., Madilo F.K.* Potential of ascorbic acid in human health against different diseases: an updated narrative review. *International Journal of Food Properties.* 2024; 27 (1): 493–515. DOI: 10.1080/10942912.2024.2327335.

Поступила в редакцию 04.05.2024; принята 26.06.2024.

Авторский коллектив

Демяшкин Григорий Александрович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2; e-mail: dr.dga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>.

Якименко Владислав Андреевич – аспирант Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2; e-mail: Yavladislav87@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2308-6313>.

Вадюхин Матвей Анатольевич – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2; e-mail: vma20@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6235-1020>.

Угурчиева Дали Ибрагимовна – аспирант Института трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2; e-mail: daliyagurchieva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7308-8450>.

Образец цитирования

Демяшкин Г.А., Якименко В.А., Вадюхин М.А., Угурчиева Д.И. Оценка воспалительной реакции после введения аскорбиновой кислоты в модели лучевого гепатита. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 98–106. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-98-106.

ASSESSMENT OF INFLAMMATORY RESPONSE AFTER ADMINISTRATION OF ASCORBIC ACID IN A RADIATION HEPATITIS MODEL

G.A. Demyashkin, V.A. Yakimenko, M.A. Vadyukhin, D.I. Ugurchieva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Exposure to ionizing radiation while treating malignant liver tumors causes radiation-induced hepatitis. Under electron irradiation, ascorbic acid may be a potential liver radioprotector.

Objective. The aim of the study is to conduct immunohistochemical assessment of IL-1 β , IL-6, IL-10 expression levels after administration of ascorbic acid in a radiation-induced hepatitis model.

Materials and Methods. Wistar rats (n=40) were divided into four groups: Group 1 (n=10) – control; Group 2 (n=10) – electron irradiation, 30 Gy; Group 3 (n=10) – administration of ascorbic acid before electron irradiation; Group 4 (n=10) – administration of ascorbic acid. One week after the last fraction, the animals were withdrawn from the experiment. Liver fragments were examined morphologically, immunohistochemically and using ELISA method (IL-1 β , IL-6, IL-10). Statistical analysis of the obtained data was performed using the a Post-hoc test for Kruskal-Wallis: The Dunn's Test. Multiple comparisons were performed using the Mann-Whitney U test.

Results. Electron irradiation resulted in a sharp increase in the expression of inflammatory factors and cytokine imbalance with a predominance of proinflammatory markers (IL-1 β , IL-6) over anti-inflammatory ones (IL-10). In the group with pre-radiation administration of ascorbic acid, the levels of interleukins also exceeded the control values. However, the balance of pro- and anti-inflammatory factors was partially preserved.

Conclusion. A week after exposure to local electron irradiation (total radiation dose – 30 Gy), signs of radiation-induced hepatitis was observed. A statistically significant increase in the expression of proinflammatory cytokines was detected in the liver. At the same time, pre-radiation administration of ascorbic acid provides partial radioprotection of healthy hepatocytes, as well as restoration of the cytokine balance and a decrease in cellular inflammatory infiltration.

Key words: electrons, liver, cytokines, radioprotector, immunohistochemistry.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Author contributions

Research concept and design: Demyashkin G.A., Yakimenko V.A.

Literature search, participation in research, data processing: Yakimenko V.A., Vadyukhin M.A., Ugurchieva D.I.

Statistical data processing: Yakimenko V.A., Vadyukhin M.A.

Data analysis and interpretation: Yakimenko V.A., Ugurchieva D.I., Demyashkin G.A.

Text writing and editing: Demyashkin G.A., Vadyukhin M.A., Yakimenko V.A.

References

1. Koay E.J., Owen D., Das P. Radiation-Induced Liver Disease and Modern Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2018; 28 (4): 321–331. DOI: 10.1016/j.semradonc.2018.06.007.
2. Kim J., Jung Y. Radiation-induced liver disease: current understanding and future perspectives. *Exp Mol Med.* 2017; 49 (7): e359. DOI: 10.1038/emmm.2017.85.
3. Yang W., Shao L., Zhu S. Transient Inhibition of mTORC1 Signaling Ameliorates Irradiation-Induced Liver Damage. *Front Physiol.* 2019; 10: 228. DOI: 10.3389/fphys.2019.00228.
4. Li W., Jiang L., Lu X., Liu X., Ling M. Curcumin protects radiation-induced liver damage in rats through the NF- κ B signaling pathway. *BMC Complement Med Ther.* 2021; 21 (1): 10. DOI: 10.1186/s12906-020-03182-1.
5. Cheng W., Xiao L., Ainiwaer A. Molecular responses of radiation-induced liver damage in rats. *Mol Med Rep.* 2015; 11 (4): 2592–2600. DOI: 10.3892/mmr.2014.3051.
6. Calvo F.A., Serrano J., Cambeiro M. Intra-Operative Electron Radiation Therapy: An Update of the Evidence Collected in 40 Years to Search for Models for Electron-FLASH Studies. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (15): 3693. DOI: 10.3390/cancers14153693.
7. Attia A.A., Hamad H.A., Fawzy M.A., Saleh S.R. The Prophylactic Effect of Vitamin C and Vitamin B12 against Ultraviolet-C-Induced Hepatotoxicity in Male Rats. *Molecules.* 2023; 28 (11): 4302. DOI: 10.3390/molecules28114302.
8. Khalil A., Omran H., Alsheikh F. Balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in livers of high fat diet rats exposed to fractionated gamma irradiation. *BMC Res Notes.* 2018; 11 (1): 741. DOI: 10.1186/s13104-018-3851-2.
9. Aliper A.M., Bozdaganyan M.E., Sarkisova V.A. Radioprotectors.org: an open database of known and predicted radioprotectors. *Aging (Albany NY).* 2020; 12 (15): 15741–15755. DOI: 10.18632/aging.103815.
10. Zheng H., Xu Y., Liehn E.A., Rusu M. Vitamin C as Scavenger of Reactive Oxygen Species during Healing after Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (6): 3114. DOI: 10.3390/ijms25063114.
11. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981; 1 (5): 431–435. DOI: 10.1002/hep.1840010511.
12. El-Maraghi E.F., Abdel-Fattah K.I., Soliman S.M., El-Sayed W.M. Taurine abates the liver damage induced by γ -irradiation in rats through anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways. *Int J Radiat Biol.* 2020; 96 (12): 1550–1559. DOI: 10.1080/09553002.2020.1828656.
13. Yamaga S., Aziz M., Murao A., Brenner M., Wang P. DAMPs and radiation injury. *Front Immunol.* 2024; 15: 1353990. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1353990.
14. Zhang C., Liang Z., Ma S., Liu X. Radiotherapy and Cytokine Storm: Risk and Mechanism. *Front Oncol.* 2021; 11: 670464. DOI: 10.3389/fonc.2021.670464.
15. Cai L., Koropatnick J., Cherian M.G. Roles of vitamin C in radiation-induced DNA damage in presence and absence of copper. *Chem Biol Interact.* 2001; 137 (1): 75–88. DOI: 10.1016/s0009-2797(01)00210-1.
16. Ali A., Riaz S., Khalid W., Fatima M., Mubeen U., Babar Q., Madilo F.K. Potential of ascorbic acid in human health against different diseases: an updated narrative review. *International Journal of Food Properties.* 2024; 27 (1): 493–515. DOI: 10.1080/10942912.2024.2327335.

Received May 04, 2024; accepted June 26, 2024.

Information about the authors

Demyashkin Grigoriy Aleksandrovich, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory of Histology and Immunohistochemistry, Institute for Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8/2; e-mail: dr.dga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>.

Yakimenko Vladislav Andreevich, Postgraduate Student, Institute for Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8/2; e-mail: Yavladislav87@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2308-6313>.

Vadyukhin Matvey Anatol'evich, Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8/2; e-mail: vma20@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6235-1020>.

Ugurchieva Dali Ibragimovna, Postgraduate Student, Institute for Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8/2; e-mail: daliyagurchieva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7308-8450>.

For citation

Demyashkin G.A., Yakimenko V.A., Vadyukhin M.A., Ugurchieva D.I. Otsenka vospalitel'noy reaktsii posle vvedeniya askorbinovoy kisloty v modeli lucheвого гепатита [Assessment of inflammatory response after administration of ascorbic acid in a radiation hepatitis model]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 3: 98–106. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-98-106 (in Russian).

УДК 612.824.2:612.397.7

DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-107-116

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЖИРОВОМ РАЦИОНЕ

М.С. Шувалова¹, Ю.Х.-М. Шидаков²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия;

² ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента РФ
Б.Н. Ельцина, г. Бишкек, Кыргызстан

Основную роль в процессе поступления и усвоения пищи организмом играет система микроциркуляции. Она обеспечивает распределение кислорода и нутриентов между нейронами с учетом их функциональной активности. Капилляры ворсин сосудистого сплетения желудочков головного мозга остаются главным местом продукции цереброспинальной жидкости, определяющей большинство физиологических функций организма.

Цель исследования – выявление особенностей ремоделирования микроциркуляторного русла и сосудистого сплетения третьего желудочка головного мозга крыс, содержащихся исключительно на жировой диете.

Материалы и методы. Работа выполнена на 20 белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г, которые были разделены на контрольную и опытную группы. Животные контрольной группы получали стандартное питание. Крыс опытной группы кормили исключительно жирной пищей (курдючный бараний жир). На 15-е и 30-е сут животные выводились из эксперимента. Проводилось исследование биохимических показателей крови: холестерина, глюкозы, белка. После декапитации головной мозг фиксировался в формалине, готовились срезы головного мозга, окрашенные гематоксилин-эозином и по Ван Гизон, проводилась световая микроскопия и морфометрия на микроскопе Олутрис В×40 (Япония).

Результаты. При исключительно жировой диете у животных достоверно возрастает уровень холестерина, глюкозы и альбуминов сыворотки крови. К 30-м сут гладкая мускулатура артерий головного мозга подвергается парезу, протеолизу, вакуольной дистрофии, гипоплазии с резким расширением просвета сосуда; в адвентиции наблюдаются признаки миоэластофиброза. Стенки вен истончены, просвет расширен, имеются внутрисосудистые тромбы. В сосудистом сплетении III желудочка головного мозга отмечается дефицит плазматока по синусоидальным капиллярам с явлениями компенсаторной гиперфункции эпендимоцитов.

Выводы. Исключительно жировой рацион приводит к ремоделированию микроциркуляторного русла головного мозга, в т.ч. капилляров ворсин сосудистого сплетения III желудочка. Все изменения носят компенсаторно-приспособительный характер, однако к 30-м сут эксперимента часть из них приобретает характер необратимых патологических модуляций.

Ключевые слова: рацион, питание, жир, микроциркуляция, сосудистое сплетение, головной мозг.

Введение. Одним из важнейших факторов, действующих на организм в течение всей жизни, является питание. Пища выступает исходным материалом для создания тканей организма, их регенерации и обновления, служит основным донатором энергии, является источником синтеза регуляторов и биохимических катализаторов: гормонов и ферментов [1].

Потребляемая пища оказывает разнонаправленное влияние на организм человека и животного, при этом одной из важнейших мишеней воздействия нутриентов является головной

мозг. Так, жирные кислоты необходимы для поддержания структуры и функционирования клеточных мембран головного мозга и имеют решающее значение для оптимальной работы нейронов, повышают синаптическую пластичность, потенциально улучшая когнитивные функции [2].

Особо важную роль в транспорте ключевых микроэлементов и питательных веществ в структуры головного мозга играет конечное звено кровообращения – микроциркуляторное русло. Именно на уровне микроциркуляторного

русла наиболее отчетливо проявляется неразрывное единство нейрогуморального регулирования кровоснабжения и метаболизма нейронов и нейроглиальных клеток. Это единство выступает центральным механизмом распределения кислорода и нутриентов между нейронами с учетом их функциональной активности. В итоге сохраняется перемежающаяся активность микроциркуляторного русла, нейронов и астроцитов, т.е. компонентов микрооси «нейрон-астроцит-сосуд». Физиологические изменения гомеостатического и гомеоморфоза компонентов микрооси, взаимодействуя между собой на уровне гематоэнцефалического барьера, поддерживают постоянство транспорта метаболитов через биологические мембраны [1, 2].

Производным сосудистой оболочки являются сосудистые сплетения желудочков головного мозга (ССГМ). ССГМ имеют ворсинчатое строение. Основными компонентами ворсинок являются синусоидальный капилляр, соединительнотканная строма и эндотелиоциты. ССГМ крысы весом 200–250 г синтезируют за 1 сут 430–483 мл цереброспинальной жидкости без тканевой и видовой специфичности, но богатой биологически активными веществами [3, 4]. В связи с этим ремоделирование ССГМ отражается не только на структурной организации и функциональной специализации нейронов и нейроглиальных клеток, но и на поведении крыс [5].

Зачастую в экспериментальной диетологии используются продукты сложного состава. В таких случаях невозможно установить роль отдельных компонентов в возникающих изменениях. Только в единичных работах сообщается о результатах исследования состояния различных органов при кормлении животных одним из трех основных нутриентов (белков, жиров, углеводов) [2, 3]. Например, при кетогенной диете 70–80 % энергии обеспечивается за счет жиров, 15–25 % – за счет белков, 5 % – за счет углеводов [1, 3]. Надо полагать, что недостаток углеводов при использовании кетогенной диеты пополнится за счет глицерина, полученного при расщеплении жиров, гликогенных аминокислот – продукта метаболизма белков.

Цель исследования. Выявление особенностей ремоделирования микроциркуляторного русла и сосудистого сплетения третьего желудочка головного мозга крыс, содержащихся исключительно на жировой диете.

Материалы и методы. Работа выполнена на 20 беспородных крысах-самцах массой 200–250 г с соблюдением правил лабораторной практики, утвержденных приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.08.2010 № 708 Н «Об утверждении лабораторной практики», и принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование одобрено на заседании этического комитета при научно-производственном объединении «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (протокол № 1 от 5.01.2020, номер регистрации 01-3/28).

Перед началом эксперимента животные были случайным образом распределены на контрольную и экспериментальную группы (по 10 крыс в каждой). Животных контрольной группы содержали на стандартном рационе. Опытную группу крыс кормили исключительно курдючным салом барана.

На 15-й и 30-й дни животных выводили из эксперимента путем передозировки хлороформа. Забор крови для последующего анализа содержания холестерина, глюкозы, общего белка и альбумина производился из места слияния яремной и подключичной вен (венозный угол). Определение биохимических показателей производилось энзиматическим колориметрическим методом с использованием тест-систем Vital (Россия).

После вскрытия брюшной полости осуществлялось введение в кровеносное русло (через аорту) взвеси черной туши на 10 % нейтральном формалине в разведении 1:4. Этим достигалось заполнение гемомикроциркуляторного русла контрастной массой и фиксация органов. В последующем изготавливались просветленные и гистологические препараты, окрашенные гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон. Готовые срезы изучались под микро-

скопом Olympus B×40 (Япония) с одновременным фотографированием с помощью цифровой камеры Levenhuk C130 NG (КНР) и протоколированием.

Морфометрию стромального компонента ССГМ проводили с помощью приложения для измерения микроскопических объектов Top View. Анализ элементов сосудистого сплетения головного мозга проводили в поле зрения светового микроскопа.

Объем эпендимоцитов (нм^3) вычисляли по формуле

$$V_{\text{эн}} = abc,$$

где $V_{\text{эн}}$ – объем эпендимиальной клетки; a – длина эпендимоцита; b – ширина эпендимоцита; c – высота эпендимоцита (в кубической клетке соответствует длине).

Объем ядра эпендимоцитов (нм^3) вычисляли по формуле

$$V_{\text{яд}} = \frac{4}{3} \pi r^2,$$

где $V_{\text{яд}}$ – объем ядра эпендимиальной клетки; r – среднее значение радиуса клетки.

Объем цитоплазмы эпендимиальной клетки (нм^3) вычисляли по формуле

$$V_{\text{цит}} = V_{\text{эн}} - V_{\text{яд}},$$

где $V_{\text{цит}}$ – объем цитоплазмы; $V_{\text{эн}}$ – объем эпендимиальной клетки; $V_{\text{яд}}$ – объем ядра.

Ядерно-цитоплазматическое отношение определяли по формуле

$$ЯЦО = V_{\text{яд}} / V_{\text{цит}}$$

где ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение; $V_{\text{яд}}$ – объем ядра; $V_{\text{цит}}$ – объем цитоплазмы.

Полученные результаты обрабатывали в программе SPSS 16.0, достоверность различий определяли по критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У интактных животных уровень холестерина сыворотки крови составляет $1,16 \pm 0,04$ ммоль/л, глюкозы – $1,67 \pm 0,01$ г/л, альбумина – $24,9 \pm 0,02$ г/л. В группе опыта к 30-м сут, по сравнению с группой контроля, в сыворотке крови крыс увеличивается уровень общего холестерина в 4,7 раза, на 20 % возрастает концентрация глюкозы и в 2 раза повышается содержание альбумина ($p < 0,05$) (рис. 1).

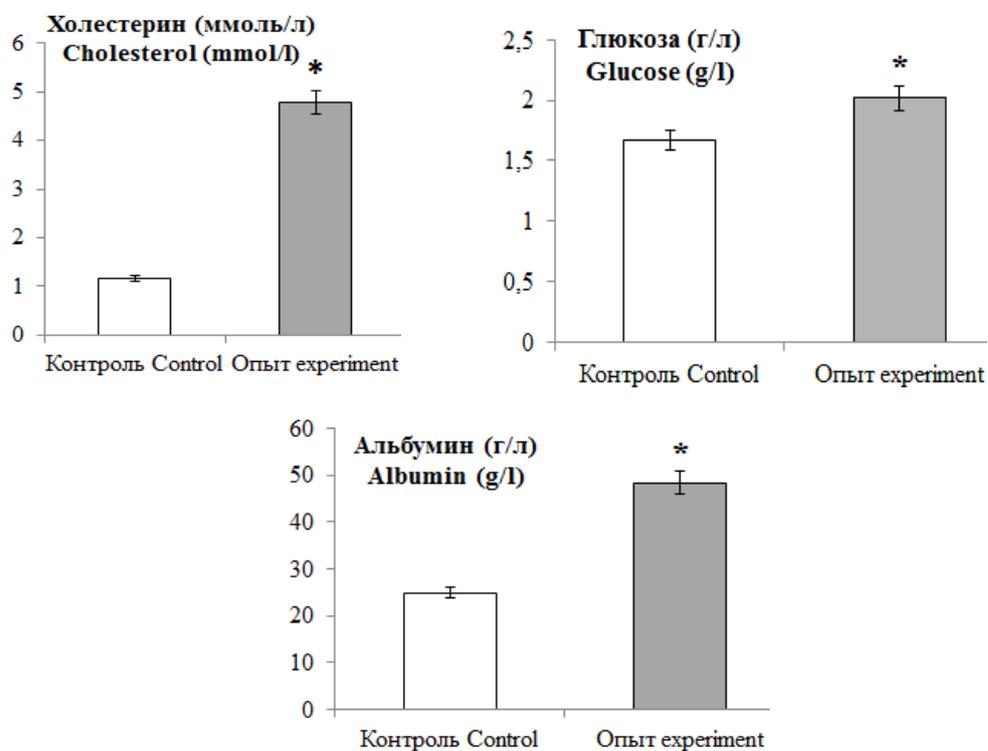


Рис. 1. Значения биохимических показателей сыворотки крови на 30-е сут (* – различие статистически значимо ($p < 0,05$))

Fig. 1. Changes in biochemical parameters of blood serum. Fat diet, day 30 (* – the difference is statistically significant ($p < 0.05$))

Биохимические изменения отражаются на гемореологии, что в итоге приводит к ремоделированию микроциркуляторного русла головного мозга. Так, по данным световой микроскопии, уже на 15-е сут эксперимента крупные артерии сосудистой оболочки на верхнелатеральной и медиальной поверхностях полушарий головного мозга имеют овальные очертания. Просвет их содержит незначительное количество крови. Средние артерии округлые, часто полнокровные, каких-либо структурных изменений сосудистой стенки не наблюдается. От артерий сосудистой оболочки отходят кортикальные и медуллярные ветви, проникающие в вещество головного мозга. На фронтальных срезах головного мозга видны артерии, которые с верхнелатеральной поверхности переходят на медиальную поверхность полушария головного мозга, спускаются по ней до мозолистого тела, а также поперечные срезы артерий, расположенных сагитально. Вены сосудистой оболочки выглядят атоничными. Одни из них заполнены цельной кровью, другие – кровью, расслоенной на плазму и форменные элементы. В отдельных экземплярах наблюдается студнеобразная опалесцирующая масса. Можно предположить, что она содержит значительную концентрацию хиломикрон, циркулировавших прижизненно в кровеносной системе. На уровне микроциркуляторного русла фиксируется активация артериоло-венулярных анастомозов. Других приспособительных (тем более патологических) изменений микроциркуляторного русла головного мозга не отмечается.

На 30-й день эксперимента наблюдаются визуальные вазальные, интравазальные и экстравазальные изменения, касающиеся всех звеньев кровеносного русла сосудистой оболочки головного мозга. В артериях гладкая мускулатура подвергается парезу, протеолизу, вакуольной дистрофии, гипоплазии с резким расширением просвета сосуда. Эндотелиальные клетки набухают, их ядра просветляются и выпирают в просвет сосуда. В адвентиции встречаются признаки миоэластофиброза. Вены характеризуются истончением стенки, расширением просвета, наличием внутрисосудистых тромбов.

На уровне микроциркуляторного русла отмечается облитерация капилляров, что под микроскопом представляет собой нитеобразные структуры без отчетливого просвета. Образованию таких капилляров предшествует спазм артериол и формирование артериоло-венулярных анастомозов.

Особое внимание привлекает взаимосвязь изменений кортикальных и медуллярных артерий, с одной стороны, и пиоглиальной мембраны и маргинальной глии – с другой. Облитерация артерий сопрягается с огрубением пиоглиальной мембраны и истончением маргинальной глии. Напротив, дилатация кортикальных и медуллярных артерий сочетается с отсутствием изменений в маргинальной глии. Из этого следует, что взаимосвязь между состоянием кровеносных сосудов нейронов и астроцитов устанавливается уже на уровне истоков интрамуральных артерий головного мозга.

Пиоглиальная мембрана, граничащая с субарахноидальным пространством, представляет собой ликвор-энцефалический барьер, через который совершается транспорт ряда веществ из цереброспинальной жидкости в вещество головного мозга. В ареале облитерированной артерии, по всей вероятности, происходит локальное изменение окружающей среды. Транспорт веществ через пиоглиальную мембрану становится нецелесообразным, она утолщается и грубеет.

Сосудистый компонент ворсинок сосудистого сплетения III желудочка состоит из синусоидальных капилляров, стенка которых построена из окончатого эндотелия, базальной мембраны и перицитов. Капилляры ворсинок получают артериальную кровь от ветвей задней мозговой и передней ворсинчатой артерий. Венозная кровь от сосудистого сплетения III желудочка оттекает во внутренние мозговые вены. Таким образом, в сосудистом сплетении III желудочка головного мозга присутствуют все звенья микроциркуляторного русла [6, 7]. Следовательно, в сосудистом сплетении имеются артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапилляры, вены, артериоло-венулярные анастомозы. В гроздьевидной части сосудистого сплетения III желудочка головного мозга среди многоярусной сети ворсинок не

всегда удается обнаружить разные звенья микрогемодиализаторного русла. Так, у интактных крыс нередко в сосудистом сплетении III желудочка обнаруживаются ворсинки с полнокровными и экземпляры с бескровными сосудами [8]. На наш взгляд, это является структурным субстратом вазомоции в сосудистом сплетении при жизни животного. Не исключена возможность регуляции кровотока через сосудистое сплетение путем изменения диаметра ветвей ворсинчатых артерий.

На 15-й день жировой диеты отмечается облитерация отдельных ветвей задней и передней ворсинчатых артерий, а также закупорка последних кровяными конгломератами. Но 30-й день подобные изменения встречаются чаще. Причиной может быть постоянная циркуляция в кровеносном русле возросшей концентрации альбуминов – до $48,3 \pm 13,3$ г/л при норме $24,9 \pm 3,1$ г/л, холестерина – до $4,78 \pm 0,028$ ммоль/л против $1,16 \pm 0,04$ ммоль/л в группе контроля. Отключение кровотока по отдельным ворсинчатым артериям компенсируется за счет коллатерального кровотока. В итоге плазмоток по синусоидальным капиллярам ворсинок обеспечивает выработку оптимального количества цереброспинальной жидкости эпендимоцитами до 15-го дня эксперимента. К 30-м сут наблюдается дефицит плазмотока по синусоидальным капиллярам

сосудистого сплетения III желудочка, что вызывает компенсаторную гиперфункцию эпендимоцитов.

Эпендимоциты имеют кубическую форму, базолатеральную и апикальную поверхности. Базолатеральная поверхность отделена от прилежащей соединительнотканной стороны базальной мембраной. Апикальная поверхность обращена в полость желудочка. Основная функция эпендимоцитов – продукция цереброспинальной жидкости. Особый интерес составляет расположение Na⁺-K⁺-АТФазы на апикальной поверхности эпендимоцитов, в то время как в других секреторных клетках эта субстанция расположена на базолатеральной части [9–11].

В условиях исключительно жирового кормления у крыс увеличиваются размеры эпендимоцитов (табл. 1). Так, объем эпендимальной клетки увеличивается в 2,8 раза ($p < 0,001$), объем ядра – в 1,1 раза ($p < 0,05$), объем цитоплазмы – в 2,9 раза, при этом отмечается уменьшение ЯЦО в 2,3 раза ($p < 0,001$). В данном случае увеличение объемов эпендимальных клеток можно связать с происходящей гипертрофией органелл, а именно с субклеточной пролиферацией митохондрий и эндоплазматического ретикулула. При микроскопии эпендимоциты ССГМ животных опытной группы приобретают более округлую форму.

Таблица 1

Table 1

Характеристика эпендимоцитов сосудистых сплетений головного мозга животных (нм³)

Comparative data of ependymocytes of vascular plexuses of the brain of animals on an exclusively fatty diet (nm³)

Показатель Parameter Группа Group	Объем клетки, нм ³ Cell volume, nm ³	Объем ядра, нм ³ Core volume, nm ³	Объем цитоплазмы, нм ³ Cytoplasm volume, nm ³	ЯЦО, усл. ед. Nucleoplasmic ratio, RU
Контроль Control	7583,2±379,8	520,5±25,5	7062,7±373,7	0,07±0,004
Опыт Experiment	21342,2±1141,2**	598,4±29,5*	20743,1±1517,1**	0,03±0,002**

Примечание. Различия между опытной и контрольной группами достоверны при: ** – $p < 0,001$; * – $p < 0,05$.

Note. The differences are significant compared with the control (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$).

Гипертрофические явления в эндимиальных клетках сопряжены со снижением кровотока по синусоидальным капиллярам. Между синусоидальными капиллярами и базальной мембраной эндимиоцитов располагается соединительная ткань, которая имеет лептоменингеальное происхождение [12–15] и состоит из коллагеновых и ретикулярных волокон. Судя по происхождению она богата коллагеном III типа, не ограничивающим просвет сосудов. Поэтому ремоделирование кровеносных сосудов и эндимиоцитов не сопровождается изменением внешнего очертания сосудистого сплетения III желудочка головного мозга.

Ремоделирование молекулярного и наружного зернистого слоев (ассоциативной зоны) коры головного мозга при жировой диете характеризуется гетерогенностью в зависимости от топографии расположения. Так, в структуре мелких ассоциативных клеток молекулярного слоя под влиянием жировой диеты отмечается мутное набухание ядер с одновременным просветлением цитоплазмы, концентрация клеток зернистого слоя снижается, их высота уменьшается. Кровеносное русло этих зон также характеризуется неоднородностью. Базальная мембрана сосудов приобретает извилистый контур, истончается, порозность сосудистой стенки возрастает, приводя к возникновению локальных кровоизлияний. Эти изменения более выражены в нижних отделах пре- и постцентральных извилин, чем в средних и верхних, а также на верхнелатеральной поверхности полушарий по сравнению с нижней и медиальной.

Имеются общие черты приспособительных, компенсаторных и патологических реакций независимо от места локализации кровеносных сосудов. В качестве приспособительных реакций выступает чередование спазма и дилатации просвета без альтерации сосудистой стенки. Такая реакция артериального звена кровеносного русла служит структурной основой перемежающейся активности сосудистой стенки и паравазального тканевого окружения. Выраженная вазомоция в условиях снижения транспорта кислорода более предпочтительна, чем равномерный кровоток по соседним сосудам. Приспособительная ва-

зомоция коррелирует с изменениями паравазального окружения. Особый интерес представляет природа оптически пустых пространств, которые в литературе трактуются как паравазальный отек [16]. На наш взгляд, это вопрос дискуссионный. Дело в том, что размеры этих оптически пустот не зависят от диаметра кровеносных сосудов. От диаметра сосуда зависит толщина оптически пустого кольца, окружающего кровеносный сосуд. При вазомоции площадь пустого пространства меняется без модуляции его диаметра. Кроме того, оптически пустые пространства часто представляют артефакты, возникшие в результате растворения миелина в процессе проведения кусочков мозга по спиртам возрастающей концентрации. Следовательно, появляющиеся в процессе изготовления гистологических препаратов паравазальные оптически пустые пространства не являются следствием отека вокруг сосудов. Таким образом, в случае прижизненного приспособительного ремоделирования кровеносных сосудов механизм образования вокруг них оптически пустого окружения зависит от активности вазомоции, а на гистологических препаратах – от обработки биоматериала. При облитерации сосудов паравазальные оптически пустые окружения сохраняются длительное время, пока не заполнятся разросшейся нейроглией.

Спазм кровеносных сосудов повышает активность астроцитов, которые своими длинными отростками плотно окружают сосуды, обеспечивая нейроны кислородом и нутриентами, а также транспортируя в обратном направлении отработанные продукты метаболизма.

Ремоделирование кровеносного русла в пирамидальном и внутреннем зернистом слоях коры головного мозга менее выражено, чем в молекулярном и наружном зернистом слоях. Здесь большую роль играют изменения биохимического профиля крови. Имеет значение и то, что в нижних отделах передней и задней центральных извилин локализовано ядро анализатора импульсов, идущих от внутренних органов и кровеносных сосудов. В условиях исключительно жировой диеты воз-

можно снижение глюкоцентрического и повышение липоцентрического пути метаболизма. В результате микроось «нейрон-астроцит-сосуд» приобретает особое значение.

Заключение. Исключительно жировой рацион приводит к ремоделированию микро-

циркуляторного русла головного мозга, в т.ч. капилляров ворсин сосудистого сплетения III желудочка. Все изменения носят компенсаторно-приспособительный характер, однако к 30-м сут эксперимента часть из них приобретает характер необратимых патологических модуляций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Шидаков Ю.Х-М., Шувалова М.С.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Шувалова М.С., Шидаков Ю.Х-М.

Статистическая обработка данных: Шувалова М.С., Шидаков Ю.Х-М.

Анализ и интерпретация данных: Шидаков Ю.Х-М., Шувалова М.С.

Написание и редактирование текста: Шувалова М.С., Шидаков Ю.Х-М.

Литература

1. Федотова А.А., Тяглик А.Б., Семьянов А.В. Влияние диеты как фактора экспозома на работу головного мозга. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2021; 107 (4-5): 533–567.
2. Пулатов М.Д. Гистопографические сдвиги клеток фундальных желез желудка при однообразном белковом питании. Молодой ученый. 2018; 44 (230): 220–222.
3. Байрашева В.К., Пчелин И.Ю., Егорова А.Э., Василькова О.Н., Корнюшин О.В. Экспериментальные модели алиментарного ожирения у крыс. *Juvenis Scientia*. 2019; 9-10: 8–13.
4. Brown P.D., Davies S.L., Speake T., Millar I.D. Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience*. 2004; 129 (4): 957–970.
5. Zappaterra M.W., Lehtinen M.K. The cerebrospinal fluid: regulator of neurogenesis, behavior, and beyond. *Cell Mol Life Sci*. 2012; 69 (17): 2863–2878.
6. Dohrmann G.J. The choroid plexus: a historical review. *Brain Res*. 1970; 18 (2): 197–218.
7. Chodobski A, Szmydynger-Chodobska J. Choroid plexus: target for polypeptides and site of their synthesis. *Microsc Res Tech*. 2001; 52 (1): 65–82.
8. Шувалова М.С., Шидаков Ю.Х.М., Шаназаров А.С. Сосудистое сплетение желудочков головного мозга (Обзор литературы). Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2022; 22 (5): 159–166.
9. Кирик О.В. Белок клеточных контактов бета-катенин в клетках эпендимы и эпителия сосудистого сплетения боковых желудочков головного мозга. *Морфология*. 2016; 148; 1: 33–37.
10. Mastorakos P., McGavern D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system. *Science Immunology*. 2019; 4 (37).
11. Шерышева Ю.В. Филогенез сосудистых сплетений головного мозга позвоночных. Научное обозрение. Биологические науки. 2019; 1: 67–71.
12. Коржевский Д.Э. Сосудистое сплетение головного мозга и структурная организация гематоликворного барьера у человека. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2003; 2: 5–14.
13. Гасанова И.Х. Морфологические преобразования эпендимоцитов сосудистых сплетений желудочков головного мозга половозрелых крыс при введении ксеногенного ликвора. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 1-1: 59–61.
14. Гурин В.Н. Организация микроциркуляторного русла сосудистого сплетения боковых желудочков мозга кроликов. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1991; 77 (9): 150–157.
15. Betz A.L., Goldstein G.W., Katzman R. Bloodbrain-cerebrospinal fluid barriers. In: Seigel G.J., ed. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. New York: Raven Press; 1994: 681–702.
16. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017; 14 (3): 44–50.

Авторский коллектив

Шувалова Мария Сергеевна – кандидат медицинских наук, специалист аккредитационно-симуляционного центра Института медицинского образования, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, Коломяжский пр., 21; e-mail: masha_2012kg@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2295-090X>.

Шидakov Юсуф Хаджи-Махмудович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента РФ Б.Н. Ельцина. 720000, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Киевская, 44; e-mail: masha_2012kg@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2779-5574>.

Образец цитирования

Шувалова М.С., Шидakov Ю.Х-М. Состояние микроциркуляторного русла головного мозга при жировом рационе. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 107–116. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-107-116.

CEREBRAL MICROVASCULATURE IN AN EXCLUSIVELY FAT DIET MODEL

M.S. Shuvalova¹, Yu.Kh-M. Shidakov²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

² Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

The microcirculation system plays a major role in the process of food intake and assimilation by the body. It ensures the distribution of oxygen and nutrients among neurons, taking into account their functional activity. The capillaries of the villi in the choroid plexus of cerebral ventricles remain the main source of cerebrospinal fluid production, which determines most physiological functions of the body.

The aim of the study is to identify the peculiarities of remodeling of the microvasculature and vascular plexus of the third cerebral ventricle in rats kept exclusively on a fat diet.

Materials and Methods. The work was performed on 20 white mongrel male rats (200–250 g.), divided into control and experimental groups. Animals of the control group were on a regular diet. Rats of the experimental group were fed exclusively with fatty food (sheep tail fat). On the 15th and 30th days, the animals were withdrawn from the experiment. A study of biochemical blood parameters (cholesterol, glucose, and protein) was carried out. After decapitation, the brain was fixed in formalin, brain sections were stained with hematoxylin and eosin (Van Gieson stain). The authors conducted light microscopy and morphometry on an Olympus B×40 microscope (Japan).

Results. The animals showed a significant increase in the levels of cholesterol, glucose and albumin in the blood serum under an exclusively fat diet. By the 30th day of the experiment, the smooth muscles of the cerebral arteries undergo paresis, proteolysis, vacuolar dystrophy, hypoplasia with a sharp expansion of the vessel lumen. Signs of myoelastofibrosis are observed in the adventitia. Vein walls are thinned, the lumen is dilated, intravascular thrombi are observed. In the choroid plexus of the 3rd cerebral ventricle, a deficit of plasma flow through the sinusoidal capillaries with compensatory ependymocyte hyperfunction is noted.

Conclusion. An exclusively fat diet leads to remodeling of the cerebral microvasculature, including the capillaries of the villi of the choroid plexus of the 3rd ventricle. All changes are compensatory and adaptive in nature. However, by the 30th day of the experiment, some of them become irreversible.

Key words: diet, nutrition, fat, microcirculation, choroid plexus, brain.

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

Author contributions

Research concept and design: Shidakov Yu.Kh-M., Shuvalova M.S.

Literature search, participation in research, data processing: Shuvalova M.S., Shidakov Yu.Kh-M.

Statistical data processing: Shuvalova M.S., Shidakov Yu.Kh-M.

Data analysis and interpretation: Shidakov Yu.Kh-M., Shuvalova M.S.

Text writing and editing: Shuvalova M.S., Shidakov Yu.Kh-M.

References

1. Fedotova A.A., Tyaglik A.B., Sem'yanov A.V. Vliyanie diety kak faktora ekspozoma na rabotu golovnogo mozga [Effect of diet as an exposome factor on brain function]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2021; 107 (4-5): 533–567 (in Russian).
2. Pulatov M.D. Gistotopograficheskie sdvigi kletok fundal'nykh zhelez zheludka pri odnoobraznom belkovom pitanii [Histotopographic shifts of fundic glands cells of the stomach under a monotonous protein diet]. *Molodoy uchenyy*. 2018; 44 (230): 220–222. (in Russian).
3. Bayrasheva V.K., Pchelin I.Yu., Egorova A.E., Vasil'kova O.N., Korniyushin O.V. Eksperimental'nye modeli alimentarnogo ozhireniya u kryss [Experimental models of alimentary obesity in rats]. *Juvenis Scientia*. 2019; 9-10: 8–13 (in Russian).
4. Brown P.D., Davies S.L., Speake T., Millar I.D. Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience*. 2004; 129 (4): 957–970.
5. Zappaterra M.W., Lehtinen M.K. The cerebrospinal fluid: regulator of neurogenesis, behavior, and beyond. *Cell Mol Life Sci*. 2012; 69 (17): 2863–2878.
6. Dohrmann G.J. The choroid plexus: a historical review. *Brain Res*. 1970; 18 (2): 197–218.
7. Chodobski A, Szmydynger-Chodobska J. Choroid plexus: target for polypeptides and site of their synthesis. *Microsc Res Tech*. 2001; 52 (1): 65–82.
8. Shuvalova M.S., Shidakov Yu.Kh.M., Shanazarov A.S. Sosudistoe spletenie zheludochkov golovnogo mozga (Obzor literatury) [Choroid plexus of the cerebral ventricles (Literature review)]. *Vestnik Kyr-gyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta*. 2022; 22 (5): 159–166 (in Russian).
9. Kirik O.V. Belok kletochnykh kontaktov beta-katenin v kletkakh endimiy i epiteliya sosudistogo spleteniya bokovykh zheludochkov golovnogo mozga [Cellular contact protein beta-catenin in ependymal and epithelial cells of the choroid plexus of the lateral ventricles of the brain]. *Morfologiya*. 2016; 148; 1: 33–37 (in Russian).
10. Mastorakos P., McGavern D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system. *Science Immunology*. 2019; 4 (37).
11. Sherysheva Yu.V. Filogenez sosudistykh spleteniy golovnogo mozga pozvonochnykh [Phylogenesis of the choroid plexuses of brain in vertebrates]. *Nauchnoe obozrenie. Biologicheskie nauki*. 2019; 1: 67–71 (in Russian).
12. Korzhevskiy D.E. Sosudistoe spletenie golovnogo mozga i strukturnaya organizatsiya gematoliquornogo bar'era u cheloveka [Choroid plexus of the brain and structural organization of the hematoliquor barrier in humans]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2003; 2: 5–14 (in Russian).
13. Gasanova I.Kh. Morfologicheskie preobrazovaniya endimotsitov sosudistykh spleteniy zheludochkov golovnogo mozga polovozrelykh kryss pri vvedenii ksenogennogo likvora [Morphological transformations of ependymocytes of the choroid plexus of the cerebral ventricles of sexually mature rats under xenogenic cerebrospinal fluid]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2013; 1-1: 59–61 (in Russian).
14. Gurin V.N. Organizatsiya mikrotsirkulyatornogo rusla sosudistogo spleteniya bokovykh zheludochkov mozga krolikov [Organization of the microvasculature of the choroid plexus of the lateral ventricles of the rabbit brain]. *Fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova*. 1991; 77 (9): 150–157 (in Russian).
15. Betz A.L., Goldstein G.W., Katzman R. Bloodbrain-cerebrospinal fluid barriers. In: Seigel G.J., ed. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. New York: Raven Press; 1994: 681–702.
17. Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigor'ev E.V. Klinicheskaya patofiziologiya oteka golovnogo mozga (chast' 1) [Clinical pathophysiology of cerebral edema (Part 1)]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2017; 14 (3): 44–50 (in Russian).

Information about the authors

Shuvalova Mariya Sergeevna, Candidate of Sciences (Medicine), Specialist of the Accreditation and Simulation Center, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russia, St. Petersburg, Kolomyazhskiy Ave., 21; e-mail: masha_2012kg@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2295-090X>.

Shidakov Yusuf Khadzhi-Makhmudovich, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Experimental Modeling of Pathological Processes, Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin. 720000, Kyrgyzstan, Bishkek, Kievskaya St., 44; e-mail: masha_2012kg@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2779-5574>.

For citation

Shuvalova M.S., Shidakov Yu.Kh-M. Sostoyanie mikrotsirkulyatornogo rusla golovnogo mozga pri zhirovom ratsione [Cerebral microvasculature in an exclusively fat diet model]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 3: 107–116. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-107-116 (in Russian).

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33
DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-117-125

СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА HSP70 В НЕЙРОНАХ ТЕМЕННОЙ КОРЫ И ГИППОКАМПА КРЫС С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович, О.А. Карнюшко, С.М. Зиматкин,
С.С. Белоконь, З.А. Петухов

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

В работе поднимается вопрос повышения резистентности организма к недостатку кислорода и энергодефициту в условиях церебральной ишемии различной степени тяжести. Адаптация к данным условиям представлена повышением выработки в нейронах головного мозга белков теплового шока. Их экспрессия повышается при уменьшении в крови количества кислорода.

Цель – оценить содержание HSP70 в головном мозге крыс с ишемией головного мозга различной степени тяжести.

Материалы и методы. Исследование проведено на 27 белых беспородных крысах-самцах массой 267±16 г. Использованы модели частичной церебральной ишемии, пошагового девяностопроцентного выключения кровотока, одновременного девяностопроцентного выключения кровотока и полной ишемии головного мозга.

Результаты. По сравнению с контрольной группой в 1-й подгруппе ПДВК (7 сут между перевязками) происходило увеличение содержания HSP70 на 25 % в теменной коре ($p<0,05$), а в гиппокампе его концентрация не изменилась ($p>0,05$). Во 2-й и 3-й подгруппах ПДВК (3 сут и 1 сут между перевязками) уровень HSP70 по сравнению с контрольной группой не изменялся ни в одном из изучаемых отделов ($p>0,05$), а по сравнению с 1-й подгруппой был меньше во 2-й подгруппе на 26 % в теменной коре ($p<0,05$) и на 20 % в гиппокампе ($p<0,05$), в 3-й подгруппе – на 30 % ($p<0,05$) и на 23 % ($p<0,05$) соответственно. Различий в содержании HSP70 между 2-й и 3-й подгруппами выявлено не было ($p>0,05$).

По сравнению с контролем в группе ЕДВК содержание HSP70 уменьшилось на 29 % в теменной коре ($p<0,05$) и на 18 % в гиппокампе ($p<0,05$) и не имело отличий от содержания HSP70 во 2-й и 3-й подгруппах ПДВК в гиппокампе, в то время как в теменной коре содержание HSP70 во 2-й подгруппе, по сравнению с ЕДВК, было больше на 28 % ($p<0,05$), а в 3-й подгруппе – на 23 % ($p<0,05$).

При тотальной церебральной ишемии отмечено наиболее значимое уменьшение содержания HSP70 по сравнению с контролем – на 35 % в теменной коре ($p<0,05$) и на 36 % в гиппокампе ($p<0,05$).

Выводы. Таким образом, в 1-й подгруппе с максимальным интервалом между перевязками содержание HSP70 увеличивалось, свидетельствуя об активации механизмов компенсации при гипоксии путем предохранения белков от преждевременного протеолитического распада и способствуя первичному сворачиванию полипептида в третичную структуру.

Ключевые слова: белок теплового шока, нейроны, церебральная ишемия.

Введение. Белки теплового шока (англ. HSP, heat shock proteins) – это класс функционально сходных белков, экспрессия которых возрастает при повышении температуры или при других стресс-воздействиях на клетку, в т.ч. при ишемии [1, 2].

Белки теплового шока являются универсальными молекулярными шаперонами (от англ. chaperon – сопровождать), т.е. белками,

связывающимися с другими молекулами и в таком комплексе выполняющими определенные функции.

Основной функцией HSP считается контроль образования новых белков и формирование их третичной структуры (фолдинг). Связываясь с растущими пептидными цепями на рибосоме, HSP предотвращают их неспецифическую агрегацию, предохраняют

от преждевременного протеолитического распада и способствуют правильному и своевременному сворачиванию полипептида в третичную структуру. HSP также связывают измененные белки или белки, третичная структура которых уже сформировалась неправильно, защищая клетку от их воздействия [1].

При воздействии стрессорных факторов активность HSP резко возрастает. Они интенсивно связываются с денатурированными белками и поддерживают их в состоянии, при котором они способны к последующему восстановлению. HSP присутствуют в цитоплазме в комплексе со специальным транскрипционным фактором HSF (от англ. heat shock factor – фактор теплового шока). При стрессорном воздействии HSF отделяется от HSP, приобретает ДНК-связывающую активность и накапливается в ядре, где активирует транскрипцию новых шаперонов и подавляет транскрипцию других генов. По окончании стрессорного воздействия освободившиеся HSP связывают HSF и переходят в исходное состояние [9–10].

Мигрируя в ядро и связываясь с хроматином и ядрышком, HSP предохраняют появление мутаций и обеспечивают условия для восстановления повреждений ДНК [11–14].

Взаимодействуя с микротрубочками и микрофиламентами, HSP стабилизируют цитоскелет, что увеличивает устойчивость клетки к механическому повреждению, денатурации и агрегации белков клетки.

Цель исследования. Оценить содержание HSP70 в головном мозге крыс с ишемией головного мозга различной степени тяжести.

Материалы и методы. Исследование проведено на 27 белых беспородных крысах-самцах массой 267 ± 16 г. Животных кормили сухим кормом со сбалансированным содержанием белков, жиров, углеводов, минералов и витаминов. Все крысы содержались в индивидуальных клетках, что позволило минимизировать травматизацию животных после операции. Хирургическое вмешательство проводили исключительно в условиях наркотизации, для чего использовали тиопентал натрия (44 мг/кг внутривенно).

Были использованы следующие модели: частичная церебральная ишемия (част. ЦИ), пошаговое девяностопроцентное выключение кровотока (ПДВК), единовременное девяностопроцентное выключение кровотока (ЕДКВ) и полная (ПЦИ) ишемия головного мозга [2].

Част. ЦИ моделировали лигированием одной *arteria carotis communis* (АСС).

ПДВК моделировали поэтапным лигированием обеих АСС. Крыс делили на 3 подгруппы в зависимости от интервала между перевязками артерий (первая подгруппа – 7 сут, вторая – 3 сут, третья – 1 сут).

ЕДКВ моделировали единовременным лигированием обеих АСС.

ПЦИ подразумевала декапитацию животного.

Забор головного мозга для определения содержания HSP70 осуществляли спустя 1 ч после декапитации.

Определение содержания HSP70 осуществлялось иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител. С этой целью после декапитации у крыс быстро извлекали головной мозг, кусочки коры больших полушарий последовательно погружали в фиксаторы (спирты, ксилол и парафин).

Далее орган нарезали с помощью микротомы. Для определения иммунореактивности молекулярного маркера HSP70 применяли первичные поликлональные кроличьи антитела Anti-HSP70 antibody (Abcam, Великобритания, ab 181606) в разведении 1:1000 при +4 °С. Экспозиция осуществлялась в течение 20 ч во влажной камере [4]. Для выявления связанных первичных антител использовали набор EXPOSE Mouse and Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit (Abcam, Великобритания, ab. 80436). Содержание Anti-HSP70 изучали в цитоплазме нейронов пятого слоя теменной коры и нейронов поля CA1 гиппокампа в иммуногистохимических препаратах на основе величины оптической плотности осадка хромогена с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (Leica DFC 320, Германия) и программы анализа изображения Image Warp (Bitflow, США).

Для предотвращения систематической ошибки измерений образцы головного мозга сравниваемых контрольной и опытных групп животных изучали в одинаковых условиях.

В результате исследований получены количественные непрерывные данные. Так как в эксперименте использованы малые выборки, которые имели ненормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для

Windows (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$ (тест Краскелла – Уоллиса с поправкой Бонферрони).

Результаты и обсуждение. У крыс с част. ЦИ не было выявлено изменения содержания HSP70 по отношению к уровню контрольной группы ($p > 0,05$) (табл. 1, рис. 1, 2).

Таблица 1
Table 1

Содержание HSP70 в цитоплазме пирамидных нейронов теменной коры и поля CA1 гиппокампа головного мозга крыс при ишемии головного мозга, Me (LQ; UQ)

HSP70 content in the cytoplasm of pyramidal neurons of parietal cortex and CA1 field of hippocampal brain of ischemic rat brains

Группа Group	Теменная кора Parietal cortex	Гиппокамп Hippocampus
Контроль Control	0,161 (0,158; 0,163)	0,152 (0,148; 0,159)
Част. ЦИ partial ischaemia	0,160 (0,159; 0,162)	0,151 (0,146; 0,159)
ПДВК Step-by-step 90 % blood flow shutdown	1-я подгруппа subgroup	0,214(0,183;0,248)*
	2-я подгруппа subgroup	0,158 (0,156; 0,162)
	3-я подгруппа subgroup	0,148 (0,148; 0,160)
ЕДВК One-time 90 % blood flow shutdown	0,114 (0,113; 0,117)*	0,124 (0,116; 0,136)*
ПЦИ Complete cerebral ischemia	0,105 (0,093; 0,119)*	0,097 (0,091; 0,100)*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Note. * – $p < 0,05$ the differences are significant compared with the control.

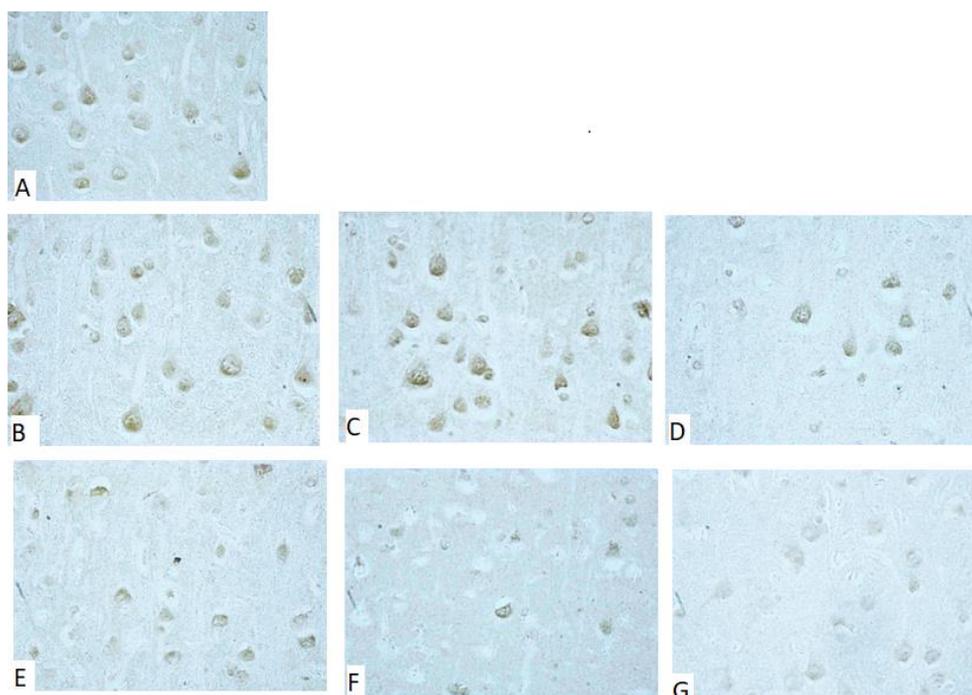


Рис. 1. Содержание HSP70 в цитоплазме пирамидных нейронов теменной коры крыс: А – контроль; В – част. ЦИ; С, D, E – ПДВК, F – ЕДВК, G – ПЦИ. Цифровая микрофотография, $\times 40$

Fig. 1. HSP70 content in the cytoplasm of rat parietal cortex pyramidal neurons. Control (A), partial cerebral ischemia (B), step-by-step 90 % blood flow shutdown (C, D, E), one-time 90 % blood flow shutdown (F), complete cerebral ischemia (G). Digital microphotography, $\times 40$

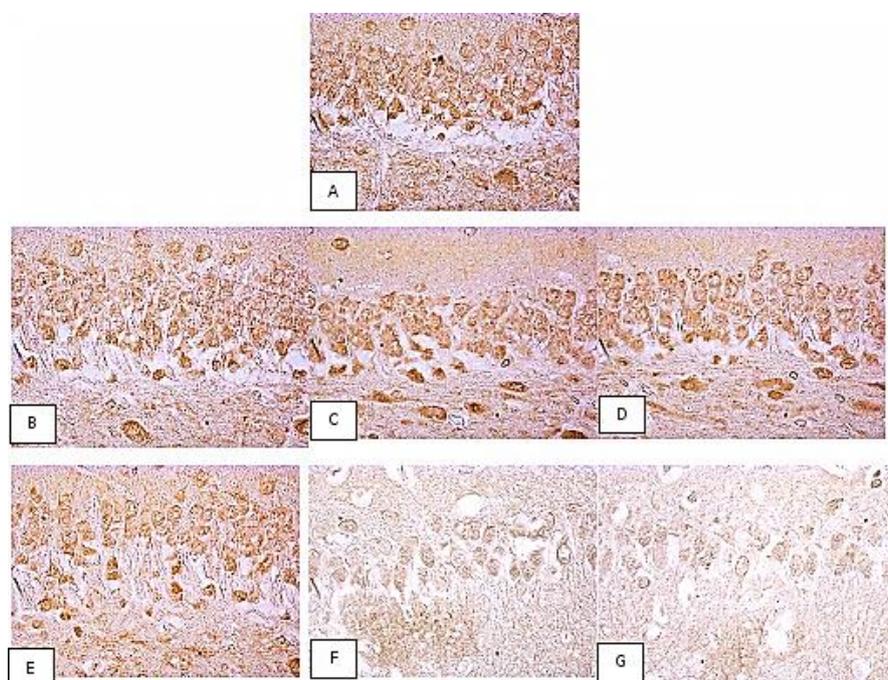


Рис. 2. Содержание HSP70 в цитоплазме пирамидных нейронов поля CA₁ гиппокампа крыс: А – контроль, В – част. ЦИ, С, D, E – ПДВК, F – ЕДВК, G – ПЦИ

Fig. 2. HSP70 content in the cytoplasm of pyramidal neurons of field CA₁ in rat hippocampus. Control (A), partial cerebral ischemia (B), step-by-step 90 % blood flow shutdown (C, D, E), one-time 90 % blood flow shutdown (F), complete cerebral ischemia (G)

По сравнению с контрольной группой в 1-й подгруппе ПДБК (7 сут между перевязками) происходило увеличение содержания HSP70 на 25 % в теменной коре ($p < 0,05$), тогда как в гиппокампе его концентрация не изменилась ($p > 0,05$). Во 2-й и 3-й подгруппах ПДБК (3 сут и 1 сут между перевязками) содержание HSP70 по сравнению с контрольной группой не изменялось ни в одном из изучаемых отделов ($p > 0,05$), а по сравнению с 1-й подгруппой было меньше во 2-й подгруппе на 26 % в теменной коре ($p < 0,05$) и на 20 % в гиппокампе ($p < 0,05$), в 3-й подгруппе – на 30 % ($p < 0,05$) и на 23 % ($p < 0,05$) соответственно. Различий в содержании HSP70 между 2-й и 3-й подгруппами выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, в 1-й подгруппе ПДБК наблюдалось увеличение содержания HSP70, в то время как во 2-й и 3-й подгруппах данный показатель не отличался от уровня контрольной группы.

По сравнению с контролем в группе ЕДБК содержание HSP70 уменьшилось на 29 % в теменной коре ($p < 0,05$) и на 18 % в гиппокампе ($p < 0,05$) и не имело отличий от содержания HSP70 во 2-й и 3-й подгруппах ПДБК в гиппокампе, в то время как в теменной коре содержание HSP70 во 2-й подгруппе, по сравнению с ЕДБК, было больше на 28 % ($p < 0,05$), а в 3-й подгруппе – на 23 % ($p < 0,05$).

При тотальной церебральной ишемии отмечено наиболее значимое уменьшение содержания HSP70 по сравнению с контролем – на 35 % в теменной коре ($p < 0,05$) и на 36 % в гиппокампе ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, в 1-й подгруппе с максимальным интервалом между перевязками содержание HSP70 увеличивалось, свидетельствуя об активации механизмов компенсации при гипоксии путем сохранения белков от преждевременного протеолитического распада и способствуя правильному сворачиванию полипептида в третичную структуру, в то время как по мере сокращения временного интервала между перевязками его содержание не изменялось, указывая на недостаточное включение механизмов компенсации при более тяжелых формах ишемии головного мозга.

Снижение HSP70 отмечалось при тотальной ишемии головного мозга как отражение дегградации белка.

Синтез белков теплового шока является универсальным ответом на стресс и играет важную роль в защите клеток от негативных воздействий. Белки теплового шока принимают участие в реализации фундаментальных клеточных процессов, и изменение их экспрессии может служить важным диагностическим маркером реакции клетки на повреждения [7–14]. Поиск лекарственных веществ, выступающих в роли индукторов или ингибиторов их синтеза, является актуальным направлением в экспериментальной фармакологии, поскольку они позволяют не только регулировать процессы адаптации к гипоксии, но более эффективно лечить цереброваскулярные, сердечно-сосудистые и другие заболевания, в генезе которых ведущую роль играет кислородная недостаточность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Максимович Н.Е., Зиматкин С.М.

Сбор и обработка материала: Бонь Е.И., Белоконь С.С., Петухов З.А.

Написание текста: Бонь Е.И., Карнюшко О.А.

Редактирование: Бонь Е.И., Карнюшко О.А.

Литература

1. Беленичев И.Ф. Нейропротекция и нейропластичность: монография. К.: ООО «Полиграф плюс»; 2014. 512.
2. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга. Биомедицина. 2018; 2: 59–71.

3. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Сравнительный анализ морфологических нарушений нейронов теменной коры и гиппокампа крысы при различных видах экспериментальной ишемии головного мозга. Оренбургский медицинский вестник. 2021; 2: 29–36.
4. Коржевский Д.Э., Гилерович Е.Г., Кирик О.В. Иммуногистохимическое исследование головного мозга. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2016. 143.
5. Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Головной мозг крысы и его реакция на ишемию: монография. Гродно: ГрГМУ; 2020. 240.
6. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants. Free Radic. Biol. Med. 2000; 28: 1526–1531.
7. Максимович Н.Е., Бонь Е.И. Белки теплового шока. Свойства. Роль в адаптации. Методические подходы к определению. Биомедицина. 2020; 2: 60–67.
8. Maksimovich N.Ye., Bon I.L. The Role of Heat Shock Proteins in Cell Metabolism. J Med Clin Case Stud. 2023; 1 (1): 1–8.
9. Cui Y., Wang M., Yin X., Xu G., Song S., Li M., Liu K., Xia X. OsMSR3, a Small Heat Shock Protein, Confers Enhanced Tolerance to Copper Stress in Arabidopsis thaliana. Int J Mol Sci. 2019; 3: 20–23.
10. Fabczak H., Osinka A. Role of the Novel Hsp90 Co-Chaperones in Dynein Arms' Preassembly. Int J Mol Sci. 2019; 20: 24–29.
11. Gupta A., Bansal A., Hashimoto-Torii K. HSP70 and HSP90 in neurodegenerative diseases. Neurosci Lett. 2020; 18: 716–720.
12. Min H.J., Choe J.W., Chang M.Y., Kim K.S., Lee S.Y., Mun S.K. The expression and correlation of Hsp 70 and Hsp 27 in serous middle ear effusion fluids of pediatric patients—a preliminary. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017; 101: 145–149.
13. Mo Z.T., Li W.N., Zhai Y.R., Gao S.Y. The effects of icariin on the expression of HIF-1 α , HSP-60 and HSP-70 in PC12 cells suffered from oxygen-glucose deprivation-induced injury. Pharm Biol. 2017; 55: 848–852.
14. Oh E., Lee B., Choi Y.M. Associations of Heat-Shock Protein Expression with Meat Quality and Sensory Quality Characteristics in Highly Marbled *Longissimus Thoracis* Muscle from Hanwoo Steers Categorized by Warner-Bratzler Shear Force Value. Foods. 2019; 8: 12–18.

Поступила в редакцию 08.04.2024; принята 27.06.2024.

Авторский коллектив

Бонь Елизавета Игоревна – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: asphodela@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

Зиматкин Сергей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: smzimatkin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5728-2588>.

Максимович, Наталия Евгеньевна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: mne@grsmu.by, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.

Белоконь Сергей Сергеевич – студент, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: dreamsergamacho@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-7254>.

Петухов Захар Александрович – студент, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: zakhar20011@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-7915>.

Карнюшко Ольга Анатольевна – доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: karnyushko-olga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2309-1542>.

Образец цитирования

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Карнюшко О.А., Зиматкин С.М., Белоконь С.С., Петухов З.А. Содержание белка теплового шока HSP70 в нейронах теменной коры и гиппокампа крыс с церебральной ишемией различной степени тяжести. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 117–125. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-117-125.

LEVELS OF HEAT SHOCK PROTEIN HSP70 IN NEURONS OF PARIETAL CORTEX AND HIPPOCAMPUS IN RATS WITH VARIOUS STAGES OF CEREBRAL ISCHEMIA

**E.I. Bon', N.Ye. Maksimovich, O.A. Karnyushko, S.M. Zimatkin,
S.S. Belokon', Z.A. Petukhov**

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

The paper examines the issue of increasing the body's resistance to oxygen deficiency and energy deficit under cerebral ischemia. Adaptation to these changes is represented by an increased number of heat shock proteins in brain neurons. Their expression increases with a decrease of oxygen level in the blood.

The aim of the paper is to evaluate HSP70 level in the brain of rats with various stages of cerebral ischemia. Materials and Methods. The study was conducted on 27 white outbred male rats weighing 267±16 g. The authors used such models as partial cerebral ischemia, step-by-step 90 % blood flow shutdown, one-time 90 % blood flow shutdown, and complete cerebral ischemia.

Results. In the 1st subgroup of step-by-step 90 % blood flow shutdown (7 days between dressings) there was an increase in the HSP70 level by 25 % in the parietal cortex ($p<0.05$) compared with the control. However, its concentration in the hippocampus did not change ($p>0.05$). In the 2nd and 3rd subgroups of step-by-step 90 % blood flow shutdown (3 days and 1 day between dressings), the HSP70 level did not change in any of the studied areas ($p>0.05$) compared with the control. Compared with the 1st subgroup, in the 2nd subgroup HSP70 level in the parietal cortex was lower by 26 % ($p<0.05$) and in the hippocampus by 20 % ($p<0.05$), in the 3rd subgroup it was lower by 30 % ($p<0.05$) and by 23 % ($p<0.05$), respectively. No differences in HSP70 levels were found between the 2nd and 3rd subgroups ($p>0.05$). In the group of one-time 90 % blood flow shutdown, the HSP70 level decreased by 29 % in the parietal cortex ($p<0.05$) and by 18 % in the hippocampus ($p<0.05$) compared with the control. In group of one-time 90 % blood flow shutdown, the HSP70 level did not differ from those in the 2nd and 3rd subgroups of step-by-step 90 % blood flow shutdown in the hippocampus. In the parietal cortex, the HSP70 level in the 2nd subgroup was 28 % higher ($p<0.05$), and in the 3rd subgroup by 23 % higher ($p<0.05$) compared with the group of one-time 90 % blood flow shutdown.

In total cerebral ischemia, the most significant decrease in HSP70 level was observed compared to the control: by 35 % in the parietal cortex ($p<0.05$) and by 36 % in the hippocampus ($p<0.05$).

Conclusion. Thus, in the 1st subgroup with the maximum interval between dressings, the HSP70 level increased, indicating the activation of compensation mechanisms during hypoxia by protecting proteins from premature proteolytic breakdown and promoting the correct polypeptide folding into a tertiary structure.

Key words: heat shock protein, neurons, cerebral ischemia.

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

Author contributions

Research concept and design: Maksimovich N.Ye, Zimatkin S.M.

Data collection and processing: Bon' E.I., Belokon' S.S., Petukhov Z.A.

Text writing: Bon' E.I., Karnyushko O.A.

Proofreading: Bon' E.I., Karnyushko O.A.

References

1. Belenichev I.F. *Neuroproteksiya i neyroplastichnost': monografiya* [Neuroprotection and neuroplasticity: Monograph]. Kiev: ООО «Poligraf plyus»; 2014. 512 (in Russian).
2. Bon' E.I., Maksimovich N.Ye. Sposoby modelirovaniya i morfofunktsional'nye markery ishemii golovnogo mozga [Simulation means and morphofunctional markers of cerebral ischemia]. *Biomeditsina*. 2018; 2: 59–71 (in Russian).
3. Bon' E.I., Maksimovich N.Ye. Sravnitel'nyy analiz morfologicheskikh narusheniy neyronov temennoy kory i gippokampa krysa pri razlichnykh vidakh eksperimental'noy ishemii golovnogo mozga [Comparative analysis of morphological disturbances of neurons in parietal cortex and hippocampus of rats with different types of experimental cerebral ischemia]. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik*. 2021; 2: 29–36 (in Russian).
4. Korzhevskiy D.E., Gilerovich E.G., Kirik O.V. *Immunogistokhimicheskoe issledovanie golovnogo mozga* [Immunohistochemical study of brain]. St. Petersburg: SpetsLit; 2016. 143 (in Russian).
5. Maksimovich N.Ye, Bon' E.I., Zimatkin S.M. *Golovnoy mozg krysy i ego reaktsiya na ishemiyu: monografiya* [Rat brain and its response to ischemia: Monograph]. Grodno: GrGMU; 2020. 240 (in Russian).
6. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28: 1526–1531.
7. Maksimovich N.Ye, Bon' E.I. Belki teplovogo shoka. Svoystva. Rol' v adaptatsii. Metodicheskie podkhody k opredeleniyu [Heat shock proteins. Properties. Role in adaptation. Methodological approaches to definition]. *Biomeditsina*. 2020; 2: 60–67 (in Russian).
8. Maksimovich N.Ye., Bon' I.L. The Role of Heat Shock Proteins in Cell Metabolism. *J Med Clin Case Stud.* 2023; 1 (1): 1–8.
9. Cui Y., Wang M., Yin X., Xu G., Song S., Li M., Liu K., Xia X. OsMSR3, a Small Heat Shock Protein, Confers Enhanced Tolerance to Copper Stress in Arabidopsis thaliana. *Int J Mol Sci.* 2019; 3: 20–23.
10. Fabczak H., Osinka A. Role of the Novel Hsp90 Co-Chaperones in Dynein Arms' Preassembly. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 24–29.
11. Gupta A., Bansal A., Hashimoto-Torii K. HSP70 and HSP90 in neurodegenerative diseases. *Neurosci Lett.* 2020; 18: 716–720.
12. Min H.J., Choe J.W., Chang M.Y., Kim K.S., Lee S.Y., Mun S.K. The expression and correlation of Hsp 70 and Hsp 27 in serous middle ear effusion fluids of pediatric patients—a preliminary. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017; 101: 145–149.
13. Mo Z.T., Li W.N., Zhai Y.R., Gao S.Y. The effects of icariin on the expression of HIF-1 α , HSP-60 and HSP-70 in PC12 cells suffered from oxygen-glucose deprivation-induced injury. *Pharm Biol.* 2017; 55: 848–852.
14. Oh E., Lee B., Choi Y.M. Associations of Heat-Shock Protein Expression with Meat Quality and Sensory Quality Characteristics in Highly Marbled Longissimus Thoracis Muscle from Hanwoo Steers Categorized by Warner-Bratzler Shear Force Value. *Foods.* 2019; 8: 12–18.

Received April 08, 2024; accepted June 27, 2024.

Information about the authors

Bon' Elizaveta Igorevna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: asphodela@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

Zimatkin Sergey Mikhailovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: smzimatin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5728-2588>.

Maksimovich Nataliya Evgen'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: mne@grsmu.by, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.

Belokon' Sergey Sergeevich, Student, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: dreamsergamacho@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-7254>.

Petukhov Zakhar Aleksandrovich, Student, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky st., 80; e-mail: zakhar20011@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-7915>.

Karnyushko Ol'ga Anatol'evna, Associate Professor, Chair of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: karnyushko-olga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2309-1542>.

For citation

Bon' E.I., Maksimovich N.Ye., Karnyushko O.A., Zimatkin S.M., Belokon' S.S., Petukhov Z.A. Soderzhanie belka teplovogo shoka HSP70 v neyronakh temennoy kory i gippokampa krysa s tserebral'noy ishemiey razlichnoy stepeni tyazhesti [Levels of heat shock protein HSP70 in neurons of parietal cortex and hippocampus in rats with various stages of cerebral ischemia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 3: 117–125. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-117-125 (in Russian).

УДК 615.277.3

DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-126-138

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКА ПРЕПАРАТА, НАЦЕЛЕННОГО НА РЕЦЕПТОР БОМБЕЗИНА, ДЛЯ ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ

Е.А. Белобородов, Е.В. Юрова, Д.Е. Сугак, Е.С. Погодина,
Е.В. Расторгуева, Ю.В. Саенко

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

Онкозаболевания – одна из основных причин смерти от болезней во всем мире. Перспективным методом терапии онкопатологии является пептид-рецепторная радионуклидная терапия, в которой доставка терапевтического радионуклида осуществляется с помощью пептидных векторов, способных связываться со специфическими рецепторами на поверхности раковых клеток. Одними из характерных для многих типов рака рецепторов, на которые могут быть нацелены пептидные векторы, являются рецепторы бомбезина. Пептиды, обладая рядом преимуществ, имеют один серьезный недостаток – низкую стабильность в среде организма. Вариантом решения данной проблемы является включение терапевтического пептида в структуру высокостабильного пептида кноттина.

Цель. Изучить стабильность структуры BBN/C1-C2, созданной на основе кноттина U5-scytotoxin-Sth1a и пептида бомбезина, тройного бомбезиновому рецептору, и ее способность связываться с целевыми рецепторами на поверхности раковых клеток.

Материалы и методы. Пептид BBN/C1-C2 был получен методом твердофазного пептидного синтеза, после чего подвергся очистке методом хроматографии под контролем аналитической хроматографии и масс-спектрометрии. Исследование стабильности проводилось методом аналитической хроматографии. Анализ конкурентного ингибирования проводился с помощью пептида GRP, меченного флуоресцентной меткой, при избытке BBN/C1-C2 и флуоресцентно меченого BBN/C1-C2 в присутствии ингибитора рецептора бомбезина GRP. В работе использовались раковая клеточная культура РС-3, экспрессирующая рецепторы бомбезина, и нормальная клеточная культура СНО-К1, не экспрессирующая рецепторы бомбезина.

Результаты. Проведенные исследования показали, что гибридный пептид BBN/C1-C2 на основе пептида бомбезина, встроенного в каркас кноттина U5-scytotoxin-Sth1a между первым и вторым остатком цистеина, обладает большей стабильностью по сравнению с коммерческим пептидным препаратом PSMА-617. Пептид BBN/C1-C2 проявляет специфичность в отношении бомбезинового рецептора, связываясь с раковой клеточной культурой РС-3, несущей на своей поверхности целевой рецептор бомбезина, и не связываясь со здоровой клеточной культурой СНО-К1, не несущей на своей поверхности целевого рецептора. Пептид BBN/C1-C2 показывает высокое сродство к рецептору бомбезина, поскольку GRP препятствует его связыванию с клеточной культурой РС-3.

Ключевые слова: онкология, пептид, кноттин, рецептор бомбезина.

Введение. Рак является одной из основных причин смерти от болезней во всем мире. Согласно оценкам Глобальной онкологической обсерватории (GLOBOCAN) в 2020 г. во всем мире было зарегистрировано около 19,3 млн новых случаев рака и почти 10,0 млн смертей от него. Ожидается, что бремя, связанное с раком, составит 28,4 млн случаев в 2040 г., что на 47 % больше по сравнению с 2020 г. [1].

Долгое время основными методами терапии онкозаболеваний были хирургический,

химио- и радиотерапевтический. Однако данные методы, несмотря на широкое распространение, имеют серьезные недостатки: хирургия малоэффективна при метастазирующих типах рака, радио- и химиотерапия не обладают тканеспецифичностью, что приводит к проявлению токсичности по отношению к здоровым тканям и тяжелым побочным эффектам [2].

Прорывом в лечении онкопатологии стала разработка таргетной терапии, которая позволяет оказывать терапевтическое воздействие

непосредственно на раковые клетки, не затрагивая здоровые [3]. Частным случаем данной методики является пептид-рецепторная радионуклидная терапия, в которой доставка терапевтической нагрузки (радионуклида) осуществляется с помощью пептидных векторов, способных связываться со специфическими рецепторами на поверхности раковых клеток [4].

Самым крупным классом рецепторов, сверхэкспрессирующих на поверхности раковых клеток, являются рецепторы, связанные с G-белком (GPCR). Этот класс включает более 800 рецепторов, имеющих общую структуру из семи трансмембранных спиралей, которые связаны тремя внутри- и внеклеточными петлевыми областями, внеклеточным N-концом и внутриклеточным карбоксил-концевым доменом [5]. К классу GPCR-рецепторов также относят и семейство бомбезиновых рецепторов [6].

Семейство бомбезиновых рецепторов задействовано в самых разнообразных физиологических реакциях, таких как рост тканей, сокращение гладких мышц, пищевое поведение, секреция желез, а также многих эффектах центральной нервной системы, включая регуляцию циркадного ритма [7, 8].

Однако рецепторы бомбезина могут играть важную роль и в развитии онкопатологии [9]. Сверхэкспрессия рецепторов бомбезина обнаруживается при таких заболеваниях, как рак молочной железы, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак легких, нейроblastомы и др. [10–13]. Рецепторы бомбезина при их сверхэкспрессии оказывают аутокринное действие на рост опухолевой ткани, а также стимулируют ангиогенез [14, 15].

Особенностью, объединяющей семейство рецепторов бомбезина, является их способность взаимодействовать с пептидом под названием бомбезин [16]. Бомбезин был выделен из кожи лягушки *Bombina bombina* в 1971 г. В. Эрспамером и его коллегами и представляет собой амидированный тетрадекапептид [17]. Именно пептид бомбезин стал основой перспективных пептидных препаратов,

использующихся для лечения опухолей, клетки которых экспрессируют рецепторы бомбезина [6].

Перспективность пептидных препаратов обусловлена преимуществами, которыми обладают пептиды. К таковым относят отсутствие иммуногенности, относительно простой и бюджетный синтез, а также относительно простая модификация [18]. Однако пептиды обладают серьезным ограничением – низкая стабильность как *in vitro*, так и *in vivo*, особенно пептиды подвержены деградации под действием протеаз крови [19].

Решить проблему стабильности пытаются различными способами: применяя ненатуральные аминокислоты, циклизацию, конъюгацию с различными биополимерами [20]. Одним из перспективных направлений повышения стабильности пептидов стало включение терапевтического пептида в каркас более стабильной пептидной молекулы [21].

Мы разработали новую синтетическую пептидную конструкцию на основе высокостабильного пептида кноттина U5-scytotoxin-Sth1a (UniProt: U51A_SCYTH), выделенного из яда паука *Scytodes thoracica*, в структуру которого был встроен короткий пептид бомбезин (BBN), полученный из кожи лягушки *Bombina bombina*. Пептид бомбезин был встроен между первым и вторым цистеиновым остатком, что дало структуре название BBN/C1-C2.

Цель исследования. Изучить стабильность структуры BBN/C1-C2, созданной на основе кноттина U5-scytotoxin-Sth1a и пептида бомбезина, тропного бомбезиновому рецептору, и ее способность связываться с целевыми рецепторами на поверхности раковых клеток.

Материалы и методы. Синтез BBN/C1-C2 осуществляли на пептидном синтезаторе ResPep SL (Intavis, Германия) твердофазным методом с использованием Fmoc-защищенных аминокислот (Intavis, Германия) [22].

В качестве специфического ингибитора использовали тропный бомбезиновому рецептору пептид GRP, синтез которого проводился также твердофазным методом [23].

Контроль результатов синтеза осуществлялся методом обращенно-фазовой хроматографии с использованием системы высокоэффективной жидкостной хроматографии Shimadzu LC-20AD (Shimadzu, Япония) с применением колонки Dr. Maisch Luna C18(2) по стандартному протоколу градиентного элюирования [24]. По протоколу элюирование осуществлялось парой вода (А) и ацетонитрил (Б), где профиль градиента был: 5 минут 95 % А и 5 % Б, затем в течении 40 мин концентрация элюента А увеличивалась с 5 % до 100 %, в конце анализа происходила регенерация колонки 100 % Б в течение 5 мин. Скорость потока составляла 1 мл/мин, детектирование осуществлялось на длине волны 215 нм.

Также для контроля синтеза использовался масс-спектрометрический анализ с применением комплекса MALDI-TOF MS серии FLEX (Bruker Daltonics, Германия).

По результатам синтеза проводилась очистка пептидов методом обращенно-фазовой хроматографии с использованием системы AutoPure25-M604 (Inscinstech) и колонки Galaxil EF-C18H (Galak) по стандартному протоколу градиентного элюирования парой «вода-ацетонитрил» [24]. По протоколу элюирование осуществлялось парой вода (А) и ацетонитрил (Б), где профиль градиента был: 20 мин 95 % А и 5 % Б, затем в течении 80 мин концентрация элюента А увеличивалась с 5 % до 100 %, в конце анализа происходила регенерация колонки 100 % Б в течении 40 мин. Скорость потока составляла 5 мл/мин, детектирование осуществлялось на длине волны 215 нм.

Фолдинг пептида проводили в буфере, содержащем 10 мМ восстановленного глутатиона и 1 мМ окисленного глутатиона в 0,1 М трис-НСl, рН 8,0, при 4 °С при осторожном покачивании в течение 24 ч [25].

В качестве флуоресцентной метки для BBN/C1-C2 использовали FAM(6)-NHS («Люмипроб», Россия), мечение проводили по стандартному протоколу производителя [26].

Стабильность исследуемого пептида BBN/C1-C2 сравнивали с коммерческим препаратом PSMA-617. PSMA-617 является наи-

более современным и перспективным пептидным препаратом, одобренным для таргетной радионуклидной терапии рака предстательной железы, что и обусловило выбор данного препарата для сравнения [27].

Анализ стабильности пептида BBN/C1-C2 и PSMA-617 проводили в физиологическом растворе при 4 °С в течение 96 ч с использованием хроматографической системы Shimadzu LC-20AD XR по принципу обращенно-фазовой хроматографии. Данные обрабатывали в программе Clarity (Clarity Software, Великобритания).

Для анализа прикрепления и интернализации использовали две клеточные культуры: РС-3, экспрессирующую на поверхности бомбезиновый рецептор, и СНО-К1, не экспрессирующую бомбезиновый рецептор [28].

Клетки высевали в 24-луночные планшеты в концентрации 100 000 на лунку в 1 мл среды. Через 24 ч при достижении экспоненциальной стадии роста вместе со свежей питательной средой добавляли BBN/C1-C2 в 1-, 10-, 100-кратном избытке по массе к GRP и культуру инкубировали 30 мин при 37 °С и 5 % CO₂ для ингибирования рецептора бомбезина. Затем к культуре добавляли 1 мл среды с GRP и культуру инкубировали 3 ч при 37 °С и 5 % CO₂. Через 3 ч среду собирали, а клетки трижды промывали холодным фосфатным буфером для удаления несвязавшихся молекул, добавляли 1 мл глицинового буфера (50 мМ в НСl, рН 2,8) и инкубировали в течение 5 мин. Буфер собирали, ячейки промывали холодным фосфатным буфером. Клетки лизировали в 1 мл 0,3 М NaOH в течение 20 мин и собирали лизат [25]. После этого среду убирали, ячейки промывали холодным фосфатным буфером и делали съемку клеток с использованием оптической системы, включающей микроскоп Nikon Ti-S (Nikon, Япония), камеру DS-Qi1MC, объектив Nikon S Plan Fluor ELWD 20×0.45, соответствующие фильтры и ПК с пакетом NIS-elements 4.0. Количественный анализ изображений выполняли с использованием программного обеспечения Image J. Интенсивность флуоресценции вычисляли по формуле: общая флуоресценция клеток = ин-

тегрированная плотность – (площадь выделенной ячейки × средняя флуоресценция фоновых показателей). В качестве контроля фиксировали сигнал флуоресценции без добавления пептидов [29].

Каждый эксперимент проводили в 3 повторях, данные представляли в виде $M \pm SD$. Статистическую обработку осуществляли в программе Excel с использованием критерия

Стьюдента, отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате синтеза и хроматографической очистки был получен пептид BBN/C1-C2 с химической чистотой более 90 % (рис. 1А). Также был проведен синтез и хроматографическая очистка пептида GRP, выбранного в качестве специфического ингибитора бомбезинового рецептора (рис. 1Б).

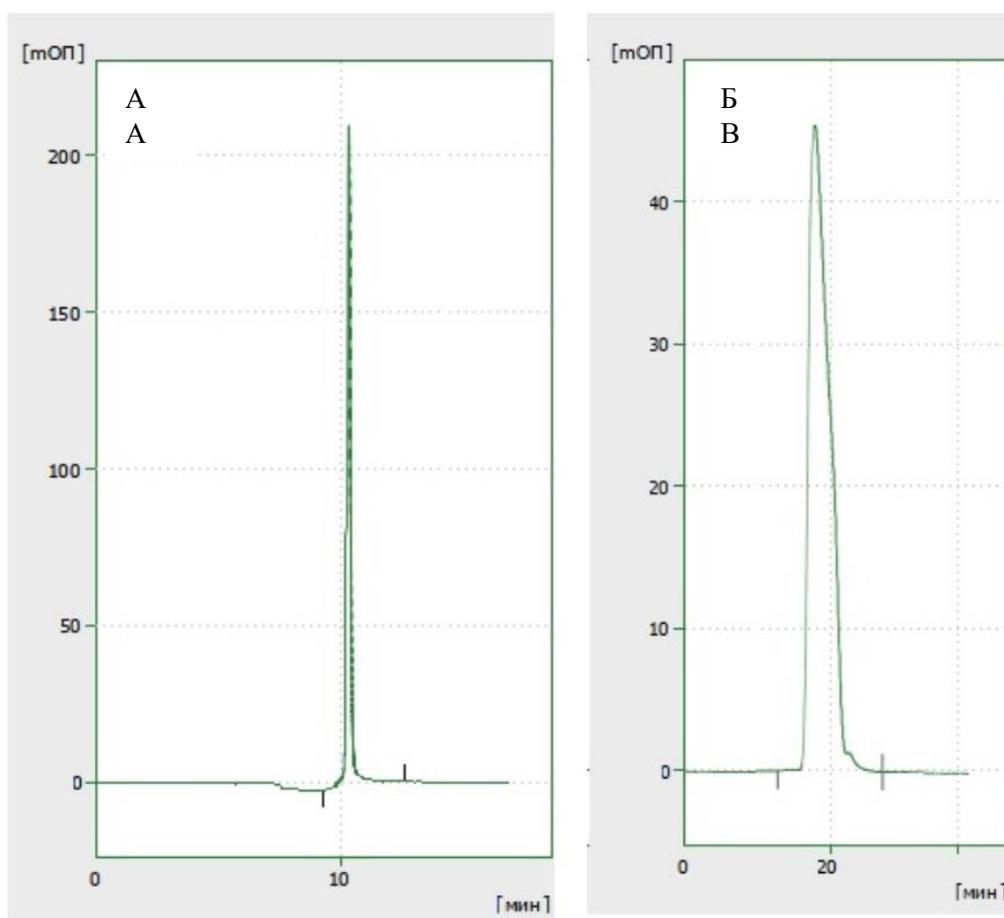


Рис. 1. Хроматограмма пептида BBN/C1-C2 (А) и GRP (Б)

Fig. 1. Chromatogram of BBN/C1-C2 (A) peptide and GRP (B)

В качестве основы для синтетического пептида нами был взят пептид бомбезин, показывающий способность связываться с рецепторами семейства бомбезина, которые экспрессируются на поверхности клеток человека [6]. Такая особенность дает возможность использовать данный пептид как препарат для

пептид-рецепторной радионуклидной терапии опухолей, клетки которых сверхэкспрессируют рецепторы бомбезина. Однако использование нативного бомбезина ограничивает упомянутая ранее низкая стабильность пептидов *in vivo* [30]. Работы, ведущиеся в этом направлении, нацелены на модификацию

нативной последовательности пептида с сохранением его основного свойства [31].

Нами же был использован иной подход к повышению стабильности пептида бомбезина, а именно молекулярная имплантация терапевтического пептида в структуру другого, более стабильного пептида [21]. В качестве такого каркаса был использован пептид кноттин U5-scytotoxin-Sth1a (UniProt: U51A_SCYTH), выделенный из яда паука-птицеда, не проявляющего токсичность в отношении млекопитающих [32].

Кноттины представляют собой особый класс пептидов, особенностью которых является наличие цистиновых (дисульфидных) связей, образующих узловую структуру. Именно это придает кноттинам высокую стабильность в широком диапазоне pH, температур и иных внешних факторов [32]. Различные работы показывают перспективность применения кноттинов в качестве каркаса для терапевтических пептидов. В одном из последних исследований Лей Цзян и соав. разработали и синтезировали гибридный пептид на основе

агути-родственного пептида, встроенного в каркас кноттина, – ингибитор трипсина *Ecballium elaterium* (EETI-II). Разработанный пептид показал высокую аффинность к рецепторам интегрина и высокоспецифичное поглощение целевой опухолью [33].

Пептид бомбезин был встроен между первым и вторым остатком цистеина, что дало получившейся гибридной молекуле название BBN/C1-C2.

Сравнение BBN/C1-C2 и коммерческого препарата PSMA-617 в среде физиологического раствора при температуре 4°C показало, что синтезированный нами пептид BBN/C1-C2 обладает более высокой стабильностью. Так, BBN/C1-C2 и PSMA-617 в течении первых 24 ч сохраняют высокую стабильность, химическая чистота молекул меняется незначительно: химическая чистота PSMA-617 снижается на 5,7 %, тогда как чистота BBN/C1-C2 снижается всего на 0,7 %. Через 96 ч химическая чистота PSMA-617 снижается с 99,7 % до 79,4 %, в то время как чистота BBN/C1-C2 снижается с 96 % до 93,2 % (рис. 2).

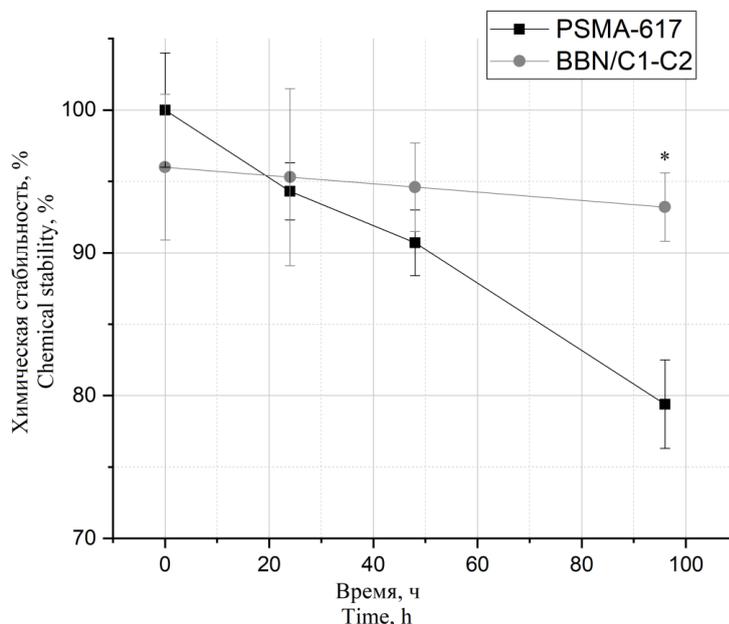


Рис. 2. Стабильность пептидов PSMA-617 и BBN/C1-C2 в физиологическом растворе при температуре +4 °C в течении 96 ч (* – достоверное отличие от PSMA-617)

Fig. 2. Stability of PSMA-617 and BBN/C1-C2 peptides in physiological solution, +4°C, 96 hours (* – the difference is significant compared with PSMA-617)

Было проведено исследование конкурентного ингибирования на клеточной культуре, экспрессирующей бомбезиновый рецептор, при совместной инкубации GRP и BBN/C1-C2.

Пептид GRP является аналогом пептида бомбезина, экспрессируется клетками млекопитающих и способен связываться с рецептором GRP, который является членом семейства бомбезиновых рецепторов [34]. Особенностью рецепторов бомбезина также является их минимальная экспрессия на поверхности здоровых клеток млекопитающих (за исключением некоторых органов, например поджелудочной железы) при сверхэкспрессии клетками многих типов рака [35–37].

Для проведения исследования пептиды были помечены флуоресцентной меткой 6-FAM, концентрация BBN/C1-C2 превышала концентрацию GRP в 1, 10 и 100 раз. Результаты исследования показали отсутствие различий GRP и BBN/C1-C2 в соотношении 1:1 в течении 3 ч (рис. 3). При 10-кратном избытке BBN/C1-C2 наблюдалось достоверное снижение сигнала GRP на 30 %. При 100-кратном избытке BBN/C1-C2 не наблюдалось дозозависимого снижения сигнала GRP. Также исследование показало, что избыток BBN/C1-C2 не влияет на интернализацию GRP (рис. 4).

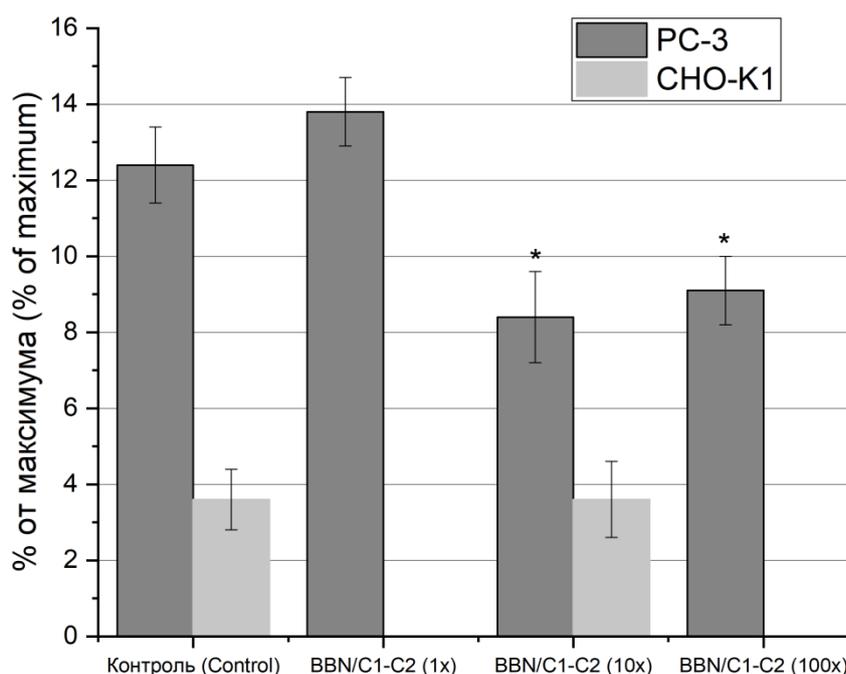


Рис. 3. Доля прикрепленного к мембране GRP при избытке BBN/C1-C2 (* – отличие от контроля)

Fig. 3. Proportion of GRP attached to the membrane with excess BBN/C1-C2 (* – the difference is significant compared with the control)

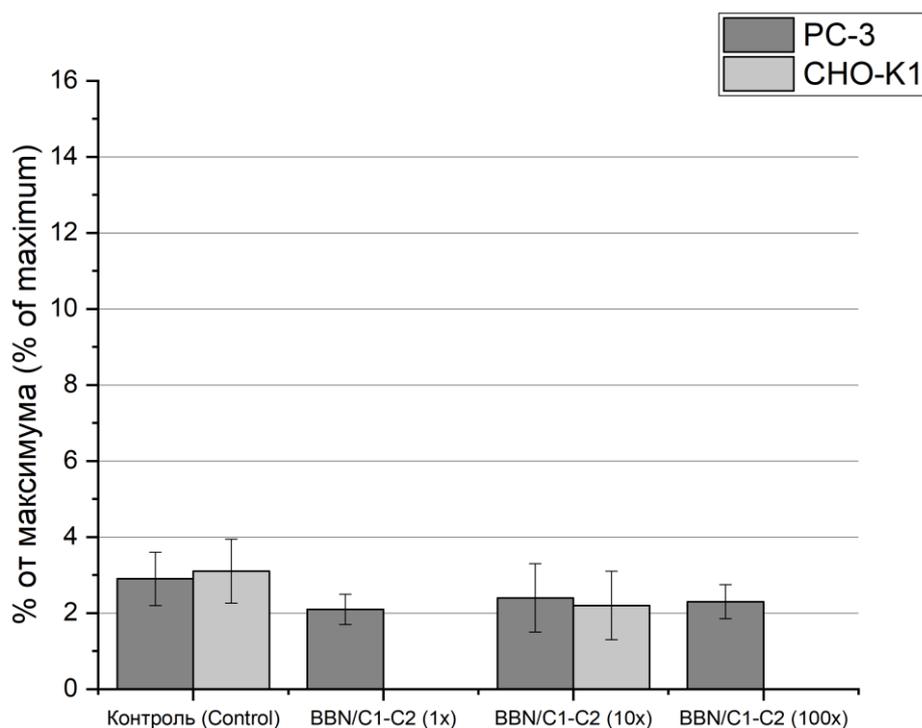


Рис. 4. Доля интернализованного в клетки GRP при избытке BBN/C1-C2 (* – отличие от контроля)

Fig. 4. Proportion of GRP internalized into cells with excess BBN/C1-C2 (* – the difference is significant compared with the control)

Проведенное исследование показало, что прикрепление и интернализация пептидов GRP и BBN/C1-C2 к клеткам культуры CHO-K1 не превышает значения статистической погрешности (рис. 3 и 4).

Заключение. Таким образом, структура, созданная на основе токсина U5-scytotoxin-

Sth1a с помещенным в положение C1-C2 коротким пептидом, тропным к рецептору бомбезина, сохраняет повышенную стабильность без потери способности связываться с целевым рецептором на поверхности клеток и не затрагивает клетки, не экспрессирующие целевой рецептор.

Данное исследование было профинансировано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, грант № 123020700216-4 (FEUF-2023-0004).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Саенко Ю.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Сугак Д.Е., Погодина Е.С., Расторгуева Е.В.

Статистическая обработка данных: Погодина Е.С.

Анализ и интерпретация данных: Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Саенко Ю.В.

Написание и редактирование текста: Белобородов Е.А., Юрова Е.В.

Литература

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209–249.
2. *Saini K.S., Twelves C.* Determining lines of therapy in patients with solid cancers: a proposed new systematic and comprehensive framework. *Br J Cancer.* 2021; 125 (2): 155–163.
3. *Choi H.Y., Chang J.E.* Targeted Therapy for Cancers: From Ongoing Clinical Trials to FDA-Approved Drugs. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (17): 13618.
4. *Merola E., Grana C.M.* Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT): Innovations and Improvements. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (11): 2975.
5. *Sriram K., Insel P.A.* G Protein-Coupled Receptors as Targets for Approved Drugs: How Many Targets and How Many Drugs? *Mol Pharmacol.* 2018; 93 (4): 251–258.
6. *Jensen R.T., Battey J.F., Spindel E.R., Benya R.V.* International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states. *Pharmacol Rev.* 2008; 60 (1): 1–42.
7. *Moody T.W., Merali Z.* Bombesin-like peptides and associated receptors within the brain: distribution and behavioral implications. *Peptides.* 2004; 25 (3): 511–520.
8. *Ramos-Álvarez I., Moreno P., Mantey S.A.* Insights into bombesin receptors and ligands: Highlighting recent advances. *Peptides.* 2015; 72: 128–144.
9. *Gonzalez N., Moody T.W., Igarashi H., Ito T., Jensen R.T.* Bombesin-related peptides and their receptors: recent advances in their role in physiology and disease states. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; 15 (1): 58–64.
10. *Liolios C., Buchmuller B., Bauder-Wüst U.* Monomeric and Dimeric ⁶⁸Ga-Labeled Bombesin Analogues for Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Tumors Expressing Gastrin-Releasing Peptide Receptors (GRPrs). *J Med Chem.* 2018; 61 (5): 2062–2074.
11. *Engel J.B., Keller G., Schally A.V., Halmos G., Hammann B., Nagy A.* Effective inhibition of experimental human ovarian cancers with a targeted cytotoxic bombesin analogue AN-215. *Clin Cancer Res.* 2005; 11 (6): 2408–2415.
12. *Judmann B., Braun D., Wängler B., Schirmacher R., Fricker G., Wängler C.* Current State of Radio-labeled Heterobivalent Peptidic Ligands in Tumor Imaging and Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 13 (8): 173.
13. *Faviana P., Boldrini L., Erba P.A.* Gastrin-Releasing Peptide Receptor in Low Grade Prostate Cancer: Can It Be a Better Predictor Than Prostate-Specific Membrane Antigen? *Front Oncol.* 2021; 11: 650249.
14. *Patel O., Shulkes A., Baldwin G.S.* Gastrin-releasing peptide and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1766 (1): 23–41.
15. *Kanashiro C.A., Schally A.V., Nagy A., Halmos G.* Inhibition of experimental U-118MG glioblastoma by targeted cytotoxic analogs of bombesin and somatostatin is associated with a suppression of angiogenic and antiapoptotic mechanisms. *Int J Oncol.* 2005; 27 (1): 169–174.
16. *Moody T.W., Lee L., Ramos-Alvarez I., Iordanskaia T., Mantey S.A., Jensen R.T.* Bombesin Receptor Family Activation and CNS/Neural Tumors: Review of Evidence Supporting Possible Role for Novel Targeted Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 1 (12): 728088.
17. *Lin Y., Chen T., Zhou M., Wang L., Su S., Shaw C.* Ranatensin-HL: A Bombesin-Related Tridecapeptide from the Skin Secretion of the Broad-Folded Frog, *Hylarana latouchii*. *Molecules.* 2017; 22 (7): 1110.
18. *Vadevoo S.M.P., Gurung S., Lee H.S.* Peptides as multifunctional players in cancer therapy. *Exp Mol Med.* 2023; 55 (6): 1099–1109.
19. *Pernot M., Vanderesse R., Frochot C., Guillemain F., Barberi-Heyob M.* Stability of peptides and therapeutic success in cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011; 7 (7): 793–802.
20. *Erak M., Bellmann-Sickert K., Els-Heindl S., Beck-Sickinger A.G.* Peptide chemistry toolbox - Transforming natural peptides into peptide therapeutics. *Bioorg Med Chem.* 2018; 26 (10): 2759–2765.
21. *Attah F.A., Lawal B.A., Yusuf A.B.* Nutritional and Pharmaceutical Applications of Under-Explored KNOTTIN Peptide-Rich Phytomedicines. *Plants (Basel).* 2022; 11 (23): 3271.
22. *Coin I., Beyermann M., Bienert M.* Solid-phase peptide synthesis: from standard procedures to the synthesis of difficult sequences. *Nature Protocols.* 2007; 2 (12): 3247–3256.
23. *Zhang H., Qi L., Cai Y., Gao X.* Gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) as a novel biomarker and therapeutic target in prostate cancer. *Ann Med.* 2024; 56 (1): 2320301.

24. Mant C.T., Chen Y., Yan Z., Popa T.V., Kovacs J.M., Mills J.B., Tripet B.P., Hodges R.S. HPLC analysis and purification of peptides. *Methods Mol Biol.* 2007; 386: 3–55.
25. Moore S.J., Leung C.L., Norton H.K., Cochran J.R. Engineering agatoxin, a cystine-knot peptide from spider venom, as a molecular probe for in vivo tumor imaging. *PLoS One.* 2013; 8 (4): 60498.
26. Lumiprobe.com. URL: <https://ru.lumiprobe.com/protocols/nhs-ester-labeling> (дата обращения: 11.02.2024).
27. Bradley C.A. [177Lu]PSMA-617 radionuclide therapy shows promise. *Nat Rev Urol.* 2018; 15 (8): 468.
28. Ferguson S., Wuest M., Richter S., Bergman C., Dufour J., Krys D., Simone J., Jans H.S., Riauka T., Wuest F. A comparative PET imaging study of 44gSc- and 68Ga-labeled bombesin antagonist BBN2 derivatives in breast and prostate cancer models. *Nucl Med Biol.* 2020; 90-91: 74–83.
29. D'Huyvetter M., Xavier C., Caveliers V., Lahoutte T., Muylldermans S., Devoogdt N. Radiolabeled nanobodies as theranostic tools in targeted radionuclide therapy of cancer. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11 (12): 1939–1954.
30. Pernot M., Vanderesse R., Frochot C., Guillemain F., Barberi-Heyob M. Stability of peptides and therapeutic success in cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011; 7 (7): 793–802.
31. Li X., Cai H., Wu X., Li L., Wu H., Tian R. New Frontiers in Molecular Imaging Using Peptide-Based Radiopharmaceuticals for Prostate Cancer. *Front Chem.* 2020; 1 (8): 583309.
32. Ariki N.K., Muñoz L.E., Armitage E.L., Goodstein F.R., George K.G., Smith V.L., Vetter I., Herzig V., King G.F., Loening N.M. Characterization of Three Venom Peptides from the Spitting Spider *Scytodes thoracica*. *PLoS One.* 2016; 11 (5): 0156291.
33. Jiang L., Kimura R.H., Miao Z. Evaluation of a (64)Cu-labeled cystine-knot peptide based on agouti-related protein for PET of tumors expressing alphavbeta3 integrin. *J Nucl Med.* 2010; 51 (2): 251–258.
34. Ischia J., Patel O., Bolton D., Shulkes A., Baldwin G.S. Expression and function of gastrin-releasing peptide (GRP) in normal and cancerous urological tissues. *BJU Int.* 2014; 113 (2): 40-47.
35. Chave H.S., Gough A.C., Palmer K., Preston S.R., Primrose J.N. Bombesin family receptor and ligand gene expression in human colorectal cancer and normal mucosa. *Br J Cancer.* 2000; 82 (1): 124–130.
36. Pooja D., Gunukula A., Gupta N., Adams D.J., Kulhari H. Bombesin receptors as potential targets for anticancer drug delivery and imaging. *Int J Biochem Cell Biol.* 2019; 114: 105567.
37. Rurarz B.P., Urbanek K.A., Karczmarczyk U., Raczkowska J., Habrowska-Górczyńska D.E., Koziel M.J., Kowalska K., Kadlubowski S., Sawicka A., Maurin M., Piastowska-Ciesielska A.W., Ulański P. Towards Cancer Nanoradiopharmaceuticals-Radioisotope Nanocarrier System for Prostate Cancer Theranostics Based on Radiation-Synthesized Polymer Nanogels. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (23): 5646.

Поступила в редакцию 20.03.2024; принята 25.06.2024.

Авторский коллектив

Белобородов Евгений Алексеевич – научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

Юрова Елена Валерьевна – младший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

Сугак Дмитрий Евгеньевич – младший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

Погодина Евгения Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: janeg1411@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

Расторгуева Евгения Владимировна – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии, младший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

Саенко Юрий Владимирович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: saenkoym@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

Образец цитирования

Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Сугак Д.Е., Погодина Е.С., Расторгуева Е.В., Саенко Ю.В. Исследование предшественника препарата, нацеленного на рецептор бомбезина, для пептид-рецепторной радионуклидной терапии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 126–138. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-126-138.

DRUG PRECURSOR TARGETING THE BOMBESIN RECEPTOR FOR PEPTIDE-RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY

E.A. Beloborodov, E.V. Yurova, D.E. Sugak, E.S. Pogodina, E.V. Rastorgueva, Yu.V. Saenko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Cancer is a leading cause of death worldwide. A promising modality for cancer treatment is peptide receptor radionuclide therapy. Therapeutic radionuclide is delivered using peptide-based vectors, which can bind to specific receptors on the cancer cell surface. Bombesin receptors are one of the receptors peculiar to many types of cancer, which can be targeted by peptide vectors. Peptides have a number of advantages, but they also have one serious drawback: low stability in the internal environment. To solve the problem, it is possible to include a therapeutic peptide in the structure of a highly stable knottin peptide.

Objective. The aim of the study is to examine the stability of BBN/C1-C2 structure, created on the basis of U5-scytotoxinSth1a knottin and bombesin tropic to bombesin receptor, and the ability of this structure to bind to target receptors on the cancer cell surface.

Materials and Methods. BBN/C1-C2 peptide was obtained by solid-phase peptide synthesis. Then, it underwent chromatography purification under analytical chromatography and mass spectrometry control. Stability was studied by analytical chromatography. Competitive inhibition analysis was carried out using a fluorescently labeled GRP peptide with excess BBN/C1-C2 and fluorescently labeled BBN/C1-C2 with GRP bombesin receptor inhibitor. Cancer cell line PC-3 expressing bombesin receptors and normal cell line CHO-K1 not expressing bombesin receptors were used in the work.

Results. The conducted studies have shown that hybrid BBN/C1-C2 peptide based on bombesin peptide inserted into the U5-scytotoxinSth1a knottin framework between the first and second cysteine residues has a greater stability compared to the commercial radiopharmaceutical PSMA-617. BBN/C1-C2 peptide is specific to bombesin receptor: it binds to PC-3 cancer cell line with a target bombesin receptor on its surface, and does not bind to the healthy CHO-K1 cell line, without a target receptor. BBN/C1-C2 peptide shows high affinity for the bombesin receptor, since GRP prevents its binding to the PC-3 cell line.

Key words: oncology, peptide, knottin, bombesin receptor.

This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, grant No. 123020700216-4 (FEUF-2023-0004).

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

Author contributions

Research concept and design: Beloborodov E.A., Yurova E.V., Saenko Yu.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Beloborodov E.A., Yurova E.V., Sugak D.E., Pogodina E.S., Rastorgueva E.V.

Statistical data processing: Pogodina E.S.

Data analysis and interpretation: Beloborodov E.A., Yurova E.V., Saenko Yu.V.

Text writing and editing: Beloborodov E.A., Yurova E.V.

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209–249.
2. Saini K.S., Twelves C. Determining lines of therapy in patients with solid cancers: a proposed new systematic and comprehensive framework. *Br J Cancer.* 2021; 125 (2): 155–163.
3. Choi H.Y., Chang J.E. Targeted Therapy for Cancers: From Ongoing Clinical Trials to FDA-Approved Drugs. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (17): 13618.
4. Merola E., Grana C.M. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT): Innovations and Improvements. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (11): 2975.
5. Sriram K., Insel P.A. G Protein-Coupled Receptors as Targets for Approved Drugs: How Many Targets and How Many Drugs? *Mol Pharmacol.* 2018; 93 (4): 251–258.
6. Jensen R.T., Battey J.F., Spindel E.R., Benya R.V. International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states. *Pharmacol Rev.* 2008; 60 (1): 1–42.
7. Moody T.W., Merali Z. Bombesin-like peptides and associated receptors within the brain: distribution and behavioral implications. *Peptides.* 2004; 25 (3): 511–520.
8. Ramos-Álvarez I., Moreno P., Mantey S.A. Insights into bombesin receptors and ligands: Highlighting recent advances. *Peptides.* 2015; 72: 128–144.
9. Gonzalez N., Moody T.W., Igarashi H., Ito T., Jensen R.T. Bombesin-related peptides and their receptors: recent advances in their role in physiology and disease states. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; 15 (1): 58–64.
10. Liolios C., Buchmuller B., Bauder-Wüst U. Monomeric and Dimeric ⁶⁸Ga-Labeled Bombesin Analogues for Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Tumors Expressing Gastrin-Releasing Peptide Receptors (GRPrs). *J Med Chem.* 2018; 61 (5): 2062–2074.
11. Engel J.B., Keller G., Schally A.V., Halmos G., Hammann B., Nagy A. Effective inhibition of experimental human ovarian cancers with a targeted cytotoxic bombesin analogue AN-215. *Clin Cancer Res.* 2005; 11 (6): 2408–2415.
12. Judmann B., Braun D., Wängler B., Schirmmayer R., Fricker G., Wängler C. Current State of Radio-labeled Heterobivalent Peptidic Ligands in Tumor Imaging and Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 13 (8): 173.
13. Faviana P., Boldrini L., Erba P.A. Gastrin-Releasing Peptide Receptor in Low Grade Prostate Cancer: Can It Be a Better Predictor Than Prostate-Specific Membrane Antigen? *Front Oncol.* 2021; 11: 650249.
14. Patel O., Shulkes A., Baldwin G.S. Gastrin-releasing peptide and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1766 (1): 23–41.
15. Kanashiro C.A., Schally A.V., Nagy A., Halmos G. Inhibition of experimental U-118MG glioblastoma by targeted cytotoxic analogs of bombesin and somatostatin is associated with a suppression of angiogenic and antiapoptotic mechanisms. *Int J Oncol.* 2005; 27 (1): 169–174.
16. Moody T.W., Lee L., Ramos-Alvarez I., Iordanskaia T., Mantey S.A., Jensen R.T. Bombesin Receptor Family Activation and CNS/Neural Tumors: Review of Evidence Supporting Possible Role for Novel Targeted Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 1 (12): 728088.
17. Lin Y., Chen T., Zhou M., Wang L., Su S., Shaw C. Ranatensin-HL: A Bombesin-Related Tridecapeptide from the Skin Secretion of the Broad-Folded Frog, *Hylarana latouchii*. *Molecules.* 2017; 22 (7): 1110.
18. Vadevoo S.M.P., Gurung S., Lee H.S. Peptides as multifunctional players in cancer therapy. *Exp Mol Med.* 2023; 55 (6): 1099–1109.
19. Pernot M., Vanderesse R., Frochot C., Guillemin F., Barberi-Heyob M. Stability of peptides and therapeutic success in cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011; 7 (7): 793–802.
20. Erak M., Bellmann-Sickert K., Els-Heindl S., Beck-Sickinger A.G. Peptide chemistry toolbox - Transforming natural peptides into peptide therapeutics. *Bioorg Med Chem.* 2018; 26 (10): 2759–2765.
21. Attah F.A., Lawal B.A., Yusuf A.B. Nutritional and Pharmaceutical Applications of Under-Explored Knottin Peptide-Rich Phytomedicines. *Plants (Basel).* 2022; 11 (23): 3271.
22. Coin I., Beyermann M., Bienert M. Solid-phase peptide synthesis: from standard procedures to the synthesis of difficult sequences. *Nature Protocols.* 2007; 2 (12): 3247–3256.
23. Zhang H., Qi L., Cai Y., Gao X. Gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) as a novel biomarker and therapeutic target in prostate cancer. *Ann Med.* 2024; 56 (1): 2320301.

24. Mant C.T., Chen Y., Yan Z., Popa T.V., Kovacs J.M., Mills J.B., Triplet B.P., Hodges R.S. HPLC analysis and purification of peptides. *Methods Mol Biol.* 2007; 386: 3–55.
25. Moore S.J., Leung C.L., Norton H.K., Cochran J.R. Engineering agatoxin, a cystine-knot peptide from spider venom, as a molecular probe for in vivo tumor imaging. *PLoS One.* 2013; 8 (4): 60498.
26. *Lumiprobe.com*. Available at: <https://ru.lumiprobe.com/protocols/nhs-ester-labeling> (accessed: February 11, 2024).
27. Bradley C.A. [177Lu]PSMA-617 radionuclide therapy shows promise. *Nat Rev Urol.* 2018; 15 (8): 468.
28. Ferguson S., Wuest M., Richter S., Bergman C., Dufour J., Krys D., Simone J., Jans H.S., Riauka T., Wuest F. A comparative PET imaging study of 44gSc- and 68Ga-labeled bombesin antagonist BBN2 derivatives in breast and prostate cancer models. *Nucl Med Biol.* 2020; 90-91: 74–83.
29. D'Huyvetter M., Xavier C., Caveliers V., Lahoutte T., Muyltermans S., Devoogdt N. Radiolabeled nanobodies as theranostic tools in targeted radionuclide therapy of cancer. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11 (12): 1939–1954.
30. Pernot M., Vanderesse R., Frochot C., Guillemain F., Barberi-Heyob M. Stability of peptides and therapeutic success in cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011; 7 (7): 793–802.
31. Li X., Cai H., Wu X., Li L., Wu H., Tian R. New Frontiers in Molecular Imaging Using Peptide-Based Radiopharmaceuticals for Prostate Cancer. *Front Chem.* 2020; 1 (8): 583309.
32. Ariki N.K., Muñoz L.E., Armitage E.L., Goodstein F.R., George K.G., Smith V.L., Vetter I., Herzig V., King G.F., Loening N.M. Characterization of Three Venom Peptides from the Spitting Spider *Scytodes thoracica*. *PLoS One.* 2016; 11 (5): 0156291.
33. Jiang L., Kimura R.H., Miao Z. Evaluation of a (64)Cu-labeled cystine-knot peptide based on agouti-related protein for PET of tumors expressing alphavbeta3 integrin. *J Nucl Med.* 2010; 51 (2): 251–258.
34. Ischia J., Patel O., Bolton D., Shulkes A., Baldwin G.S. Expression and function of gastrin-releasing peptide (GRP) in normal and cancerous urological tissues. *BJU Int.* 2014; 113 (2): 40–47.
35. Chave H.S., Gough A.C., Palmer K., Preston S.R., Primrose J.N. Bombesin family receptor and ligand gene expression in human colorectal cancer and normal mucosa. *Br J Cancer.* 2000; 82 (1): 124–130.
36. Pooja D., Gunukula A., Gupta N., Adams D.J., Kulhari H. Bombesin receptors as potential targets for anticancer drug delivery and imaging. *Int J Biochem Cell Biol.* 2019; 114: 105567.
37. Rurarz B.P., Urbanek K.A., Karczmarczyk U., Raczkowska J., Habrowska-Górczyńska D.E., Kozieł M.J., Kowalska K., Kadłubowski S., Sawicka A., Maurin M., Piastowska-Ciesielska A.W., Ułański P. Towards Cancer Nanoradiopharmaceuticals-Radioisotope Nanocarrier System for Prostate Cancer Theranostics Based on Radiation-Synthesized Polymer Nanogels. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (23): 5646.

Received March 20, 2024; accepted June 25, 2024.

Information about the authors

Beloborodov Evgeniy Alekseevich, Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

Yurova Elena Valer'evna, Junior Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

Sugak Dmitriy Evgen'evich, Junior Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

Pogodina Evgeniya Sergeevna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: janeg1411@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

Rastorgueva Evgeniya Vladimirovna, Senior Lecturer, Chair of General and Clinical Pharmacology with a Course in Microbiology, Junior Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St. 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

Saenko Yuriy Vladimirovich, Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St. 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

For citation

Beloborodov E.A., Yurova E.V., Sugak D.E., Pogodina E.S., Rastorgueva E.V., Saenko Yu.V. Issledovanie predshestvennika preparata, natselnogo na retseptor bombezina, dlya peptid-retseptornoy radionuklidnoy terapii [Drug precursor targeting the bombesin receptor for peptide-receptor radionuclide therapy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 3: 126–138. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-126-138 (in Russian).

УДК 574.24

DOI 10.34014/2227-1848-2024-3-139-154

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РАСТЕНИЙ С ЦЕЛЬЮ ФИТОРЕМЕДИАЦИИ ПОЧВ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ

В.Ю. Мещерякова, Н.А. Дьякова, Ю.А. Павлова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Россия

Эффективным методом биологической реставрации загрязненных почв с помощью растений является фиторемедиация.

Целью данной работы является обзор перспективных с точки зрения фиторемедиации растений-гипераккумуляторов.

Для решения задач фиторемедиации используют разные виды растений, генную и клеточную инженерии и другие приемы, способствующие повышению эффективности очистки почв от тяжелых металлов. В работе представлен обзор опыта использования растений-гипераккумуляторов, которые способны концентрировать в тканях надземных органов различные поллютанты. Поиск литературы осуществлялся в базах данных eLIBRARY, КиберЛенинка. Растения, подходящие для целей фиторемедиации, должны соответствовать большому набору определенных критериев, однако ни одно растение не способно удовлетворить их все, в связи с чем выбор наиболее эффективного является сложной задачей. В работе проведен анализ растений, используемых в качестве фиторемедиантов на территории Российской Федерации. Перечень исследований, входящих в обзор, демонстрирует избирательность поглощения тех или иных тяжелых металлов разными видами растений. При этом большая часть (около 75 %) растений-фиторемедиантов являются аккумуляторами никеля. Лишь небольшое число растений способно аккумулировать другие тяжелые металлы, такие как медь, цинк, кадмий, свинец. В некоторых публикациях, представленных в обзоре, указывается, что для достижения эффективности фиторемедиации необходимо также уделять внимание почвенному составу и другим внешним факторам.

Фиторемедиация на сегодняшний день является недостаточно изученным и непрогнозируемым способом очистки загрязненных почв, не получившим широкого применения, однако являющимся перспективным.

Ключевые слова: фиторемедиация, тяжелые металлы, гипераккумуляция, очистка почв.

Введение. Рост городов и повышение антропогенной активности все более актуализируют проблему загрязнения лекарственного растительного сырья и почв различными экотоксикантами, в связи с чем возникает острая необходимость проведения контроля их качества и экологической чистоты.

Одними из наиболее опасных экотоксикантов в силу высокой токсичности, устойчивости в окружающей среде и способности к биологической миграции являются тяжелые металлы (ТМ). Они обладают способностью к аккумуляции в почве и лекарственном растительном сырье.

На сегодняшний день для очищения почв от ТМ используют химические методы: выщелачивание и перевод металла в трудноподвиж-

ную форму. Эти методы недостаточно эффективны [1].

В связи с этим перспективно использование потенциала растений с целью восстановления и очищения почв [2, 3].

Метод биологической реставрации загрязненных почв с помощью растений-гипераккумуляторов, называемый фиторемедиацией, является достаточно эффективным, экологически безопасным и экономически выгодным, но длительным по времени. Фиторемедиация в 2–4 раза экономически эффективнее, чем срезание и захоронение загрязненного верхнего слоя почв [4–9].

Фиторемедиация состоит из следующих этапов:

I. Высадка перспективных для фиторемедиации растений, способных аккумулировать соответствующие ТМ;

II. Создание условий для культивации этих растений;

III. Сбор фитомассы с последующей утилизацией методом сжигания или компостирования.

Длительность и периодичность повторения процедуры фиторемедиации может регулироваться по мере необходимости в течение нескольких лет до устойчивого снижения содержания ТМ в почве до допустимого уровня [10].

В зависимости от механизма воздействия на экотоксикант различают следующие направления фиторемедиации:

1) фитоэкстракция – поглощение и аккумуляция экотоксиканта в растении-гипераккумуляторе. Один из наиболее распространенных методов [11]. Выделяют три типа фитоэкстракции: накопление ТМ в корнях, в верхних частях растений, а также во всей биомассе растений [12, 13];

2) фитостабилизация – перевод в корневой зоне растения ТМ из растворимой формы в нерастворимую [14];

3) фитодеградация – метаболизм ТМ растениями при участии растительных ферментов [15];

4) фитоиспарение – экстракция ТМ из почв и выделение его растением в газообразной форме;

5) ризодеградация – разложение экотоксиканта в прикорневой зоне растений микроорганизмами. Применим преимущественно для очищения почв от органических экотоксикантов.

Однако на сегодняшний день фиторемедиация является недостаточно изученной и непрогнозируемой технологией. Это связано в первую очередь с низким уровнем изученности протекающих в растениях биохимических процессов, отсутствием четких технологий фиторемедиации, применимых для конкретных регионов, определенных типов почв и экотоксикантов. Для широкомасштабного внедрения технологии фиторемедиации не существует

конкретного перечня растений-гипераккумуляторов, мало изучены механизмы накопления ТМ в растительных организмах [16].

Целью данной работы является обзор перспективных с точки зрения фиторемедиации растений-гипераккумуляторов.

Для решения задач фиторемедиации применяются растения различных родов, семейств, порядков, классов, а также отделов, включая цветковые, голосеменные, папоротники, мхи и водоросли [17].

Наиболее перспективные растения-гипераккумуляторы должны обладать следующими характеристиками: устойчивость к накапливаемому экотоксиканту; способность к накоплению сразу нескольких ТМ; способность к быстрому транспорту токсичных элементов в надземные органы; быстрый рост и высокая биопродуктивность; способность к быстрому вегетативному возобновлению после скашивания; сильная корневая система; устойчивость к различным болезням; удобство уборки и непривлекательность для животных [18–20]. В настоящее время не выявлено ни одно растение, которое могло бы соответствовать всем вышеперечисленным критериям [21].

Способность растений к очищению почв от ТМ ограничена несколькими факторами, к которым относятся доступность элемента для его поглощения корнями растений, скорость его всасывания, перемещения ТМ из корня в надземную часть, а также устойчивость растения к биохимическому воздействию экотоксиканта [10].

В соответствии с зарубежной классификацией растений по ответной реакции на присутствие в среде произрастания ТМ выделяют три основные группы: растения-исключатели, растения-индикаторы и растения-гипераккумуляторы [22].

Растения-исключатели удерживают ТМ преимущественно в корнях, которые способны к избирательной проницаемости, т.е. могут пропускать сквозь себя одни экотоксиканты, не пропуская другие.

Растения-индикаторы способны активно аккумулировать ТМ, обычно толерантны к существующему уровню их концентрации благо-

даря образованию внеклеточных металлсвязывающих соединений (хелаторов) и способны менять характер воздействия элемента путем его запасания в нечувствительных к ТМ участках.

Гипераккумуляция представляет собой одну из стратегий устойчивости растений к ТМ, связанную со способностью концентрировать их в тканях надземных органов. Термин «гипераккумулятор» относится к растениям, способным накапливать ТМ в побегах до концентраций, в 100–1000 раз превышающих таковые у обычных растений [10].

Гипераккумуляция ТМ у растений обеспечивается за счет эффективной адсорбции и поглощения ионов из почвы, устойчивости транспортной системы растения к ТМ, эффективности механизмов детоксикации металлов и сохранения ионного гомеостаза, повышенной металлсвязывающей способности клеточных стенок. В надземных частях растений-сверхнакопителей детоксикация ТМ достигается за счет их хелатирования, внутриклеточной компартментации в апопласте и вакуолях или аккумуляции в трихомах листьев и эпидермисе. Однако растения-гипераккумуляторы характеризуются низкой способностью к накоплению биомассы.

Доказано, что синтетические хелатообразующие агенты способствуют повышению концентрации ТМ в почвенном растворе [23]. Некоторые органические кислоты, например этилендиаминтетрауксусная (ЭДТА), повышают доступность ТМ для растений, выполняя роль транспортного средства в растительном организме. Поступающие в растения комплексы ТМ и ЭДТА накапливаются преимущественно в их надземных частях, что способствует эффективному очищению почвы от ТМ [24].

Однако органические кислоты могут ухудшать свойства почвы, подкислять ее. В связи с этим с целью увеличения содержания в почве подвижных форм ТМ рекомендуется предварительная высадка хотя бы одного вида древесных растений-мелиорантов: липы мелколистной *Tilia cordata*, липы крупнолистной *Tilia platyphyllos*, кизильника черноплодного *Cotoneaster melanocarpus*, яблони домашней *Malus domestica*, ивы пятитычинковой *Salix pentandra*, ивы ломкой *Salix fragilis*,

ореха маньчжурского *Juglans mandshurica*, сосны обыкновенной *Pinus sylvestris*, ореха серого *Juglans cinerea*, бузины кистевидной *Sambucus racemosa*. Это способствует более интенсивной очистке почв без дополнительных обработок [25].

Также установлено положительное влияние воздействия постоянного магнитного поля на семена сои *Glycine*, листового салата *Lactuca sativa* и фасоли *Phaseolus* при использовании их для фиторемедиации почв, загрязненных ионами свинца и меди [26].

В настоящее время изучено порядка 400 видов растений-гипераккумуляторов, относящихся к 45 семействам. Преимущественно это представители семейств капустных *Brassicaceae*, гвоздичных *Caryophyllaceae*, мятликовых *Poaceae*, флакуртиевых *Flacourtiaceae*, сложноцветных *Asteraceae*, осоковых *Cyperaceae*, кунониевых *Cunoniaceae*, бобовых *Fabaceae*, фиалковых *Violaceae*, губоцветных *Lamiaceae* и молочайных *Euphorbiaceae* [27]. При этом около 75 % из них являются аккумуляторами никеля. Около 30 видов могут накапливать цинк, кобальт и медь.

Перечень гипераккумуляторов цинка включает более 20 видов, представленных преимущественно растениями семейства крестоцветных *Brassicaceae*. Они способны аккумулялировать сразу несколько металлов: медь, кадмий, никель, селен, свинец и цинк, по этой причине их использование в фиторемедиации перспективно, так как почвы загрязнены, как правило, несколькими видами металлов одновременно. Свинец и кадмий способны накапливать очень малочисленные представители высших растений.

Однако большинство видов растений-гипераккумуляторов сравнительно небольшие по размерам, относительно медленно растут, а также специализированы на гипераккумуляции небольшого числа ТМ, что ограничивает возможности их использования для широкомасштабной очистки загрязненных почв [10]. Так, для ярутки *Thlaspi caerulescens* характерна гипераккумуляция только кадмия и цинка [28], алиссум *Alyssum sp.* накапливает никель и кобальт [29], артраксон щетинистый *Arthraxon hispidus* аккумулялирует свинец,

цинк и мышьяк [30]. Изучение сосны юннанской *Pinus Yunnanensis* и сосны Массона *Pinus Massoniana* выявило, что при загрязнении почвы молибденом, хромом, никелем, кадмием, медью наблюдается их избирательная способность к накоплению только кадмия [31].

Было предложено использование деревьев с интенсивной транспирацией, глубокой корневой системой, быстрым ростом и высокой продуктивностью в качестве растений-фитоэкстракторов [32]. Наиболее распространено использование ивы *Salix spp.* и тополя *Populus spp.* для экстракции кадмия и цинка из загрязненных почв [32, 33]. Однако главными недостатками обычных древесных культур является невысокое концентрирование ТМ и, соответственно, низкая степень извлечения экотоксикантов из почв, что ставит под сомнение целесообразность их использования в фиторемедиации [34].

Большая группа растений-гипераккумуляторов также принадлежит семейству злаковых *Poaceae*. Перспективным фитосорбентом кобальта, марганца и хрома является мискантус китайский *Miscanthus sinensis*, который ранее использовался в декоративных целях. Также высокую способность накапливать ТМ имеют костер полевой *Bromus arvensis* и плевел многолетний *Lolium perenne* [35].

Выведение древесных пород и других растений с высокой устойчивостью и способностью к поглощению ТМ является важным направлением генной инженерии [36, 37]. Разрабатываются также подходы, обеспечивающие увеличение скорости роста и биомассы растений-гипераккумуляторов при помощи генноинженерных приемов, таких как введение генов, кодирующих признаки, характерные для растений-гипераккумуляторов (например, синтез различных металлосвязывающих пептидов) [38]. Высокую эффективность в фиторемедиации продемонстрировала трансформированная с помощью генной инженерии культура табака сизого *Nicotiana glauca* [39].

Разработан фиторемедиационный способ очистки почв, основанный на использовании генетически модифицированных растений,

обладающих повышенной способностью к аккумуляции металлов, например трансгенной петунии [40] или генетически модифицированной горчицы сарептской *Brassica juncea* [41], эффективно извлекающих из почв избытки хрома, молибдена, кадмия, урана.

Клеточная селекция также перспективна для получения растений, имеющих повышенный коэффициент поглощения ТМ [42].

Наряду с применением клеточной селекции и генной инженерии накопление ТМ растениями может быть усилено за счет использования различных агротехнических приемов, в т.ч. семенного контроля, удобрения, изменения плотности посева, известкования, ирригации, севооборота, сокращения цикла фитоэкстракции [43, 44].

Существует фиторемедиационный способ очистки почв с помощью однолетних сельскохозяйственных культур – кукурузы *Zea mays* и пшеницы *Triticum* [45] или сафлора *Carthamus* [46]. Кроме того, овес *Avena sativa*, гречиха *Fagopyrum esculentum*, бобы *Vicia faba* и соя *Glycine* показывают высокую толерантность к загрязнению ТМ и характеризуются способностью накапливать их в фитомассе, что позволяет использовать эти растения в качестве фиторемедиантов [47].

Для очистки загрязненных ТМ сельскохозяйственных угодий применяют растения вики *Vicia* и рапса *Brassica napus*. Вика *Vicia* улучшает микроструктуру почвы и повышает ее насыщенность азотсодержащими компонентами, что способствует росту эффективности фитоэкстракции ТМ. Растения рапса *Brassica napus* хорошо накапливают биомассу, аккумулируют медь и могут с успехом применяться для фиторемедиации загрязненных почв [48].

Отмечается также возможность применения подсолнечника *Helianthus* как перспективного фиторемедианта меди и никеля [16].

В ходе изучения семейства капустных *Brassicaceae* был выявлен аккумулятор никеля, меди и цинка – резуха стреловидная *Arabis sagittata*, а также гипераккумулятор никеля – бурачок *Alyssum murale*. Данные растения могут быть использованы как модель для

разработки технологий очистки среды от избытка ТМ [49]. Кроме того, установлена способность горчицы сарептской *Brassica juncea* накапливать в клетках и межклеточном пространстве значительное количество цинка [50]. Хорошим гипераккумулятором является и горчица белая *Sinapis alba*, способная накапливать кадмий, ртуть, свинец, медь и цинк, особенно когда их содержание в почве превышает предельно допустимые концентрации. Наряду с горчицей белой *Sinapis alba* отмечается эффективность сафлора *Carthamus tinctorius*. Установлено, что данный вид при чередовании с горчицей белой *Sinapis alba* за 4 года снижает до безопасного уровня концентрацию кадмия, цинка, свинца и меди [51].

Среди многолетних растений в качестве фиторемедианта применяют свербигу восточную *Bunias orientalis*, которая отличается более высокой экологической устойчивостью, биологической продуктивностью, мощной корневой системой и большой аккумуляционной способностью в отношении мышьяка и ТМ [52].

В целях фиторемедиации может использоваться высадка травосмесей. Так, вдоль автомобильных дорог рекомендована высадка следующего состава: пасленовые *Solanaceae* (40–50 %), крестоцветные *Brassicaceae* (20–30 %), астровые *Asteraceae* (20–25 %), бобовые *Fabaceae* (10–15 %), злаковые (10–15 %) [53].

Применяется травосмесь и другого состава: райграс высокий *Arrhenatherum elatius* (10 %), тимофеевка луговая *Phleum pratense* (30 %), донник желтый *Melilotus officinalis* (20 %), овсяница луговая *Festuca pratensis* (30 %), люцерна желтая *Medicago falcata* (10 %), – с последующим ее скашиванием на стадии вегетационного периода и уборкой. Добавка буроугольной крошки способствует улучшению параметров роста травосмеси, что приводит к увеличению массы извлекаемых из почвы ТМ [54].

Обнаружено, что смесь растений семейства сложноцветных (бодяка полевого *Cirsium arvense*, полыни горькой *Artemisia absinthium*, одуванчика лекарственного *Taraxacum officinale*, тысячелистника обыкновенного *Achillea millefolium*), злаковых (мятлика лугового *Poa*

pratensis) и бобовых (клевера лугового *Trifolium pratense*) (1:1:1) обладает значительной способностью к накоплению ТМ в надземных частях растений. Травы рекомендовано скашивать на стадии активного роста, высушивать и утилизировать. Процедуру циклично повторяют по мере роста надземной части [55].

Изучен и предложен состав смеси трав для фиторемедиации загрязненных почв на территории меднорудных предприятий южного Урала. Смесь включает в себя следующие растения: пырей ползучий *Elytrigia repens*, житняк гребенчатый *Agropyron cristatum*, мятлик луговой *Poa pratensis*, овсяница луговая *Festuca pratensis*. Данный выбор трав обусловлен их биоаккумуляционной способностью в отношении к ТМ. У всех исследуемых растений ТМ из корней транспортируются в надземные органы с транспирационным током [56, 57]. Распределение ТМ в надземной части изученных растений можно представить в следующих рядах убывания:

- житняк гребенчатый *Agropyron cristatum*: (железо, медь, цинк, свинец) > никель > кадмий;

- овсяница луговая *Festuca pratensis*: цинк > никель > (железо, медь, кадмий, свинец);

- пырей ползучий *Elytrigia repens*: (медь, никель, цинк) > железо > свинец > кадмий;

- мятлик луговой *Poa pratensis*: (свинец, никель, цинк) > кадмий > (железо, медь) [58].

Декоративные растения, такие как бархатцы *French marigold*, *Tagetes* [59, 60], бальзамин *Balsamine* и папоротник нефролепис *Nephrolepis auriculata* [61], также используют с целью фиторемедиационной очистки почв, загрязненных кадмием и медью.

Одной из наиболее распространенных декоративных цветочных культур, используемых для озеленения городов России, является цинерария серебристая *Cineraria Silverdust*. Установлено, что растение наиболее активно накапливает цинк и может быть рекомендовано в качестве фиторемедианта почв, загрязненных данным металлом [62].

Отмечается высокая сорбционная способность таких декоративных травянистых расте-

ний, как агератум Гаустона *Ageratum Houstonianum*, лобулярия приморская *Alyssum maritimum*, космея серно-желтая *Cosmos sulphureus*, лебеда садовая *Atriplex hortense*. Они обладают хорошей приспособляемостью, высоким уровнем накопления биомассы и могут быть рекомендованы к использованию в технологии восстановления почв, загрязненных ТМ [63].

Для решения проблемы избыточных концентраций ТМ в городских почвах может применяться декоративное растение хрустальная травка *Mesembryanthemum crystallinum*. Отметим отдельно, что существует несколько сортов хрустальной травки с различным окрасом венчика, что отвечает требованиям эстетичности [48].

Имеются данные об использовании пиона молочноцветкового *Paeonia lactiflora* как фиторемедианта почв, загрязненных ТМ, в условиях мегаполиса (Москва). Обнаружено, что при выращивании в течение трех лет культура уменьшает загрязнение верхних слоев почв медью и свинцом – на 17 % и 9 %, цинком и кадмием – на 23 % и 21 % соответственно [64].

Также способностью к аккумуляции свинца и меди обладает амарант *Amaranthus* [65].

Среди древесных растений в качестве фиторемедиантов рекомендовано использовать гледичию трехколючковую *Gleditsia triacanthos* и карагану древовидную *Caragana arborescens*. Растения характеризуются высоким уровнем накопления биомассы даже на деградированной, загрязненной ТМ почве, отмечается высокая сорбционная способность [66].

В озеленении крупных городов для снижения содержания цинка в почвах рекомендовано использовать тополь черный *Populus nigra* [67].

В целях фиторемедиации загрязненных ТМ пойменных почв может быть использована естественная пойменная растительность, среди которой наибольшей извлекающей способностью в отношении ТМ обладает ива *Salix*, аккумулирующая в высоких концентрациях цинк и марганец [68].

Разработаны способы фитомелиорации почв, которые подразумевают высев семян одуванчика лекарственного *Taraxacum officinale* в загрязненную почву, выращивание растений до фазы формирования цветоносных

побегов, многократное скашивание и удаление зеленой массы. Также предлагается при начале формирования листьев вносить в почву борную кислоту в дозах от 0,5 до 10,0 кг/га, что позволяет на 20–80 % увеличить вынос токсичных элементов из почвы [69].

Установлена возможность использования топинамбура *Helianthus tuberosus* в качестве растения-фиторемедианта для реабилитации почв, загрязненных Fe, Co, Cr, Mn, V и Sr [70].

Люпин узколистный *Lupinus angustifolius* является перспективным фиторемедиатором для песчаных почв, особенно для территорий с холодным и дождливым летом. Корневая система растения способна растворять и поглощать труднорастворимые фосфаты ТМ благодаря выделению ей анионов органических кислот. Люпин узколистный *Lupinus angustifolius* перспективен для аккумуляции никеля и кадмия [64, 71–74].

Таким образом, выявлено, что растения, произрастающие на загрязненных ТМ почвах, имеют значительный потенциал для применения их в целях фиторемедиации [75].

Заключение. Проведенный анализ литературных данных показал, что в настоящее время существует широкий спектр способов фиторемедиации и значительный перечень растений, используемых для очищения почв, загрязненных ТМ. Преимущества фиторемедиации состоят в возможности производства ремедиации в естественной среде, относительно низкой себестоимости проводимых работ, безопасности метода для окружающей среды, теоретической возможности экстракции ценных веществ (золото, никель, медь и др.) из зеленой массы растений, а также в возможности мониторинга процесса очистки почв. Однако фиторемедиация как метод очистки почв имеет свои недостатки, к которым относится значительная длительность процесса (несколько лет), цитотоксичность промежуточных продуктов для растительных организмов, значительная зависимость процесса от скорости роста растений. Таким образом, для загрязнений, которые приводят к возникновению острых рисков для человека и окружающей среды, фиторемедиация не может быть выбрана методом восстановления. Фито-

ремедиация лучше всего подходит для территорий, где контакт человека с загрязнениями ограничен, или там, где почвы не требуется очистить немедленно. Для фиторемедиации используют разные виды растений, а также способы генной инженерии и др. Однако выбор растений-фито-

ремедиантов в каждом конкретном случае индивидуален и зависит от разных факторов и состава почвы. Стоит отметить необходимость продолжения исследования растений-фиторемедиантов, способных извлекать из почвы и накапливать тяжелые металлы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Дьякова Н.А.

Сбор, планирование эксперимента, обработка материала: Мещерякова В.Ю.

Анализ и интерпретация данных: Мещерякова В.Ю., Дьякова Н.А.

Написание и редактирование текста: Дьякова Н.А., Мещерякова В.Ю., Павлова Ю.А.

Литература

1. Давыдова С.Л., Тагасова В.И. Тяжелые металлы как супертоксиканты XXI в. М.: Изд-во РУДН; 2002. 140.
2. Bizilli S.P., Rugh C.L., Meagher R.B. Phytodetoxification of hazardous organomercurials by genetically engineered plants. *Nat. Biotechnol.* 2000; 18: 213–217.
3. Суюндуков Я.Т., Миркин Б.М., Абдуллин Ш.Р., Хасанова Г.Р., Сальманова Э.Ф. Роль фитомелиорации в воспроизводстве плодородия черноземов Зауралья (Башкирия). *Почвоведение.* 2007; 10: 1217–1225.
4. Прасад М.Н. Практическое использование растений для восстановления экосистем, загрязненных металлами. *Физиология растений.* 2003; 50 (5): 768–780.
5. Копчик Г.Н. Проблемы и перспективы фиторемедиации почв, загрязненных тяжелыми металлами (обзор литературы). *Почвоведение.* 2014; 9: 1113.
6. Ушакова Е.С. Способ очистки почв г. Омутнинска, содержащих тяжелые металлы, с помощью растений-гипераккумуляторов. *Современные научные исследования и разработки.* 2018; 3 (12 (29)): 130–131.
7. Ghosh M., Singh S.P. A Review on Phytoremediation of Heavy Metals and Utilization of It's by Products. *Asian Journal of Energy and Environment.* 2005; 6 (4): 214.
8. Tangahu B.V., Abdullah S.R.S., Basri H. A Review on Heavy Metals (As, Pb, and Hg) Uptake by Plants Through Phytoremediation. *International Journal of Chemical Engineering.* 2011; 2011: 939161. DOI: 10.1155/2011/939161.
9. Андреева И.В., Байбеков Р.Ф., Злобина М.В. Фиторемедиация почв, загрязненных тяжелыми металлами. Мелиорация и рекультивация, экология. 2009; 5: 5–11.
10. Тутов А.Ф., Таланова В.В., Казнина Н.М. Физиологические основы устойчивости растений к тяжелым металлам: учебное пособие. Петрозаводск: Карельский научный центр РАН; 2011. 77.
11. Копчик Г.Н. Современные подходы к ремедиации почв, загрязненных тяжелыми металлами (обзор литературы). *Почвоведение.* 2014; 7: 851–868.
12. Saraswat S. Rai J.P.N. Phytoextraction potential of six plant species grown in multi-metal contaminated soil. *Chemistry and Ecology.* 2009; 25 (1): 1–11.
13. Mohamed Saber, Hussein F. Abuouzienna, Essam Hoballah, Fatma AbdElzaher, AzzaTurkey, Alaa Zaghoul. Risk assessment and mitigation measures for certain amendments used in the bioremediation of sewage soils. *Int. J. Chem Tech Res.* 2015; 8 (6): 423–440.
14. Bouwman L.A., Bloem J., Romkens P.F., Boon G.T., Vangronsveld J. Beneficial effects of the growth of metal tolerant grass on biological and chemical parameters in copper- and zinc-contaminated sandy soils. *Minerva Biotechnologica.* 2001; 13: 19–26.
15. McCutcheon S.C., Schnoor J.L. Overview of phytotransformation and control of wastes. *Phytoremediation: transformation and control of contaminants.* New York: John Wiley; 2003: 3–58.
16. Спярова А.А., Задёра М.И. О возможности применения метода фиторемедиации для почв сельскохозяйственного назначения, загрязненных тяжелыми металлами, применительно к почвам октябрьского района. Молодая наука аграрного Дона: традиции, опыт, инновации. 2018; 2-2: 102–105.

17. *Srivastava N.* Role of phytochelatin in phytoremediation of heavy metals contaminated soils. *Phytoremediation*. Cham: Springer International Publishing; 2016: 393–419.
18. *Клевцова М.А., Воронин А.А., Лепешкина Л.А., Ли Чжао.* Растения-аккумуляторы тяжелых металлов и возможности их использования в экологической реставрации почв. Современные проблемы интродукции и сохранения биоразнообразия растений: материалы 3-й заочной научно-практической конференции. Воронеж, 2017: 156–159.
19. *Панченко Л.В., Муратова А.Ю., Турковская О.В., Малаховская Л.В.* Естественная и экспериментальная фиторемедиация загрязненной тяжелыми металлами почвы с территории нефтеперерабатывающего завода. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2009; 10: 585–589.
20. *Leštan D., Luo C., Li X.* The use of chelating agents in the remediation of metalcontaminated soils: A review. *Environ. Pollut.* 2008; 153: 3–13.
21. *Bhargava A., Carmona F.F., Bhargava M., Srivastava S.* Approaches for enhanced phytoextraction of heavy metals. *J. Environ. Manag.* 2012; 105: 103–120.
22. *Baker A.* Accumulators and excluders-strategies in the response of plants to heavy metals. *J. Plant Nutr.* 1981; 3 (1-4): 643–654.
23. *Галулин П.В., Башкин В.Н., Галулина Р.Р.* Влияние эффекторов фитозэкстракции на ферментную активность почвы, загрязненной тяжелыми металлами. *Агрохимия*. 1998; 7: 77–86.
24. *Атаманова Е.Б.* Роль ЭДТА и лимонной кислоты в фиторемедиации древесными растениями территорий Костромской области, загрязненных медью. Актуальные проблемы и перспективы развития лесопромышленного комплекса: материалы IV Международной научно-практической конференции. Кострома: Костромской государственный университет; 2021: 207–210.
25. *Лукаткин А.С., Пугаев С.В.* Способ подготовки загрязненной тяжелыми металлами почвы для фиторемедиации: патент RU2670253C1.
26. *Ольшанская Л.Н., Халиева А.С., Кузнецова А.А.* Влияние обработки семян в постоянном магнитном поле на процессы роста и развития растений и фиторемедиацию ими почвы от катионов меди и свинца. *Вестник Казанского технологического университета*. 2013; 16 (13): 154–158.
27. *Prasad M.N.V., Freitas H.M.O.* Metal hyperaccumulation in plants – Biodiversity prospecting for phytoremediation technology. *Electronic J. of Biotechnology*. 2003; 6 (3): 285–321.
28. *Yin-Ming Li, Rufus L. Chaney, Roger D. Reeves, J. Scott Angle, Alan J.M. Baker.* *Thlaspi caerulescens* subspecies for cadmium and zinc recovery: patent US7049492B1.
29. *Rufus L. Chaney, Jay Scott Angle, Alan J.M. Baker, Yin-Ming Li.* Method for phytomining of nickel, cobalt and other metals from soil: patent US5711784.
30. *Yuan Yi Ning, Lu Ming.* Method for treating antimony, arsenic, lead and zinc-polluted soil or water body by using hyperaccumulator *Arthaxon hispidus*: patent CN104174638.
31. *Wang Z., Liu X., Qin H.* Bioconcentration and translocation of heavy metals in the soil-plants system in Machangqing copper mine, Yunnan Province, China. *Journal of Geochemical Exploration*. 2019; 200: 159–166.
32. *Pulford I.D., Watson C.* Phytoremediation of heavy metalcontaminated land by trees – a review. *Environment International*. 2003; 29: 529–540.
33. *Wieshammer G., Unterbrunner R., Bañares García T., Zivkovic M.F., Puschenreiter M., Wenzel W.W.* Phytoextraction of Cd and Zn from agricultural soils by *Salix* ssp. and intercropping of *Salix caprea* and *Arabidopsis halleri*. *Plant and Soil*. 2007; 298: 255–264.
34. *Brunner I., Luster J., Günthardt-Goerg M.S., Frey B.* Heavy metal accumulation and phytostabilisation potential of tree fine roots in a contaminated soil. *Environ. Pollut.* 2008; 152: 559–568.
35. *Колесникова А.А., Качмар А.П., Фрунзе О.В.* Фиторемедиация почв, загрязненных ионами кобальта, марганца и хрома. *Донецкие чтения 2019: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности: материалы IV Международной научной конференции*. Донецк: Донецкий национальный университет; 2019: 347–349.
36. *Bhargava A., Carmona F.F., Bhargava M., Srivastava S.* Approaches for enhanced phytoextraction of heavy metals. *J. Environ. Manag.* 2012; 105: 103–120.
37. *Martínez M., Bernal P., Almela C., Vélez D., García-Agustín P., Serrano R., Navarro-Aviñó J.* An engineered plant that accumulates higher levels of heavy metals than *Thlaspi caerulescens*, with yields of 100 times more biomass in mine soils. *Chemosphere*. 2006; 64: 478–485.

38. Постригань Б.Н., Князев А.В., Кулуев Б.Р., Яхин О.И., Чемерис А.В. Активность синтетического псевдофитохелатинового гена в растениях табака. Физиология растений. 2012; 59 (2): 303–308.
39. Alford E.R., PilonSmits E.A.H., Paschke M.W. Metallophytes – a view from the rhizosphere. Plant Soil. 2010; 337: 33–50.
40. Hu Jiangqin, Pang Jiliang, Wang Lilin, Xiang Taihe, Zhang Daoxiang. Cultivating method of transgenic petunia capable of removing environmental pollutants efficiently: patent CN101768603.
41. Terry Norman, Pilon-Smits Elizabeth, Zhu Yong Liang. Heavy metal phytoremediation: patent US6576816.
42. Гладков Е.А., Гладкова О.В. Экобиоготехнологические подходы для повышения коэффициента биологического поглощения растений в фиторемедиации. Известия Тульского государственного университета. Науки о земле. 2019; 4 (4): 32–40.
43. Bhargava A., Carmona F.F., Bhargava M., Srivastava S. Approaches for enhanced phytoextraction of heavy metals. J. Environ. Manag. 2012; 105: 103–120.
44. Wei S., da Silva J.A.T., Zhou Q. Agroimproving method of phytoextracting heavy metal contaminated soil. J. Hazard. Materials. 2008; 150: 662–668.
45. Корж О.П., Савченко И.Г., Гура Н.О. Фиторемедиацийний спосіб очищення ґрунтів від важких металів: патент UA76416.
46. Постников Д.А. Способ очистки почв от тяжелых металлов: патент RU2365078C1.
47. Кирейчева Л.В., Ильинский А.В., Яшин В.М. К вопросу фиторемедиации почв, загрязненных комплексом тяжелых металлов. Мелиорация и водное хозяйство. 2016; 4: 8–13.
48. Волков К.С., Иванова Е.М., Велисар С.Г. Возможности использования растений различных семейств в целях фиторемедиации загрязненных медью территорий. Проблемы региональной экологии. 2013; 1: 97–101.
49. Алексеева-Попова Н.В., Дроздова И.В., Калимова И.Б. Концентрирование тяжелых металлов видами сем. Стусиферае флоры северного Кавказа в связи с проблемой фиторемедиации. Геохимия. 2015; 5: 466–474.
50. Ольшанская Л.Н., Тарушкина Ю.А., Стоянов А.В., Русских М.Л. Фиторемедиационные технологии в защите гидросферы: монография. Саратов: Саратов. гос. техн. ун-т.; 2011. 136.
51. Постников Д.А. Фитомелиорация и фиторемедиация почв сельскохозяйственного назначения с различной степенью окультуренности и экологической нагрузки: автореф. дис. ... д-ра с.х. наук. Брянск: Издат. центр ФГОУ ВПО МГАУ; 2009.
52. Хуснидинов Ш.К., Замациков Р.В., Дмитриев Н.Н., Бутырин М.В., Сосницкая Т.Н., Дагуров А.В. Способ очистки почв, загрязненных мышьяком, кадмием и свинцом, с использованием свербиги восточной: патент RU2020120991.
53. Тебиева Д.И., Бекзарова С.А., Бекмурзов А.Д., Кебалова Л.А. Способ фиторемедиации автомобильных дорог: патент RU2020110423.
54. Смирнов Ю.Д., Кремчев Э.А., Матвеева В.А., Чукаева М.А., Громыка Д.С. Способ очистки почв от тяжелых металлов: патент RU2019124369.
55. Озерова Д.В. Изучение процесса фиторемедиации почв, загрязненных тяжелыми металлами. Международная научно-техническая конференция молодых ученых БГТУ им. В.Г. Шухова. Белгород: Белгородский государственный технологический университет им. В.Г. Шухова; 2015: 499–500.
56. Salt D.E., Prince R.C., Pickering I. J., Raskin I. Mechanisms of cadmium mobility and accumulation in Indian Mustard. Plant Physiol. 1995; 109: 1427–1433.
57. Hart J.J., Welch R.M., Norvell W.A., Sullivan L.A., Kochian L.V. Characterization of cadmium binding, uptake and translocation in intact seedlings of bread and durum wheat cultivars. Plant Physiol. 1998; 116: 1413–1420.
58. Ульрих Д.В., Тимофеева С.С. Фиторемедиация загрязненных почв и техногенных грунтов хвостохранилищ на территории меднорудных предприятий южного Урала. Горный информационно-аналитический бюллетень (научно-технический журнал). 2016; 3: 341–349.
59. Zhang Xingli, Zhou Qixing, Shi Honglei, Gao Yuanyuan. Method for restoring Cd-polychlorinated dibenzofurans polluted soil by utilizing French marigold: patent CN103480625.
60. Lin Maohong, Zhou Qixing, Su Hui, Zhou Ruiren, Gao Yuanyuan. Method for remediating soil polluted with cadmiumpolychlorinated biphenyl compounds: patent CN103191915.

61. *Jing Yande*. New application of French marigold, Balsamine and *Nephrolepis auriculata* on repairing contaminated soil: patent CN102886377.
62. *Гальченко С.В., Чердакова А.С.* Фиторемедиация городских почв цинерарией серебристой (*Cineraria Silverdust* L.). Наука, образование, производство в решении экологических проблем (Экология-2021): материалы XVII Международной научно-технической конференции: в 2 т. Уфа: Уфимский государственный авиационный технический университет; 2021: 49–55.
63. *Высоцкий С.П., Фркизе О.В.* Технология фиторемедиации загрязненных тяжелыми металлами почв с помощью декоративных травянистых растений. Вестник Донбасской национальной академии строительства и архитектуры. 2019; 5 (139): 105–112.
64. *Довбан К.И.* Зеленые удобрения в современном земледелии: вопросы теории и практики. Минск: Белорусская наука; 2009. 404.
65. *Гальченко С.В., Мажайский Ю.А., Гусева Т.М., Чердакова А.С.* Фиторемедиация городских почв, загрязненных тяжелыми металлами, декоративными цветочными культурами. Вестник Рязанского государственного университета имени С.А. Есенина. 2015; 4 (49).
66. *Фрунзе О.В.* Фиторемедиация загрязненных тяжелыми металлами почв с помощью древесных растений. Биодиагностика состояния природных и природно-техногенных систем: материалы XIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Киров: Вятский государственный университет; 2021: 332–334.
67. *Анилова Л.В., Сальникова Е.В., Примак О.В., Шарыгина М.В.* Перспективы фиторемедиации почвенного покрова урбанизированных территорий (на примере г. Оренбурга). Вестник Оренбургского государственного университета. 2012; 6 (142): 82–85.
68. *Яшин В.М., Пыленок П.И., Майсснер Р., Рунн Х.* Оценка загрязнения и перспективы фиторемедиации аллювиальных почв Окской поймы. Новые методы и результаты исследований ландшафтов в Европе, центральной Азии и Сибири: монография: в 5 т. Москва: Всероссийский научно-исследовательский институт агрохимии им. Д.Н. Прянишникова; 2018: 212–217.
69. *Лукаткин А.С., Бармаков Д.И.* Способ биологической очистки почв: патент RU2231944С2.
70. *Абдуллаев С.Ф., Сафаралиев Н.М., Партоев К.* Исследование биологического поглощения тяжелых металлов растением-фиторемедиантом – топинамбуром (*Helianthus tuberosus* L.). Химическая безопасность. 2019; 3 (1): 110–117.
71. *Roemer W., Kang D., Egle K., Gerke J., Keller H.* The acquisition of cadmium by *Lupinus albus* L., *Lupinus angustifolius* L., and *Lolium multiflorum* Lam. *J. of Plant Nutr. and Soil Sci.* 2000; 163: 623–628.
72. *Trejo N., Matus I., Pozo A., Walter I., Hirzel J.* Cadmium phytoextraction capacity of white lupine (*Lupinus albus* L.) and narrow-leaved lupine (*Lupinus angustifolius* L.) in three contrasting agroclimatic conditions of Chile. *Chilean J. Agric. Res.* 2016; 76 (2): 228–235.
73. *Fumagalli P., Comolli R., Ferre Ch., Ghiani A., Gentili R., Citterio S.* The rotation of white lupine (*Lupinus albus* L.) with metal-accumulating plant crops: A strategy to increase the benefits of soil phytoremediation. *Journal of Environmental Management.* 2014; 145: 35–42.
74. *Большева Т.Н., Касатиков В.А., Абакар А.У.* Использование люпина узколистного (*Lupinus Angustifolius* L.) для фиторемедиации почв с полиметаллическим загрязнением. Проблемы агрохимии и экологии. 2016; 4: 51–53.
75. *Куриленко В.В., Осмоловская Н.Г.* Фиторемедиационный способ очистки почв, загрязненных тяжелыми металлами: патент RU2017137084.

Поступила в редакцию 02.03.2024; принята 19.04.2024.

Авторский коллектив

Мещерякова Виктория Юрьевна – ординатор кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская пл., 1; e-mail: Victoria_24mv@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6648-8024>.

Дьякова Нина Алексеевна – доктор фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская пл., 1; e-mail: Ninochka_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-3881>.

Павлова Юлия Александровна – ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская пл., 1; e-mail: u.a.selivanova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1204-927X>.

Образец цитирования

Мещерякова В.Ю., Дьякова Н.А., Павлова Ю.А. Перспективы использования различных растений с целью фиторемедиации почв, загрязненных тяжелыми металлами. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 139–154. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-139-154.

PHYTOREMEDIATION PROSPECTS FOR SOILS CONTAMINATED WITH HEAVY METALS

V.Yu. Meshcheryakova, N.A. D'yakova, Yu.A. Pavlova

Voronezh State University, Voronezh, Russia

Phytoremediation is an effective technique of using plants to restore contaminated soils.

The aim of this work is to review promising hyperaccumulators with regard to phytoremediation.

Different types of plants, genetic and cellular engineering and other techniques that contribute to soil purification from heavy metals are used for phytoremediation. The paper presents an overview of hyperaccumulators that are able to accumulate various contaminants in the tissues of aboveground organs. The literature search was carried out in such databases as eLIBRARY and CyberLeninka. Plants for phytoremediation should meet a large set of specific criteria. However, no plant can satisfy all of them. Therefore, choosing the most effective plant is a difficult task. The paper analyzes plants used for phytoremediation on the territory of the Russian Federation. The list of studies included in the review demonstrates the peculiarities of certain heavy metal accumulation by different plants. At the same time, the majority of plants used for phytoremediation (about 75 %) accumulate nickel. Only a small number of plants are able to accumulate other heavy metals, such as copper, zinc, cadmium, and lead. Some publications presented in the review indicate that for effective phytoremediation, it is also necessary to pay attention to the soil composition and other external factors. This remark is really crucial.

Currently, phytoremediation is an understudied unpredictable technique for cleaning up contaminated soils. It has not received widespread use yet, but it is promising.

Key words: phytoremediation, heavy metals, hyperaccumulation, soil cleanup.

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

Author contributions

Research concept and design: D'yakova N.A.

Data collection and processing, experimental design: Meshcheryakova V.Yu.

Data analysis and interpretation: Meshcheryakova V.Yu., D'yakova N.A.

Text writing and editing: D'yakova N.A., Meshcheryakova V.Yu., Pavlova Yu.A.

References

1. Davydova S.L., Tagasova V.I. *Tyazhelye metally kak supertoksikanty XXI v* [Heavy metals as supertoxicants of the 21st century]. Moscow: Izd-vo RUDN; 2002. 140 (in Russian).
2. Bizilli S.P., Rugh C.L., Meagher R.B. Phytodetoxification of hazardous organomercurials by genetically engineered plants. *Nat. Biotechnol.* 2000; 18: 213–217.
3. Suyundukov Ya.T., Mirkin B.M., Abdullin Sh.R., Khasanova G.R., Sal'manova E.F. Rol' fitomelioratsii v proizvodstve plodorodiy chernozemov Zaural'ya (Bashkiriya) [The role of phytomelioration in reproducing black soil productivity in the Trans-Ural region (Bashkiria)]. *Pochvovedenie.* 2007; 10: 1217–1225 (in Russian).

4. Prasad M.N. Prakticheskoe ispol'zovanie rasteniy dlya vosstanovleniya ekosistem, zagryaznennykh metallami [Practical use of plants for restoration of ecosystems polluted by metals]. *Fiziologiya rasteniy*. 2003; 50 (5): 768–780 (in Russian).
5. Koptsik G.N. Problemy i perspektivy fitoremediatsii pochv, zagryaznennykh tyazhelymi metallami (obzor literatury) [Problems and prospects for phytoremediation of soils contaminated with heavy metals (literature review)]. *Pochvovedenie*. 2014; 9: 1113 (in Russian).
6. Ushakova E.S. Sposob oчитki pochv g. Omutninska, sodержashchikh tyazhelye metally, s pomoshch'yu rasteniy-giperakkumulyatorov [Cleaning soils containing heavy metals using hyperaccumulators, Omutninsk city case-study]. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i razrabotki*. 2018; 3 (12 (29)): 130–131 (in Russian).
7. Ghosh M., Singh S.P. A Review on Phytoremediation of Heavy Metals and Utilization of It's by Products. *Asian Journal of Energy and Environment*. 2005; 6 (4): 214.
8. Tangahu B.V., Abdullah S.R.S., Basri H. A Review on Heavy Metals (As, Pb, and Hg) Uptake by Plants Through Phytoremediation. *International Journal of Chemical Engineering*. 2011; 2011: 939161. DOI: 10.1155/2011/939161.
9. Andreeva I.V., Baybekov R.F., Zlobina M.V. Fitoremediatsiya pochv, zagryaznennykh tyazhelymi metallami [Phytoremediation of soils contaminated with heavy metals]. *Melioratsiya i rekul'tivatsiya, ekologiya*. 2009; 5: 5–11 (in Russian).
10. Titov A.F., Talanova V.V., Kaznina N.M. *Fiziologicheskie osnovy ustoychivosti rasteniy k tyazhelym metallam: uchebnoe posobie* [Physiological bases of plant resistance to heavy metals: Textbook]. Petrozavodsk: Karel'skiy nauchnyy tsentr RAN; 2011. 77 (in Russian).
11. Koptsik G.N. Sovremennye podkhody k remediatsii pochv, zagryaznennykh tyazhelymi metallami (obzor literatury) [Modern approaches to remediation of soils contaminated with heavy metals (literature review)]. *Pochvovedenie*. 2014; 7: 851–868 (in Russian).
12. Saraswat S. Rai J.P.N. Phytoextraction potential of six plant species grown in multi-metal contaminated soil. *Chemistry and Ecology*. 2009; 25 (1): 1–11.
13. Mohamed Saber, Hussein F. Abuouzienna, Essam Hoballah, Fatma Abdelzaher, AzzaTurkey, Alaa Zaghoul. Risk assessment and mitigation measures for certain amendments used in the bioremediation of sewage soils. *Int. J. Chem Tech Res*. 2015; 8 (6): 423–440.
14. Bouwman L.A., Bloem J., Romkens P.F., Boon G.T., Vangronsveld J. Beneficial effects of the growth of metal tolerant grass on biological and chemical parameters in copper- and zinc-contaminated sandy soils. *Minerva Biotechnologica*. 2001; 13: 19–26.
15. McCutcheon S.C., Schnoor J.L. *Overview of phytotransformation and control of wastes. Phytoremediation: transformation and control of contaminants*. New York: John Wiley; 2003: 3–58.
16. Sklyarova A.A., Zadera M.I. O vozmozhnosti primeneniya metoda fitoremediatsii dlya pochv sel'skokhozyaystvennogo naznacheniya, zagryaznennykh tyazhelymi metallami, primenitel'no k pochvam oktyabr'skogo rayona [Phytoremediation technique for agricultural soils contaminated with heavy metals in Oktyabr'skiy district]. *Molodaya nauka agrarnogo Dona: traditsii, opyt, innovatsii*. 2018; 2-2: 102–105 (in Russian).
17. Srivastava N. Role of phytochelatin in phytoremediation of heavy metals contaminated soils. *Phytoremediation*. Cham: Springer International Publishing; 2016: 393–419.
18. Klevtsova M.A., Voronin A.A., Lepeshkina L.A., Li Chzhao. Rasteniya-akkumulyatory tyazhelykh metallov i vozmozhnosti ikh ispol'zovaniya v ekologicheskoy restavratsii pochv [Plants-accumulators of heavy metals and their use in ecological restoration of soils]. *Sovremennye problemy introduktsii i sokhraneniya bioraznobraziya rasteniy: materialy 3-y zaachnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Modern problems of introduction and conservation of plant biodiversity: Proceedings of the 3rd research-to-practice conference]. Voronezh, 2017: 156–159 (in Russian).
19. Panchenko L.V., Muratova A.Yu., Turkovskaya O.V., Malakhovskaya L.V. Estestvennaya i eksperimental'naya fitoremediatsiya zagryaznennoy tyazhelymi metallami pochvy s territorii neftepererabatyvayushchego zavoda [Natural and experimental phytoremediation of soils contaminated with heavy metals from an oil refinery]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009; 10: 585–589 (in Russian).
20. Leštan D., Luo C., Li X. The use of chelating agents in the remediation of metalcontaminated soils: A review. *Environ. Pollut*. 2008; 153: 3–13.

21. Bhargava A., Carmona F.F., Bhargava M., Srivastava S. Approaches for enhanced phytoextraction of heavy metals. *J. Environ. Manag.* 2012; 105: 103–120.
22. Baker A. Accumulators and excluders-strategies in the response of plants to heavy metals. *J. Plant Nutr.* 1981; 3 (1-4): 643–654.
23. Galiulin R.V., Bashkin V.N., Galiulina R.R. Vliyanie effektorov fitoekstraksii na fermentnuyu aktivnost' pochvy, zagryaznennoy tyazhelymi metallami [Phytoextraction effectors for enzymatic activity of soils contaminated with heavy metals]. *Agrokimiya.* 1998; 7: 77–86 (in Russian).
24. Atamanova E.B. Rol' EDTA i limonnoy kisloty v fitoremediatsii drevesnymi rasteniyami territoriy Kostromskoy oblasti, zagryaznennykh med'yu [The role of EDTA and citric acid in woody plant phytoremediation of copper-contaminated areas of the Kostroma region]. *Aktual'nye problemy i perspektivy razvitiya lesopromyshlennogo kompleksa: materialy IV Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Current problems and prospects for the development of the forest industry complex: Proceedings of the 4th International Research-to Practice Conference]. Kostroma: Kostromskoy gosudarstvennyy universitet; 2021: 207–210 (in Russian).
25. Lukatkin A.S., Pugaev S.V. *Sposob podgotovki zagryaznennoy tyazhelymi metallami pochvy dlya fitoremediatsii: patent RU2670253C1* [Technique for preparing soils contaminated with heavy metals for phytoremediation: Patent RU2670253C1] (in Russian).
26. Ol'shanskaya L.N., Khalieva A.S., Kuznetsova A.A. Vliyanie obrabotki semyan v postoyannom magnitnom pole na protsessy rosta i razvitiya rasteniy i fitoremediatsiyu imi pochvy ot kationov medi i svintsa [Effect of seed treatment in a constant magnetic field on the processes of plant growth and development and phytoremediation of soil from copper and lead cations]. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta.* 2013; 16 (13): 154–158 (in Russian).
27. Prasad M.N.V., Freitas H.M.O. Metal hyperaccumulation in plants – Biodiversity prospecting for phytoremediation technology. *Electronic J. of Biotechnology.* 2003; 6 (3): 285–321.
28. Yin-Ming Li, Rufus L. Chaney, Roger D. Reeves, J. Scott Angle, Alan J.M. Baker. *Thlaspi caerulescens subspecies for cadmium and zinc recovery: patent US7049492B1.*
29. Rufus L. Chaney, Jay Scott Angle, Alan J.M. Baker, Yin-Ming Li. *Method for phytomining of nickel, cobalt and other metals from soil: patent US5711784.*
30. Yuan Yi Ning, Lu Ming. *Method for treating antimony, arsenic, lead and zinc-polluted soil or water body by using hyperaccumulator Arthroxon hispidus: patent CN104174638.*
31. Wang Z., Liu X., Qin H. Bioconcentration and translocation of heavy metals in the soil-plants system in Machangqing copper mine, Yunnan Province, China. *Journal of Geochemical Exploration.* 2019; 200: 159–166.
32. Pulford I.D., Watson C. Phytoremediation of heavy metalcontaminated land by trees – a review. *Environment International.* 2003; 29: 529–540.
33. Wieshammer G., Unterbrunner R., Bañares García T., Zivkovic M.F., Puschenreiter M., Wenzel W.W. Phytoextraction of Cd and Zn from agricultural soils by *Salix* ssp. and intercropping of *Salix caprea* and *Arabidopsis halleri*. *Plant and Soil.* 2007; 298: 255–264.
34. Brunner I., Luster J., Günthardt-Goerg M.S., Frey B. Heavy metal accumulation and phytostabilisation potential of tree fine roots in a contaminated soil. *Environ. Pollut.* 2008; 152: 559–568.
35. Kolesnikova A.A., Kachmar A.P., Frunze O.V. Fitoremediatsiya pochv, zagryaznennykh ionami kobal'ta, margantsa i khroma [Phytoremediation of soils contaminated with cobalt, manganese and chromium ions]. *Donetskie chteniya 2019: obrazovanie, nauka, innovatsii, kul'tura i vyzovy sovremennosti: materialy IV Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii* [Donetsk Readings 2019: Education, Research, Innovation, Culture and Challenges of Our Time: Proceedings of the 4th International Scientific Conference]. Donetsk: Donetskii natsional'nyy universitet; 2019: 347–349 (in Russian).
36. Bhargava A., Carmona F.F., Bhargava M., Srivastava S. Approaches for enhanced phytoextraction of heavy metals. *J. Environ. Manag.* 2012; 105: 103–120.
37. Martínez M., Bernal P., Almela C., Vélez D., García-Agustín P., Serrano R., Navarro-Aviñó J. An engineered plant that accumulates higher levels of heavy metals than *Thlaspi caerulescens*, with yields of 100 times more biomass in mine soils. *Chemosphere.* 2006; 64: 478–485.
38. Postrikan' B.N., Knyazev A.V., Kuluev B.R., Yakhin O.I., Chemeris A.V. Aktivnost' sinteticheskogo psevdofitokhelatinovogo gena v rasteniyakh tabaka [Potency of the synthetic pseudophytochelatin gene in tobacco plants]. *Fiziologiya rasteniy.* 2012; 59 (2): 303–308 (in Russian).

39. Alford É.R., PilonSmits E.A.H., Paschke M.W. Metallophytes – a view from the rhizosphere. *Plant Soil*. 2010; 337: 33–50.
40. Hu Jiangqin, Pang Jiliang, Wang Lilin, Xiang Taihe, Zhang Daoxiang. *Cultivating method of transgenic petunia capable of removing environmental pollutants efficiently: patent CN101768603*.
41. Terry Norman, Pilon-Smits Elizabeth, Zhu Yong Liang. *Heavy metal phytoremediation: patent US6576816*.
42. Gladkov E.A., Gladkova O.V. Ekobiogeotekhnologicheskie podkhody dlya povysheniya koeffitsienta biologicheskogo pogloshcheniya rasteniy v fitoremediatsii. *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta [Ecobiogeotechnological approaches for increasing the biological absorption of plants in phytoremediation]*. *Nauki o zemle*. 2019; 4 (4): 32–40 (in Russian).
43. Bhargava A., Carmona F.F., Bhargava M., Srivastava S. Approaches for enhanced phytoextraction of heavy metals. *J. Environ. Manag.* 2012; 105: 103–120.
44. Wei S., da Silva J.A.T., Zhou Q. Agroimproving method of phytoextracting heavy metal contaminated soil. *J. Hazard. Materials*. 2008; 150: 662–668.
45. Korzh O.P., Savchenko I.G., Gura N.O. *Fitopemediatsiyinyi cnocib ochishcheniya gruntiv vid vazhkikh metaliv: patent UA76416 [Phytoremediation technique for cleaning groundwater from heavy metals: Patent UA76416]* (in Ukraine).
46. Postnikov D.A. *Sposob ochistki pochv ot tyazhelykh metallov: patent RU2365078S1 [Techniques for cleaning soils from heavy metals: Patent RU2365078C1]* (in Russian).
47. Kireycheva L.V., Il'inskiy A.V., Yashin V.M. K voprosu fitoremediatsii pochv, zagryaznennykh kompleksom tyazhelykh metallov [On the issue of phytoremediation of soils contaminated with heavy metals]. *Melioratsiya i vodnoe khozyaystvo*. 2016; 4: 8–13 (in Russian).
48. Volkov K.S., Ivanova E.M., Veliksar S.G. Vozmozhnosti ispol'zovaniya rasteniy razlichnykh semeystv v tselyakh fitoremediatsii zagryaznennykh med'yu territoriy [Using plants of different families for phytoremediation of copper-contaminated territories]. *Problemy regional'noy ekologii*. 2013; 1: 97–101 (in Russian).
49. Alekseeva-Popova N.V., Drozdova I.V., Kalimova I.B. Kонтентирование tyazhelykh metallov vidami sem. Cruciferae flory severnogo Kavkaza v svyazi s problemoy fitoremediatsii [Concentration of heavy metals by species of the Cruciferae family in the North Caucasus: Phytoremediation problem]. *Geokhimiya*. 2015; 5: 466–474 (in Russian).
50. Ol'shanskaya L.N., Tarushkina Yu.A., Stoyanov A.V., Russkikh M.L. *Fitoremediatsionnye tekhnologii v zashchite gidrosfery: monografiya [Phytoremediation technologies for hydrosphere protection: Monograph]*. Saratov: Sarat. gos. tekhn. un-t.; 2011. 136 (in Russian).
51. Postnikov D.A. *Fitomelioratsiya i fitoremediatsiya pochv sel'skokhozyaystvennogo naznacheniya s razlichnoy stepen'yu okul'turennosti i ekologicheskoy nagruzki [Phytomelioration and phytoremediation of agricultural soils with various cultural state and environmental load]: avtoref. dis. ... d-ra s.kh. nauk*. Bryansk: Izdat. tsentr FGOU VPO MGAU; 2009 (in Russian).
52. Khusnidinov Sh.K., Zamashchikov R.V., Dmitriev N.N., Butyrin M.V., Sosnitskaya T.N., Dagurov A.V. *Sposob ochistki pochv, zagryaznennykh mysh'yakom, kadmiem i svintsom, s ispol'zovaniem sverbigi vos-tochnoy: patent RU2020120991 [Method for cleaning soils contaminated with arsenic, cadmium and lead using eastern sverbiga: Patent RU2020120991]* (in Russian).
53. Tebieva D.I., Bekuzarova S.A., Bekmurzov A.D., Kebalova L.A. *Sposob fitoremediatsii avtomobil'nykh dorog: patent RU2020110423 [Method for motorway phytoremediation: Patent RU2020110423]* (in Russian).
54. Smirnov Yu.D., Kremcheev E.A., Matveeva V.A., Chukaeva M.A., Gromyka D.S. *Sposob ochistki pochv ot tyazhelykh metallov: patent RU2019124369 [Method for cleaning soils from heavy metals: Patent RU2019124369]* (in Russian).
55. Ozerova D.V. Izuchenie protsessa fitoremediatsii pochv, zagryaznennykh tyazhelymi metallami [Studying the process of phytoremediation of soils contaminated with heavy metals]. *Mezhdunarodnaya nauchno-tekhnicheskaya konferentsiya molodykh uchenykh BGTU im. V.G. Shukhova [International research and technical conference of young scientists, Belgorod State Technical University named after V.G. Shukhov]*. Belgorod: Belgorodskiy gosudarstvennyy tekhnologicheskii universitet im. V.G. Shukhova; 2015: 499–500 (in Russian).

56. Salt D.E., Prince R.C., Pickering I. J., Raskin I. Mechanisms of cadmium mobility and accumulation in Indian Mustard. *Plant Physiol.* 1995; 109: 1427–1433.
57. Hart J.J., Welch R.M., Norvell W.A., Sullivan L.A., Kochian L.V. Characterization of cadmium binding, uptake and translocation in intact seedlings of bread and durum wheat cultivars. *Plant Physiol.* 1998; 116: 1413–1420.
58. Ul'rikh D.V., Timofeeva S.S. Fitoremediatsiya zagryaznennykh pochv i tekhnogennykh gruntov khvostokhranilishch na territorii mednorudnykh predpriyatii yuzhnogo Urala [Phytoremediation of contaminated soils and technogenic grounds of tailings dumps on the territory of copper ore enterprises of the Southern Urals]. *Gornyy informatsionno-analiticheskiy byulleten' (nauchno-tekhnicheskii zhurnal)*. 2016; 3: 341–349 (in Russian).
59. Zhang Xingli, Zhou Qixing, Shi Honglei, Gao Yuanyuan. *Method for restoring Cd-polychlorinated dibenzofurans polluted soil by utilizing French marigold: patent CN103480625*.
60. Lin Maohong, Zhou Qixing, Su Hui, Zhou Ruiren, Gao Yuanyuan. *Method for remediating soil polluted with cadmiumpolychlorinated biphenyl compounds: patent CN103191915*.
61. Jing Yande. *New application of French marigold, Balsamine and Nephrolepis auriculata on repairing contaminated soil: patent CN102886377*.
62. Gal'chenko S.V., Cherdakova A.S. Fitoremediatsiya gorodskikh pochv tsinerariy serebristoy (Cineraria Silverdust L.) [Phytoremediation of urban soils by Cineraria Silverdust L.]. *Nauka, obrazovanie, proizvodstvo v reshenii ekologicheskikh problem (Ekologiya-2021): materialy XVII Mezhdunarodnoy nauchno-tekhnicheskoy konferentsii: v 2 t* [Research, education, and industry in solving environmental problems (Ecology-2021): Proceedings of the 17th International Research and Technical Conference: In 2 volumes]. Ufa: Ufimskiy gosudarstvennyy aviatsionnyy tekhnicheskii universitet; 2021: 49–55 (in Russian).
63. Vysotskiy S.P., Frknze O.V. Tekhnologiya fitoremediatsii zagryaznennykh tyazhelymi metallami pochv s pomoshch'yu dekorativnykh travyanistykh rasteniy [phytoremediation techniques for soils contaminated with heavy metals using ornamental herbaceous plants]. *Vestnik Donbasskoy natsional'noy akademii stroitel'stva i arkhitektury*. 2019; 5 (139): 105–112 (in Russian).
64. Dovban K.I. *Zelenye udobreniya v sovremennom zemledelii: voprosy teorii i praktiki* [Green fertilizers in modern agriculture: Theoretical and practical issues]. Minsk: Belorusskaya nauka; 2009. 404. (in Russian).
65. Gal'chenko S.V., Mazhayskiy Yu.A., Guseva T.M., Cherdakova A.S. Fitoremediatsiya gorodskikh pochv, zagryaznennykh tyazhelymi metallami, dekorativnymi tsvetochnymi kul'turami [Phytoremediation of urban soils contaminated with heavy metals by ornamental flower crops]. *Vestnik Ryazanskogo gosudarstvennogo universiteta imeni S.A. Esenina*. 2015; 4 (49) (in Russian).
66. Frunze O.V. Fitoremediatsiya zagryaznennykh tyazhelymi metallami pochv s pomoshch'yu drevesnykh rasteniy [Phytoremediation of soils contaminated with heavy metals using woody plants]. *Biodiagnostika sostoyaniya prirodnykh i prirodno-tekhnogennykh sistem: materialy XIX Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii c mezhdunarodnym uchastiem* [Biodiagnostics of natural and natural-technogenic systems: Proceedings of the 19th All-Russian research and practical conference with international participation]. Kirov: Vyatskiy gosudarstvennyy universitet; 2021: 332–334 (in Russian).
67. Anilova L.V., Sal'nikova E.V., Primak O.V., Sharygina M.V. Perspektivy fitoremediatsii pochvennogo pokrova urbanizirovannykh territoriy (na primere g. Orenburga) [Prospects for phytoremediation of the soil cover in the urbanized territories of the Orenburg city]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 6 (142): 82–85 (in Russian).
68. Yashin V.M., Pylonok P.I., Mayssner R., Rupp Kh. Otsenka zagryazneniya i perspektivy fitoremediatsii allyuvial'nykh pochv Okskoy poymy [Pollution assessment and phytoremediation prospects of alluvial soils of the Oka floodplain]. *Novye metody i rezul'taty issledovaniy landshaftov v Evrope, tsentral'noy Azii i Sibiri* [New methods and results of landscape studies in Europe, Central Asia and Siberia]: monografiya; v 5 t. Moscow: Vserossiyskiy nauchno-issledovatel'skiy institut agrokhimii im. D.N. Pryanishnikova; 2018: 212–217 (in Russian).
69. Lukatkin A.S., Bashmakov D.I. *Sposob biologicheskoy ochistki pochv: patent RU2231944C2* [Method for biological purification of soils: Patent RU2231944C2] (in Russian).

70. Abdullaev S.F., Safaraliev N.M., Partoev K. Issledovanie biologicheskogo pogloshcheniya tyazhelykh metallov rasteniyem-fitoremediantom – topinambur (Helianthus tuberosus L.) [Study of biological accumulation of heavy metals by a phytoremediant plant – Jerusalem artichoke (Helianthus tuberosus L.)]. *Khimicheskaya bezopasnost'*. 2019; 3 (1): 110–117 (in Russian).
71. Roemer W., Kang D., Egle K., Gerke J., Keller H. The acquisition of cadmium by *Lupinus albus* L., *Lupinus angustifolius* L., and *Lolium multiflorum* Lam. *J. of Plant Nutr. and Soil Sci.* 2000; 163: 623–628.
72. Trejo N., Matus I., Pozo A., Walter I., Hirzel J. Cadmium phytoextraction capacity of white lupine (*Lupinus albus* L.) and narrow-leaved lupine (*Lupinus angustifolius* L.) in three contrasting agroclimatic conditions of Chile. *Chilean J. Agric. Res.* 2016; 76 (2): 228–235.
73. Fumagalli P., Comolli R., Ferre Ch., Ghiani A., Gentili R., Citterio S. The rotation of white lupin (*Lupinus albus* L.) with metal-accumulating plant crops: A strategy to increase the benefits of soil phytoremediation. *Journal of Environmental Management*. 2014; 145: 35–42.
74. Bolysheva T.N., Kasatkov V.A., Abakar A.U. Ispol'zovanie lyupina uzkolistnogo (*Lupinus Angustifolius* L.) dlya fitoremediatsii pochv s polimetallicheskim zagryazneniem [Use of narrow-leaved lupine (*Lupinus Angustifolius* L.) for phytoremediation of soils with polymetallic contamination]. *Problemy agrokhimii i ekologii*. 2016; 4: 51–53 (in Russian).
75. Kurilenko V.V., Osmolovskaya N.G. *Fitoremediatsionnyy sposob ochistki pochv, zagryaznennykh tyazhelymi metallami: patent RU2017137084* [Phytoremediation method for cleaning soils contaminated with heavy metals: Patent RU2017137084] (in Russian).

Received March 02, 2024; accepted April 19, 2024.

Information about the authors

Meshcheryakova Viktoriya Yur'evna, Medical Resident, Chair of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Sq., 1; e-mail: Victoria_24mv@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6648-8024>.

D'yakova Nina Alekseevna, Doctor of Sciences (Pharmaceutical Sciences), Associate Professor, Chair of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Sq., 1; e-mail: Ninochka_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-3881>.

Pavlova Yuliya Aleksandrovna, Teaching Assistant, Chair of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Sq., 1; e-mail: u.a.selivanova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1204-927X>.

For citation

Meshcheryakova V.Yu., D'yakova N.A., Pavlova Yu.A. Perspektivy ispol'zovaniya razlichnykh rasteniy s tsel'yu fitoremediatsii pochv, zagryaznennykh tyazhelymi metallami [Phytoremediation prospects for soils contaminated with heavy metals]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 3: 139–154. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-139-154 (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 редакции:
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